



**HAL**  
open science

# Évaluer un test de dépistage : les choix de la Haute Autorité de santé et de ses experts en matière de tests d'ADN foetal

Carine Vassy

► **To cite this version:**

Carine Vassy. Évaluer un test de dépistage : les choix de la Haute Autorité de santé et de ses experts en matière de tests d'ADN foetal. Cahiers Droit, Sciences & Technologies, 2022, 15, pp.27-44. 10.4000/cdst.6268 . hal-03987152

**HAL Id: hal-03987152**

**<https://hal.science/hal-03987152>**

Submitted on 14 Feb 2023

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**Titre :** Evaluer un test de dépistage : les choix de la Haute Autorité de santé et de ses experts en matière de tests d'ADN fœtal

**Auteur :** Carine Vassy (IRIS, Université Sorbonne Paris Nord)

Avant-dernière version de l'article publié dans les *Cahiers Droit, Sciences et Technologies* (2022), n°15, en ligne.

La version définitive est en accès libre : <https://journals.openedition.org/cdst/6229>

**Résumé :**

Des tests d'ADN fœtal, aussi appelés dépistage prénatal non invasif, permettent de dépister des anomalies chez les fœtus. Quand ils ont commencé à être utilisés en France, le Ministère de la santé a demandé à une agence, la Haute Autorité de Santé, de procéder à leur évaluation. L'enjeu était de déterminer si ces tests devaient bénéficier d'un financement public et comment ils pouvaient être inclus dans le programme préexistant de dépistage. Cet article propose une analyse sociologique de l'évaluation de cette innovation qu'est le DPNI. L'étude est fondée sur une enquête par observation participante dans l'agence en 2016-2017. Cette recherche présente le dispositif de consultation d'experts et les critères choisis pour évaluer les coûts et l'efficacité des nouveaux tests dans la modélisation économétrique. L'analyse vise à expliquer pourquoi le rapport final de l'agence est proche des préconisations des associations professionnelles médicales et dans la continuité de l'action publique de dépistage prénatal menée jusque-là.

Mots clés : agence, Haute autorité de santé, dépistage prénatal, test non invasif, expert, trisomie 21, modélisation économique, évaluation

Abstract:

Fetal DNA tests, also known as non-invasive prenatal testing (NIPT), can detect abnormalities in fetuses. When they began to be used in France, the Ministry of Health asked an agency, the Haute Autorité de Santé, to assess them. The issue was to determine whether these tests should receive public funding and how they could be included in the pre-existing screening programme. This article proposes a sociological analysis of the evaluation of this innovation, the NIPT. The study is based on a participant observation survey in the agency in 2016-2017. This research presents the consultation mechanism with the experts and the criteria chosen to evaluate the costs and effectiveness of the new tests in econometric modelling. The analysis aims to explain why the final report of the agency is close to the recommendations of the medical professional associations and in line with the public action of prenatal screening carried out until then.

Keywords: agency, French National Authority for Health, prenatal testing, non invasive prenatal test, expert, trisomy 21, economic modelling, health technology assessment

---

Dans un grand nombre de pays occidentaux, les pouvoirs publics ont mis en place des procédures pour évaluer les nouvelles technologies biomédicales. Ils cherchent à déterminer

s'il faut mettre l'innovation à la disposition des patients, et quand il y a un système public d'assurance maladie, s'il faut la financer avec l'argent de la collectivité.

En France, cette évaluation est effectuée depuis 2004 par la Haute Autorité de Santé (HAS). Cette agence a pour mission d'assurer l'objectivité scientifique et la transparence de l'évaluation, en mettant en place des dispositifs de consultation d'experts et en publiant ses rapports. Elle doit également faire preuve d'ouverture, en intégrant le point de vue d'acteurs qui étaient peu écoutés jusque-là, comme les représentants des patients. L'objectif est de rompre avec la situation antérieure où le Ministère de la santé évaluait les innovations sans expertise spécialisée, au cours de discussions avec un nombre limité d'interlocuteurs, comme les promoteurs médicaux des nouvelles techniques.

Mais le principe d'ouverture est difficile à atteindre. Le poids de la profession médicale est important à la HAS, comme dans d'autres agences sanitaires en France, ce qui fait craindre le développement d'une technocratie (Benamouzig et Besançon, 2005). De même, dans les agences d'autres pays, ce sont des experts médicaux et scientifiques qui évaluent les innovations, négligeant le point de vue des patients et des professionnels qui délivrent les soins au quotidien (Lehoux et Blume, 2000 ; Webster, 2004). L'évaluation peut se limiter à l'analyse d'aspects quantitatifs, formalisés dans des études cliniques et épidémiologiques produites par des chercheurs d'hôpitaux universitaires avec l'aide d'industriels qui souhaitent élargir le marché (Lehoux et Blume, 2000 ; Faulkner, 2009).

Des agences en Europe, intervenant dans divers domaines, ont été critiquées pour la sélection de leurs experts. Ces derniers sont recrutés en fonction de leur appartenance à des réseaux professionnels car ils contribuent à forger des politiques acceptables dans leur milieu (Koutalakis et al., 2007). Un tel choix augmente les chances que la future réglementation soit bien acceptée par les professionnels du domaine concerné, et donc cela accroît la légitimité des agences. De même la Haute Autorité de Santé choisit souvent ses experts parmi les cliniciens les plus renommés, de manière à trouver un consensus autour de mesures applicables dans les lieux de soins (Castel, Robelet, 2009). Du fait de l'influence médicale, plusieurs recommandations de bonnes pratiques en cancérologie, publiées par la HAS, se sont avérées peu contraignantes pour les cliniciens (Castel, Robelet, 2009). On constate néanmoins dans cette agence un recours accru à l'évaluation économique qui prend en compte d'autres critères que la seule efficacité thérapeutique (Robelet et al., 2019).

L'évaluation économique est de plus en plus utilisée dans les agences sanitaires en Europe. Elle s'appuie sur des modèles économétriques, utilisant des données issues de la littérature biomédicale internationale. Ce mode d'évaluation quantitatif semble garantir une certaine objectivité. Pourtant quand les membres de plusieurs agences en Europe évaluent les coûts et l'efficacité de la même innovation, en s'appuyant sur une littérature biomédicale commune, ils peuvent aboutir à des conclusions divergentes. Le résultat des évaluations économiques dépend du profil des évaluateurs car ils adoptent des critères de modélisation différents (Webster, 2004).

Cet article propose d'analyser les modalités d'évaluation des innovations biomédicales à partir du cas des tests d'ADN fœtal libre circulant, aussi appelés dépistage prénatal non invasif. Ils ont été évalués par la HAS en 2016 et 2017. Ces tests génétiques permettent de détecter la présence de trisomie 21 et d'autres anomalies chez les fœtus à partir de l'analyse du sang de la femme enceinte. Quels experts ont été invités à faire cette évaluation ? Comment ont-ils travaillé avec les membres de la HAS ? A partir de quels savoirs a-t-on jugé

de l'utilité de l'innovation ? Quelles décisions ont été prises en matière d'accès à l'innovation et de financement, et sur la base de quels critères ?

### **Méthodologie :**

Cette recherche est fondée sur une enquête dite « par observation participante » (Peretz, 2004). J'ai siégé au groupe de travail de la Haute Autorité de Santé, qui a évalué les tests d'ADN fœtal de mai 2016 jusqu'à la publication du rapport en mai 2017. J'ai été invitée comme experte du fait de mes travaux sociologiques sur le dépistage prénatal de la trisomie 21.

Le groupe s'est réuni lors de trois journées en mai, octobre et novembre 2016. Mon enquête a consisté à observer le dispositif de consultation des experts, et à noter les échanges oraux lors des journées de travail entre les membres du groupe et avec les personnes auditionnées lors de la seconde journée. J'ai aussi analysé les versions successives du rapport de l'agence.

Ces matériaux ont été complétés par l'analyse de documents portant sur les tests d'ADN fœtal (articles biomédicaux, recommandations des sociétés savantes en génétique et obstétrique, rapports publics etc...).

L'analyse a porté sur la division du travail entre les experts et l'équipe de l'agence avec une approche de sociologie des organisations (Crozier & Friedberg, 1977). Cette perspective accorde une attention particulière aux stratégies mises en œuvre par les acteurs et à leurs négociations. Cette approche a été complétée par une perspective de sociologie politique centrée sur le cadrage des problèmes publics et les instruments de l'action publique (Hassenteufel, 2008 ; Henry et al, 2015).

### **Commande du ministère et cadrage du problème**

Suite aux premières utilisations à l'étranger de tests d'ADN fœtal, plusieurs réunions ont eu lieu au Ministère de la santé sous l'égide de la Direction Générale de la Santé (DGS) de 2012 à 2014 (HAS, 2015). La DGS a ensuite saisi la Haute Autorité de Santé pour qu'elle établisse deux rapports. Le premier avait pour objectif d'évaluer les performances de ces tests pour détecter la trisomie 21 et le second leur « coût et (...) modalités de mise en œuvre, ainsi que les aspects éthiques, sociaux et organisationnels » (HAS, 2015, p.6).

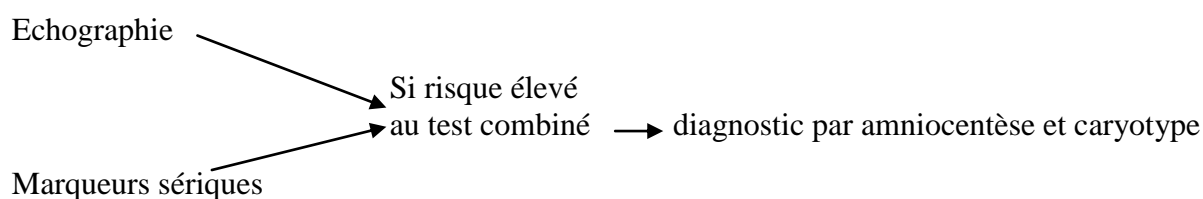
Dès la saisie de l'agence, les pouvoirs publics ont opéré un cadrage restrictif du problème posé par l'innovation. Ils ont demandé d'évaluer les tests pour la détection de la seule trisomie 21, anomalie pour laquelle un programme de dépistage était déjà en cours. Or les tests d'ADN fœtal disponibles en France dès 2013 pouvaient dépister également d'autres anomalies moins fréquentes, comme les trisomies 13 et 18, souvent mortelles in utero ou à la naissance, ainsi que des anomalies rares des chromosomes sexuels, dont la gravité fait toujours débat. Une clinique privée de la région parisienne avait commencé à proposer ces tests aux femmes enceintes en 2013 dans une version extensive. Selon la HAS, la DGS ne lui a demandé une évaluation que pour la détection de la trisomie 21 pour deux raisons : l'extension du dépistage à ces autres anomalies posait des « questions d'éthique » et les premières recherches médicales montraient que les tests étaient moins performants pour ces autres indications (HAS, 2015, p.6). Ce cadrage restrictif pose néanmoins question. Après la publication des

rappports de la HAS, l'usage des tests s'est répandu pour le dépistage de la trisomie 21, mais aussi des trisomies 13 et 18. A l'heure actuelle (juin 2022), les pouvoirs publics n'ont pas fait d'évaluation pour ces deux indications, tandis que de nouveaux tests d'ADN fœtal sont mis sur le marché en France pour détecter des anomalies supplémentaires, comme les remaniements chromosomiques déséquilibrés de plus ou moins grande taille.

Les rapports de la HAS ont respecté le cadre fixé par le Ministère. Le premier, publié en 2015, montre l'efficacité des nouveaux tests pour détecter la trisomie 21 (HAS, 2015). Le personnel de l'agence y synthétise la littérature biomédicale internationale, qui établit que les tests d'ADN ont un meilleur taux de détection que les tests conventionnels. Les nouveaux tests occasionnent moins de résultats faux positifs (annonce à tort que le risque de trisomie est élevé) et moins de faux négatifs (annonce à tort que le risque est faible). Les tests conventionnels sont les marqueurs sériques, qui consistent en une mesure biochimique des hormones dans le sang maternel, et les examens échographiques, qui reposent sur l'interprétation d'une image du fœtus. Les tests d'ADN fœtal sont également plus précis que le test combiné, qui calcule un risque de trisomie 21 en combinant le résultat des marqueurs sériques et des mesures échographiques du fœtus, combinaison qui donne un meilleur résultat que chaque test pris séparément.

Les tests ADN avaient donc la capacité de bouleverser la politique de dépistage de la trisomie 21 fœtale mise en œuvre jusque-là. Celle-ci reposait sur les deux tests de dépistage conventionnel et un test diagnostique génétique (voir figure 1). En cas de dépistage d'un risque élevé, les praticiens recommandaient à la femme enceinte une amniocentèse<sup>1</sup>. Ce prélèvement de liquide amniotique à travers la paroi abdominale permet d'analyser le caryotype du fœtus, c'est-à-dire d'examiner ses chromosomes à partir de ses cellules présentes dans le liquide amniotique. Cet examen donne un diagnostic certain sur la présence ou l'absence de trisomies et d'autres anomalies chromosomiques, mais il est invasif et potentiellement dangereux. Dans un petit nombre de cas, il entraîne une mort fœtale par fausse-couche dans les jours qui suivent le prélèvement.

Figure 1 : Stratégie de dépistage prénatal de la trisomie 21 en 2015 par le test combiné



Le premier rapport de la HAS a montré que les tests d'ADN fœtal occasionnaient beaucoup moins de résultats faux positifs que les examens biochimiques et échographiques (HAS, 2015). Ils offraient donc l'avantage d'éviter un grand nombre d'amniocentèses. Le rapport s'est néanmoins fait l'écho des recherches biomédicales qui montraient que les tests d'ADN fœtal donnaient quand-même des résultats faux positifs, quoiqu'en faible proportion. C'est pourquoi le rapport a conseillé de ne pas utiliser ces tests comme des tests diagnostiques, mais de confirmer ou infirmer leur résultat de risque élevé par un caryotype.

<sup>1</sup> Ou plus rarement un prélèvement de trophoblaste (cellules placentaires).

Suite à ce premier rapport, la HAS a entamé ses travaux pour évaluer comment ces tests pourraient être intégrés à la panoplie de ceux qui étaient déjà utilisés et à quel coût pour les finances publiques. La réponse à ces questions n'était pas simple. En effet, les tests ADN étaient performants, mais ils avaient aussi des inconvénients.

### **Des tests chers dans un domaine controversé**

Leur premier inconvénient était leur prix élevé par rapport aux tests conventionnels. Plusieurs versions ont été brevetées par des entreprises de biotechnologies californiennes. En 2013, le laboratoire de biologie médicale Cerba a proposé ce test en France au prix de 390 euros, après en avoir acquis une licence. D'autres entreprises qui sont entrées sur le marché français par la suite ont fixé le même prix. Des médecins hospitalo-universitaires ont mené des recherches sur ce test pour évaluer ses performances, parfois en partenariat avec Cerba. Pour financer leurs recherches, la Direction générale de l'offre de soins, au Ministère de la Santé, a mis en place un financement temporaire, en attendant le rapport de la HAS et le financement par l'Assurance maladie. Dans le référentiel des actes innovants hors nomenclature, le prix du test a été fixé à 390 euros.

Le second inconvénient de l'introduction des tests ADN était le risque de controverses médiatiques, comme celles qui avaient régulièrement accompagné l'annonce de changements dans le dépistage des anomalies fœtales en France depuis les années 1990 (Vassy, 2011). Des responsables de l'Eglise catholique et de la fondation Lejeune ont souvent exprimé leur désaccord face à ce dépistage et aux interruptions médicales de grossesse que la plupart des femmes choisissent de faire, quand elles sont confrontées au diagnostic d'une trisomie 21 fœtale. Ils accusent ce dépistage d'être une forme d'eugénisme, qui entraîne la disparition d'un groupe de personnes sur la base de leurs caractéristiques génétiques.

La question de l'eugénisme a aussi été posée publiquement par quelques médecins ayant eu des responsabilités politiques, comme Jean-François Mattei, quand il était député, et Didier Sicard, quand il présidait le Comité Consultatif national d'Ethique (Mattéi, 2000 ; Sicard, 2007). Ils ont évoqué la tendance du corps médical à pratiquer ce dépistage d'une manière quasi-systématique, au lieu de s'assurer du consentement de la femme enceinte. Selon eux, les praticiens ont peur du risque médico-légal, depuis que des parents ont poursuivi en justice des médecins qui n'avaient pas détecté des anomalies fœtales, les privant de la possibilité d'avorter. Les procès, comme l'affaire Perruche, qui a concerné en l'an 2000 la naissance d'un enfant gravement handicapé suite à une rubéole contracté par sa mère pendant la grossesse, n'ont pas été nombreux, mais ils ont été largement médiatisés. L'évolution législative ultérieure (loi du 4 mars 2002) protégeant les praticiens de ce type de poursuite n'a pas suffi à apaiser leurs craintes (Mameri, Fillion, Champenois, 2015).

### **Les problèmes d'informations des femmes enceintes**

Une autre controverse, beaucoup moins médiatique, s'est déroulée dans le milieu des professionnels de santé. Quelques obstétriciens et généticiens ont publié des enquêtes faites auprès de femmes enceintes, ou venant d'accoucher. Ils ont montré qu'une grande partie de ces femmes méconnaissaient ces tests de dépistage, notamment parce qu'elles surestimaient leur fiabilité, et que certaines étaient persuadées à tort que ces tests étaient obligatoires (Favre, 2007 ; Seror et Ville, 2009 ; Vassy, 2011).

Ces questionnements ont trouvé un écho parmi les sciences humaines et sociales. Des psychologues ont souligné l'anxiété que des femmes enceintes éprouvaient en recevant une

annonce de risque élevé, même si cette annonce s'avérait fausse ultérieurement dans la plupart des cas (Vassy, 2011). Une psychiatre a montré que même écartée, cette suspicion initiale pouvait perturber ensuite leur relation avec leur enfant.

Des chercheuses en sciences sociales ont fait valoir que ce dépistage était devenu intensif et routinier en France, malgré le faible nombre de grossesses concernées<sup>2</sup> (Löwy, 2014 ; Vassy, 2011; Ville et al., 2014). En comparant le déroulement de consultations dans plusieurs pays, des sociologues ont montré que les informations données aux femmes enceintes dans un hôpital en France étaient plus succinctes et orientées de manière à obtenir leur consentement au dépistage (Vassy, Rosman, Rousseau, 2014 ; Vassy, 2018).

Pour ne pas donner prise à la controverse médiatique, l'équipe de la HAS devait parvenir à formuler des recommandations légitimes et entérinées par un grand nombre d'experts. Quels sont les experts qui ont été recrutés ?

### **Prédominance des médecins parmi les experts**

Le dispositif de consultation mis en place par l'agence a accordé une large représentation aux professionnels biomédicaux. L'agence s'est adressée aux sociétés savantes pour les recruter. Celles-ci ont lancé un appel parmi leurs membres et ont transmis des noms de volontaires à l'agence. Parmi les 25 experts présents, il y avait 22 médecins<sup>3</sup>. Par ordre décroissant, le groupe comprenait cinq généticiens, cinq obstétriciens, trois biochimistes, deux spécialistes d'échographie fœtale, un médecin de Protection maternelle et infantile, un médecin généraliste, un pédiatre, une sage-femme, ainsi que des médecins de l'Agence de la biomédecine (ABM) et de l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM). Il n'y avait pas de représentant de l'Assurance-maladie. Les spécialités étaient fortement représentées, au détriment des sages-femmes et des médecins généralistes. Ces derniers reçoivent pourtant des femmes qui consultent en début de grossesse, période pour laquelle les tests de dépistage prénatal de la trisomie 21 sont conçus (Blondel). Les professeurs de médecine étaient largement représentés (8 sur 22), ainsi que les personnes de la région parisienne (11 sur 22). Les sept personnes auditionnées lors de la seconde journée étaient également des médecins.

Les trois experts non-médecins comprenaient une représentante des usagers, une salariée de l'ANSM et une sociologue (auteure de ces lignes). Le dispositif de consultation était donc défavorable à la prise en compte du point de vue des patients, ainsi que des sciences humaines et sociales.

L'équipe de la HAS était constituée de sept personnes du service Evaluation économique et de santé publique : quatre économistes, deux médecins et une épidémiologiste. Elles déterminaient l'ordre du jour et menaient les discussions. Elles ont choisi de n'inviter les experts qu'à trois journées de travail, dont une demi-journée consacrée à l'audition de personnes extérieures. Elles ont rédigé les versions successives du rapport, dévoilant au fur et à mesure certaines informations, comme les estimations économiques lors de la deuxième et troisième journée. Elles se succédaient pour exposer les parties du rapport qu'elles avaient

---

<sup>2</sup> La prévalence est estimée à 3 pour 1000 grossesses. Le risque s'accroît avec l'âge de la femme.

<sup>3</sup> Les experts biomédicaux sont désignés au masculin pour préserver leur anonymat. Le groupe comprenait 11 femmes et 11 hommes.

rédigées, sous forme de diaporamas présentés à un rythme soutenu. Elles ont posé des questions aux experts sur certains points et elles ont organisé quelques tours de table sur des sujets précis. Elles ont justifié le tempo rapide par la demande de la Direction Générale de la Santé d'avoir le rapport dans les meilleurs délais.

Le rythme des présentations orales était d'autant plus soutenu que le rapport était volumineux<sup>4</sup>. Mais cela ne facilitait pas la compréhension pour certains participants. Toutes les versions du rapport contenaient des expressions, voire des équations, économiques et épidémiologiques complexes. Il en allait de même pour les exposés, ce qui ne favorisait pas la prise de parole de ceux qui n'appartenaient ni à la profession médicale, ni au milieu des économistes.

Les experts et les membres de l'agence ont privilégié une appréhension quantitative des problèmes soulevés par l'évaluation de l'innovation. Les aspects non quantifiables, comme les questions éthiques, organisationnelles ou d'information, ont été abordés de manière succincte. L'enjeu essentiel pour les deux parties était le nombre de tests d'ADN fœtal qui seraient financés par l'Assurance maladie, suite à la publication du rapport.

### **Un enjeu commun, le nombre de tests futurs**

Ce nombre était un enjeu professionnel important pour les experts en génétique. Il allait conditionner le développement de l'activité des laboratoires de génétique publics et privés. Il était prévisible que la mise en œuvre des tests d'ADN allait faire baisser le nombre de caryotypes à effectuer, puisqu'il y aurait moins de résultats positifs qu'avec le dépistage conventionnel. Il y avait donc un enjeu à développer l'activité de tests d'ADN fœtal, pour maintenir le volume d'activité et les emplois dans les laboratoires publics et privés, et justifier de nouveaux investissements.

Pour les experts en obstétrique, il était également important d'obtenir un large accès des femmes enceintes aux nouveaux tests, qui étaient déjà proposés par des praticiens libéraux et des cliniques privées avec un certain succès malgré leur prix élevé. Il y avait donc des inégalités économiques d'accès à ces tests. Un large usage des tests d'ADN pouvait donner à cette spécialité l'image d'une discipline à la pointe du progrès scientifique, capable de détecter la plupart des trisomies 21 et d'autres anomalies. Cela pouvait aussi diminuer le nombre de faux négatifs et le risque éventuel de procès.

Les représentants des biochimistes et des échographistes étaient, quant à eux, soucieux de préserver l'usage des tests conventionnels (marqueurs sériques, échographies) au premier trimestre des grossesses. Si l'on décidait de les remplacer totalement par les nouveaux tests, leur volume d'activité en matière de dépistage prénatal allait chuter.

Le nombre de tests ADN qui serait pris en charge par l'Assurance maladie était aussi important pour les membres de la HAS car il conditionnait le coût pour les finances publiques. Ils craignaient que le gouvernement refuse de financer l'innovation par les fonds de l'Assurance maladie, en cas de prévisions de dépenses trop grandes, privant la population de l'accès à ces tests. Or l'agence avait déjà montré qu'ils étaient plus performants que les tests conventionnels.

---

<sup>4</sup> La première version, envoyée aux experts avant la première journée de travail, comportait 230 pages et la version finale a 342 pages.



Le problème du nombre de futurs tests ADN qui seraient réalisés, et donc des critères d'accès des femmes enceintes à ces tests, a contribué à éclipser d'autres sujets. Ce nombre a cristallisé une grande partie du temps de discussion, en tant que variable au centre des choix de modélisation économique.

### **Evaluer les coûts de l'innovation**

La préoccupation commune pour le nombre de tests futurs s'est accompagnée de la construction d'accords sur les variables épidémiologiques et économiques utilisées pour l'évaluation. Les économistes ont fait un calcul d'efficacité, qui consiste à mettre en rapport des coûts induits par l'usage d'une innovation et des résultats épidémiologiques que l'on peut atteindre grâce à elle. Les experts biomédicaux ont accepté assez facilement la définition de ces paramètres.

Les coûts ont été évalués à partir d'indicateurs comme le nombre de consultations<sup>5</sup>, le nombre de tests réalisés, anciens et nouveaux, et le prix de ces actes pour l'Assurance maladie (le prix du test ADN étant estimé à 390 euros). Ces choix montrent que les coûts envisagés sont uniquement les dépenses de l'Assurance maladie à court terme. En effet, aucune estimation n'a été faite des coûts engendrés par l'introduction des nouveaux tests en matière de formation des praticiens et d'information des femmes enceintes, malgré la demande de la sociologue qui siégeait au groupe de travail. Pour soutenir les choix de modélisation de l'agence, un expert médical a déclaré au groupe que la formation qu'il assurait, ainsi que ses collègues spécialistes, par exemple en faisant des interventions dans des colloques, suffisait à informer les praticiens.

Les participants ont également écarté l'option suggérée par la sociologue d'une estimation du coût de l'allongement de la durée de la consultation au cours de laquelle les tests sont proposés. Le créneau horaire pour cette consultation est plus long dans d'autres pays européens (une heure au lieu de 30 mn observées en France) (Vassy, Rosman, Rousseau, 2014). Cette option aurait pu conduire à une revalorisation tarifaire de la consultation pour les praticiens prescripteurs de dépistage prénatal. Le groupe n'a pas non plus retenu la suggestion d'évaluer le coût d'une consultation supplémentaire avant la réalisation du test, qui aurait permis aux praticiens de dissocier le moment où ils informent sur le dépistage et celui où ils recueillent le consentement. Ce délai est mis en œuvre par quelques praticiens libéraux en France et dans d'autres pays pour laisser le temps de la réflexion aux femmes enceintes. Un expert médical a déclaré que personnellement, il n'avait pas le temps de faire une consultation supplémentaire pour chaque femme enceinte et cela a clos la discussion.

### **Accord sur la définition de l'efficacité**

L'accord des experts biomédicaux et de l'équipe de l'agence sur les critères de calcul du coût de l'innovation s'est accompagné d'un autre accord. Les experts ont accepté les choix faits par l'agence pour évaluer l'efficacité des nouveaux tests, dans différentes politiques de dépistage où on en utiliserait plus ou moins.

---

<sup>5</sup> Pour estimer combien de femmes enceintes allaient passer chaque test, les économistes ont utilisé des données de l'Agence de la biomédecine, qui disposait des rapports d'activité des laboratoires d'analyse biochimique et des centres de génétique en 2015, ainsi qu'une base de données sur les échographies fœtales. Ils ont également interrogé les experts pendant les journées de travail pour vérifier la pertinence des données et de leurs hypothèses sur le comportement des femmes enceintes.

Les économistes ont retenu quatre critères épidémiologiques de l'efficacité, qui avaient déjà été utilisés dans des publications internationales relatives aux nouveaux tests : le nombre de fœtus atteints de trisomie 21 détectés, le nombre de résultats faux négatifs et de résultats faux positifs, et enfin le nombre de fausses-couches occasionnées lors de la réalisation du test diagnostique.

Ces critères ont été acceptés par les experts biomédicaux car la recherche internationale, ainsi que le premier rapport de la HAS, avaient déjà montré que les nouveaux tests étaient performants sur ces dimensions. Le 4<sup>e</sup> critère a également été bien accepté car l'équipe de l'agence a retenu un faible taux de fausse-couche trouvé dans une méta-analyse internationale récente. Des études françaises montraient des taux plus élevés, mais elles ont été jugées trop anciennes ou insuffisantes car dépourvues de groupe de contrôle<sup>6</sup>. Ce choix a contribué à minorer un coût psychologique pour les femmes enceintes, quand elles perdent un futur enfant suite à un examen médical.

### **Renoncer à l'option la plus chère**

Après avoir exposé sa définition des coûts et des critères d'évaluation, l'équipe de l'agence a présenté plusieurs stratégies possibles pour le dépistage. A chaque stratégie correspondait un certain nombre de tests à effectuer. Le coût de chaque stratégie était évalué en fonction des dépenses supplémentaires que cela occasionnerait pour l'Assurance maladie par rapport à celles effectuées l'année précédente en 2015 pour le dépistage de la trisomie 21 fœtale. Les économistes de la HAS ont évalué les dépenses de 2015 à 66 millions d'euros.

L'équipe de l'agence a d'abord présenté une stratégie dite universelle, qui consiste à proposer un test d'ADN fœtal à toutes les femmes enceintes, en remplacement du dépistage combiné. Les économistes ont estimé le coût de cette stratégie à 168 millions supplémentaires par an par rapport aux dépenses de dépistage de 2015. Ils ont exprimé immédiatement un certain scepticisme sur la capacité des finances publiques à en assumer le coût. Les experts biomédicaux n'ont pas protesté, faisant preuve d'une forme de réalisme économique et renonçant à défendre l'option la plus chère.

La stratégie universelle avait pourtant la faveur de certains obstétriciens en France, qui estimaient que c'était la meilleure solution pour les femmes enceintes. Ils critiquaient de longue date dans leur milieu professionnel les taux d'erreur élevés du dépistage combiné, et en particulier du test biochimique. Mais ils ne faisaient pas partie du groupe de travail.

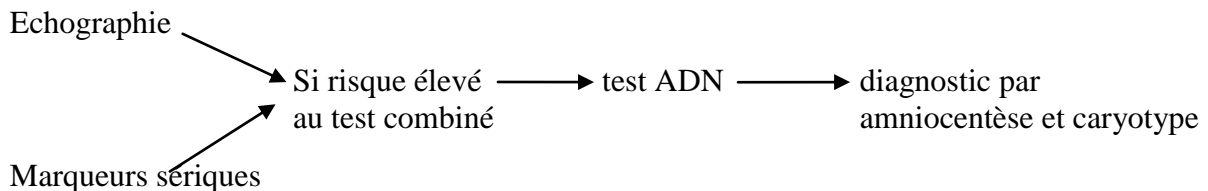
### **L'enjeu du seuil de risque**

Les économistes de la HAS ont présenté ensuite diverses stratégies de second rang. Elles consistent à continuer à proposer aux femmes enceintes le test combiné, puis, sur la base du résultat de ce dernier, à proposer un test d'ADN fœtal à celles qui ont un résultat de risque élevé. Il s'agit donc de faire deux tests de dépistage, l'un à la suite de l'autre, le second étant plus performant que le premier et pouvant invalider le résultat alarmiste du premier (voir figure 2).

---

<sup>6</sup> Le groupe de contrôle désigne des patients n'ayant pas subi l'intervention évaluée. La présence d'un tel groupe est importante dans la médecine fondée sur les preuves.

Figure 2 : Stratégie de dépistage prénatal de la trisomie 21 avec test d'ADN en second rang



Dans ces stratégies de second rang, le nombre de tests ADN à effectuer dépend du seuil choisi pour définir ce qu'est un risque élevé à l'issue du test combiné. La notion de « risque élevé » est une convention médico-scientifique (Aronowitz, 1999). Le choix du seuil de risque a occupé une grande partie du temps de discussion dans le groupe de travail.

L'équipe de l'agence a distingué plusieurs stratégies avec divers seuils de risque. Plus ce seuil est bas, plus un grand nombre de femmes se voient proposer le test ADN. Cette option signifie aussi qu'un grand nombre d'entre elles reçoivent un résultat faussement positif, vu le taux d'erreur élevé du dépistage combiné. La représentante des médecins généralistes, celle des patients et la sociologue ont alerté à plusieurs reprises sur l'anxiété des femmes enceintes qui reçoivent ce résultat.

Les économistes ont modélisé deux principaux types<sup>7</sup> de stratégies, avec un seuil de risque à 1/250 ou 1/1000. Le premier seuil<sup>8</sup> était couramment en usage, depuis l'arrêté du 23 janvier 1997 sur les marqueurs sériques : une femme avec un résultat supérieur à 1/250 était considérée à risque élevé, et avait droit à un test diagnostique remboursé par l'Assurance maladie. Environ 3% des femmes enceintes obtiennent un résultat de risque supérieur à 1/250 avec les tests conventionnels (HAS, 2017 ?). Le second seuil concernait environ 11% des femmes enceintes (voir tableau 1). Il avait commencé à être utilisé récemment par des obstétriciens en France et dans d'autres pays. L'Association des cytogénéticiens de langue française, qui regroupe des généticiens des laboratoires privés et publics, s'était prononcée pour ce seuil à 1/1000 dans ses recommandations pour l'accès au test d'ADN fœtal en 2015. Le collège des gynécologues et obstétriciens avait également pris position pour ce seuil en juin 2016, dans le mois qui avait suivi la première journée de travail de la Haute Autorité de Santé. Parmi les experts biomédicaux, ceux qui s'exprimaient ont cherché à faire approuver la stratégie à 1/1000, qui conduisait à effectuer un plus grand nombre de tests.

<sup>7</sup> Chaque type de stratégies comportait des variantes avec divers seuils de risque pour l'accès aux tests ADN, mais aussi pour l'accès direct au test diagnostique, sans avoir de test ADN, pour les femmes considérées à très haut risque par le dépistage combiné. Au total, 11 stratégies ont été complètement modélisées, ce qui rendait les calculs et les discussions complexes.

<sup>8</sup> Un résultat de test à 1/250 signifie que parmi 250 femmes ayant ce résultat, une femme porte un fœtus atteint.

**Tableau 1 : Seuils de risque pour dépister la trisomie 21 par le test combiné et pourcentage de femmes enceintes concernées** (Source : HAS, 2017)

Seuil de risque pour dépister la trisomie 21 fœtale par le test combiné	Pourcentage de femmes enceintes ayant un résultat de risque supérieur ou égal à ce seuil
1/250	3%
1/500	6%
1/700	8%
1/1000	11%

Les économistes ont aussi partiellement modélisé des stratégies avec seuil de risque à 1/500 et 1/700, qui concernaient respectivement 6% et 8% des femmes enceintes. Mais des experts biomédicaux ont disqualifié ces options, au motif que les résultats des calculs du dépistage combiné autour de ces ratios étaient trop peu fiables pour servir de seuil.

### **Accord sur l'augmentation des dépenses**

La modélisation économique a montré que l'accès au tests d'ADN fœtal, avec un seuil de risque identique à celui qui était utilisé jusque-là (1/250), n'induisait pas de frais supplémentaire pour les finances publiques dans la population considérée<sup>9</sup>. Dans cette stratégie, les dépenses liées au nouveau test sont compensées par les économies sur les tests diagnostiques (amniocentèses et caryotypes) qui ne sont plus effectués. Le coût reste 66 millions par an (voir tableau 2). Le taux de détection augmente un peu par rapport à la situation en 2015 : 787 fœtus atteints peuvent être diagnostiqués chaque année au lieu de 742.

Par contraste, la modélisation de la stratégie avec un seuil à 1/1000 a montré un coût additionnel de 18 millions d'euros par an. Un nombre plus grand de femmes est alors considéré à risque élevé, ce qui entraîne la prescription de plus de tests ADN. L'effectif passe de 16 000 à 58 000 personnes par an. Les calculs présentés lors de la seconde journée montraient que cela ne permettait que d'augmenter faiblement le nombre de fœtus atteints détectés. Des experts ont contesté ce résultat et demandé le changement de deux paramètres dans le modèle<sup>10</sup>. Les économistes ont accepté de reconsidérer leurs données et présenté de nouveaux résultats le troisième jour. Finalement cette stratégie permet d'augmenter le taux de détection de la trisomie 21 fœtale, avec 80 fœtus supplémentaires diagnostiqués par rapport à la stratégie avec un seuil inchangé. Si l'on rajoute une option consistant à faire passer directement le test diagnostique aux femmes considérées à très haut risque (risque supérieur à 1/50 avec le test combiné), sans qu'elles fassent de test ADN, on détecte 40 fœtus atteints

<sup>9</sup> L'équipe de l'agence a fait ses calculs sur la base de 520 000 femmes enceintes par an, qui consultent dès le début de leur grossesse. Le nombre de naissances en France en 2015 est d'environ 800 000.

<sup>10</sup> Ces paramètres sont le pourcentage de femmes qui accepteraient de passer le test diagnostique après un résultat inquiétant du test ADN et le taux de prévalence de la trisomie 21 fœtale chez les femmes ayant un risque compris entre 1/250 et 1/1000 avec le dépistage combiné.

supplémentaires. Le nombre de résultats faussement négatifs, qui annoncent à tort que le risque est faible, diminue. Estimé à 179 en 2015, il est en légère hausse avec l'accès au test ADN fœtal à seuil inchangé, mais il baisse à 108 avec le changement de seuil, voire 99 avec l'option du test diagnostique d'emblée pour les femmes à risque supérieur à 1/50.

*Tableau 2 : Analyse coûts-conséquences de 3 stratégies de dépistage prénatal*

(Source : HAS, 2017. Calcul effectué sur une population de 520 000 femmes)

	Modélisation de la situation en 2015	Stratégie avec test d'ADN fœtal pour femmes à risque supérieur à 1/250 (seuil inchangé)	Stratégie avec test d'ADN fœtal pour femmes à risque supérieur à 1/1000
Prix en millions d'euros par an	66	66	84
Nombre de femmes considérées à risque élevé par le dépistage combiné	16 000	16 000	58 000
Nombre de trisomies 21 fœtales diagnostiquées	742	787	867 sans borne haute ou 907 avec borne haute à 1/50
Nombre de faux négatifs	179	193	108 sans borne haute ou 99 avec borne haute à 1/50

A la fin de la dernière journée, l'équipe de l'agence a organisé un tour de table en demandant aux experts quelle stratégie avait leur préférence. La totalité de ceux qui se sont prononcés ont recommandé le passage à 1/1000. L'équipe s'est alignée sur leur position, et elle l'a entériné dans deux documents ajoutés à la version suivante du rapport : l'avis du groupe de travail, tel qu'elle l'a rédigé, et ses propres recommandations, qui en étaient proches. Le rapport a ensuite été examiné par un groupe de relecteurs<sup>11</sup>, puis par les instances dirigeantes de l'agence, avant d'être publié sans modification majeure.

Les recommandations de l'agence ont été suivies par le ministère de la santé, qui a autorisé en 2018 l'usage des tests d'ADN fœtal avec un financement public aux conditions préconisées. Seul le prix de remboursement par l'Assurance maladie a changé par rapport à celui qui avait été utilisé dans les calculs de la HAS. Il a été fixé à 360 euros (UNCAM, 2018). Les recommandations de la HAS ont été suivies également par les praticiens de première ligne, que sont les médecins généralistes, les gynécologues-obstétriciens et les sages-femmes, qui ont mis en œuvre rapidement les préconisations. Le nombre de tests effectués a cependant augmenté au-delà des estimations de la HAS (58 000, voir tableau 2). L'Assurance maladie a financé 75 653 tests en 2018 (ABM, 2019) et 117 756 tests en 2020 (ABM, 2021).

<sup>11</sup> Ce groupe était constitué essentiellement de gynécologues-obstétriciens et généticiens.

## **Renforcement des spécificités françaises**

Les recommandations de l'agence s'inscrivent dans la continuité du dépistage des anomalies fœtales mené en France depuis les années 1990. Les femmes enceintes ont accès à de nombreux tests pris en charge par l'Assurance maladie, mais aucun budget n'est prévu pour leur information, ni pour la formation des praticiens de première ligne. La lutte contre les résultats faux positifs n'est pas une priorité. Il y a moins de faux-positifs à l'issue du test DPNI, mais il y en a davantage à l'issue du premier test de dépistage (test combiné), que l'on a conservé en abaissant le seuil de risque. Le rapport de l'agence entérine un retour à la situation antérieure à 2010, qui était plus défavorable. Le dépistage combiné, qui avait été mis en œuvre à partir de 2010, avait permis de diminuer le nombre de résultats faux positifs par rapport au dépistage précédent par les seuls marqueurs sériques.

Des agences dans d'autres pays européens ont fait des choix différents. La Belgique s'est prononcée en 2017 pour l'accès aux tests d'ADN fœtal en premier rang pour toutes les femmes qui le souhaitent. Au Royaume-Uni, le Comité National du Dépistage a choisi en 2016 d'écarter la stratégie universelle jugée trop chère. Il a recommandé d'utiliser le test en second rang, mais sans changer le seuil de risque. Celui-ci est resté plus restrictif qu'en France : 1/150 au lieu de 1/250 (avant 2018) et 1/1000 (à partir de 2018). L'adoption de l'innovation biomédicale n'a pas modifié les spécificités nationales des politiques de dépistage en France et au Royaume-Uni. Outre-manche, l'accès aux tests de dépistage prénatal financés publiquement est plus restreint. Le nombre de résultats faux positifs et le taux de détection des fœtus porteurs de trisomie 21 y sont aussi plus faibles.

## **Conclusion**

Cette recherche porte sur la manière dont les pouvoirs publics évaluent des innovations biomédicales. Elle est fondée sur l'étude de la trajectoire d'une innovation relativement coûteuse dans un domaine controversé, les tests d'ADN pour dépister des anomalies fœtales.

La Haute Autorité de Santé, qui a procédé à cette évaluation en 2016 et 2017, a assuré une certaine transparence de l'action publique. Elle a annoncé la mise en œuvre du processus d'évaluation dans les milieux professionnels concernés, et a organisé la consultation d'experts. Le groupe de travail constitué par l'agence a explicité des choix possibles en matière de régulation de l'innovation, en s'appuyant sur des prévisions de coût pour la collectivité et de conséquences en termes de santé publique. L'agence a recommandé dans son rapport final un accès aux nouveaux tests qui n'entraîne pas une très forte hausse des dépenses publiques. Le Ministère a suivi son avis en matière de régulation de l'innovation et les praticiens ont appliqué ses recommandations.

Mais le processus d'évaluation a négligé des problèmes liés à l'innovation, qui étaient pourtant prévisibles car ils avaient été rencontrés lors de l'utilisation des tests antérieurs. Du fait du cadrage de l'évaluation par la commande ministérielle, le rapport de l'agence passe sous silence la possible utilisation de ces nouveaux tests pour détecter d'autres anomalies que la trisomie 21. Ces usages étaient pourtant déjà en cours avant l'évaluation et se sont étendus depuis, sans régulation publique.

Outre le cadrage de la commande, le dispositif de consultation d'experts a influencé de manière déterminante les recommandations de l'agence. Ce dispositif a été construit en collaboration avec les associations professionnelles médicales et a accordé une large

prédominance aux médecins spécialistes. Ceux-ci avaient la même préoccupation que l'équipe de l'agence pour le nombre de tests qui devraient être financés par l'Assurance maladie. L'évaluation a été essentiellement quantitative et basée sur des modèles économétriques. Les experts biomédicaux et les membres de l'agence se sont accordés sur l'évaluation des coûts de l'innovation et sur les critères permettant de juger de son efficacité. Lors des négociations sur le seuil de risque, qui conditionnait l'accès aux tests et le coût pour l'Assurance maladie, les experts biomédicaux sont parvenus à faire prévaloir la position commune de leurs associations professionnelles. Finalement la HAS a recommandé l'usage des tests pour un groupe de femmes à risque défini de manière plus large qu'auparavant. Les conséquences psychologiques anxiogènes pour le nombre plus élevé de femmes enceintes recevant un résultat faux-positif ont été négligées. La priorité a été donnée à l'amélioration du taux de détection des fœtus porteurs de trisomie 21 au moyen d'une augmentation du nombre de tests ADN réalisés.

Cette recherche confirme l'influence du dispositif de consultation d'experts sur la nature des conclusions de l'évaluation (Webster, 2004). La composition du comité d'experts et la focalisation sur le coût pour les finances publiques ont amené à négliger d'autres sujets de préoccupation suscités par les nouveaux tests, comme l'information des femmes enceintes ou la formation des praticiens de première ligne. Pourtant l'information du public et des professionnels de santé font partie des missions de la HAS. Ce constat s'inscrit dans la continuité des politiques de dépistage des anomalies fœtales antérieures (Vassy, Brunet, Noiville, 2022). Ces sujets n'ont pas réussi à émerger malgré les efforts des experts représentant les patients, les médecins généralistes et les sciences sociales, qui n'ont eu qu'un rôle d'accompagnement et d'observation, voire de légitimation du dispositif. Cette recherche confirme aussi la faible prise en compte des résultats des sciences humaines et sociales observée dans d'autres agences sanitaires (Borraz, Henry, 2015).

### **Bibliographie :**

ABM. Rapport d'activité annuel de DPN 2018. Available from: [https://rams.agence-biomedecine.fr/sites/default/files/2020-09/200720\\_DPN2018\\_RAM2020%20VF.pdf](https://rams.agence-biomedecine.fr/sites/default/files/2020-09/200720_DPN2018_RAM2020%20VF.pdf).

ABM. Rapport annuel d'activité de diagnostic prénatal. Rapport médical et scientifique procréation et génétique humaine en France. Saint-Denis : Agence de la biomédecine. 2020. Available from: <https://rams.agence-biomedecine.fr/activite-des-laboratoires-de-cytogenetique-0>.

ARONOWITZ R., (1999) *Les maladies ont-elles un sens ?* Le Plessis-Robinson, Les empêcheurs de penser en rond

BENAMOUZIG, D., BESANÇON, J. (2005), « Administrer un monde incertain : les nouvelles bureaucraties techniques. Le cas des agences sanitaires en France », *Sociologie du travail*, 4, p. 301-322.

BORRAZ, O., HENRY, E. (2015), « Sciences sociales », dans Henry E. et al (dir.), *Dictionnaire critique de l'expertise, Santé travail environnement*. Paris, Les Presses de Sciences Po, p. 286-291.

CASTEL, P., ROBELET, M. (2009), « Comment rationaliser sans standardiser la médecine ? Production et usage des recommandations de pratiques cliniques », *Journal d'Économie Médicale*, 27 (3), p. 98-115.

CROZIER M., FRIEDBERG E., 1977, *L'acteur et le système : les contraintes de l'action collective*, Paris, Seuil

FAULKNER, A. (2009), *Medical technology into healthcare and society: a sociology of devices, innovation and governance*. Basingstoke, Palgrave Macmillan.

FAVRE R. et al., 2007, How important is consent in maternal serum screening for Down syndrome in France? Information and consent evaluation in maternal serum screening for Down syndrome: a French study. *Prenatal Diagnosis* , 27(3):197-205.

HAS (2015), *Les performances des tests de dépistage de la trisomie 21 fœtale par analyse de l'ADN libre circulant, Recommandation en santé publique*, Haute Autorité de Santé, Saint-Denis.

HAS (2017), *Recommandation en santé publique : Place des tests ADN libre circulant dans le sang maternel dans le dépistage de la trisomie 21 fœtale*, Haute Autorité de Santé, Saint-Denis.

HASSENTEUFEL, P. (2008), *Sociologie politique : l'action publique*, Paris, Armand Colin.

HENRI E., GILBERT Cl., JOUZEL J.N., MARICHALAR P. (2015), *Dictionnaire critique de l'expertise. Santé, travail, environnement*. Paris, Presses de Sciences Po

KOUTALAKIS, C., WENDLER, F., BORRAS, S. (2007), “European agencies and input legitimacy: EFSA, EMeA and EPO in the post-delegation phase,” *Journal of European Integration*, 29 (5), p. 583-600

LEHOUX, P., BLUME, S. (2000), “Technology assessment and sociopolitics of health technologies”, *Journal of Health Politics, policy and law*, 25 (6), p. 1083-1119.

LÖWY, I. (2014), “Prenatal diagnosis: The irresistible rise of the “visible fetus”. *Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences*, 47, p. 290-299.

MAMERI, Q., FILLION, E., CHAMPENOIS, B. (2015), « Le juge et le diagnostic prénatal depuis la loi du 4 mars 2002 », *ALTER, European Journal of Disability Research*, 9, p. 331–353.

MATTEI J. Fr., 2000, *Le diagnostic prénatal*, Paris, Flammarion

PERETZ H., 2004, *Les méthodes en sociologie. L'observation*, Paris, La Découverte

ROBELET, M., BENAMOUZIG, D., MINONZIO, J. (2018), « Des savoirs économiques au prix du médicament. La trajectoire bureaucratique des avis d'efficacité en France », *Revue Française des Affaires Sociales*, 3, p. 161- 180.

SEROR V., VILLE Y., 2009, Prenatal screening for Down syndrome: women's involvement in decision-making and their attitudes to screening. *Prenatal diagnosis*, 29 : 120–128

SICARD D., 2007, La France au risque de l'eugénisme, Propos recueillis par Michel Alberganti et Jean-Yves Nau, *Le Monde*, 4 février



UNCAM (2018) Décision du 19 avril 2018 de l'Union nationale des caisses d'assurance maladie relative à la liste des actes et prestations pris en charge par l'Assurance maladie (<https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000037856379>)

VASSY, C. (2011), « De l'innovation biomédicale à la pratique de masse : le dépistage prénatal de la trisomie 21 en Angleterre et en France », *Sciences Sociales et Santé*, 29 (3), p. 5-32.

VASSY, C., ROSMAN, S., ROUSSEAU, B. (2014), "From policy making to service use. Down 's syndrome antenatal screening in England, France and the Netherlands". *Social science and medicine*, 106, p. 67–74.

VASSY, C. (2018), « Le consentement au dépistage de la trisomie 21 : une comparaison européenne », *Actualité et dossier en santé publique*, 105, p. 43-45.

VASSY C., BRUNET L., NOIVILLE C., 2022, Regulation of non-invasive prenatal testing in France: continuity and changes in the development of prenatal screening, *OBM Genetics*, volume 6, issue 1 doi:10.21926/obm.genet.2201149  
<https://lidsen.com/journals/genetics/genetics-06-01-149>

VILLE, I., FILLION, E., RAVAUD, J. Fr. (2014), *Introduction à la sociologie du handicap*. Louvain, De Boeck.

WEBSTER, A. (2004), "Health technology assessment; a sociological commentary on reflexive innovation", *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, 20 (1), p. 61-66.