

Trisomie 21 : critiques médicales sur les nouvelles règles de dépistage

Article rédigé par *Pierre-Olivier Arduin**, le 19 mars 2010

Le 19 février 2010 était publié un arrêté relatif à l'information et au consentement de la femme enceinte en matière de diagnostic prénatal. Il vient compléter l'arrêté du 23 juin 2009 fixant les règles du nouveau dépistage combiné de la trisomie 21 dès le premier trimestre de la grossesse. Ces textes sont loin de faire l'unanimité dans la profession médicale.

Pour la loi du 6 août 2004 relative à la bioéthique, le diagnostic prénatal s'entend des pratiques médicales ayant pour but de détecter *in utero* chez l'embryon ou le fœtus une affection d'une particulière gravité (art. L. 2131-1 du Code de la santé publique).

Toutes pathologies confondues, plusieurs types d'explorations pratiquées pendant la grossesse sont proposées, en premier lieu l'échographie dont on peut dire qu'elle constitue le pivot de la stratégie actuelle de dépistage, des dosages biologiques effectués à partir du sang de la mère ainsi que divers prélèvements portant sur le fœtus ou ses annexes (liquide amniotique, villosités choriales, sang fœtal) [1].

En fonction des résultats, 48 centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal (CPDPN) ont reçu mission du législateur de confirmer les indications d'interruption de grossesse pour motif médical. Ils sont composés de gynécologues-obstétriciens, d'échographistes, de généticiens, de pédiatres et de psychologues tous agréés par l'Agence de la biomédecine.

L'interruption médicale de grossesse (IMG) peut être pratiquée à tout moment de la gestation, et ce jusqu'aux dernières secondes précédant l'accouchement, si deux médecins membres de l'équipe pluridisciplinaire attestent, après que le CPDPN a rendu un avis consultatif positif, qu'il existe une forte probabilité que l'enfant à naître soit atteint d'une affection d'une particulière gravité reconnue comme incurable au moment du diagnostic (art. L. 2213-1 du Code de la santé publique). Selon l'Agence de la biomédecine, après une augmentation de plus de 10% des IMG entre 2005 (6093) et 2006 (6790), le chiffre d'attestations délivrées en 2007 est stable à 6645 [2].

Glissement insidieux

Jusqu'à présent, le législateur n'avait pas souhaité dresser de liste des maladies pour lesquelles la femme ou le couple serait autorisé à demander une IMG, afin d'éviter de stigmatiser un groupe de personnes. On notera cependant que la formulation des arrêtés du 23 juin 2009 [3] et du 19 février 2010 [4] a opéré un glissement insidieux en évoquant le risque pour l'enfant à naître d'être atteint d'une maladie d'une particulière gravité, *notamment la trisomie 21*. Sur le plan symbolique, le signal est clair : l'IMG en cas de trisomie 21 ne saurait être refusée par une équipe pluridisciplinaire puisque cette affection est qualifiée pour la première fois de maladie d'une particulière gravité. Cette formulation ambiguë n'est-elle pas en pleine contradiction avec la volonté du législateur ne pas établir de liste de pathologies ouvrant droit à une interruption médicale de grossesse ?

En ce qui concerne la détection de fœtus porteurs de la trisomie 21, l'arrêté du 23 juin 2009 autorise dorénavant un dépistage combiné précoce associant dès le premier trimestre deux types d'examen. D'abord une échographie réalisée entre 11 et 14 semaines d'aménorrhée (SA) mesurant la longueur crânio-caudale et la clarté nucale de l'enfant à naître [5]. Les chiffres doivent être rendus, précise l'arrêté, en millimètres et dixièmes de millimètre ; les appareils sont soumis à un contrôle technique qualité draconien ; les échographistes eux-mêmes, sages-femmes, généralistes, médecins spécialistes en gynécologie-obstétrique ou en imagerie médicale doivent être titulaires de diplômes spécifiques et adhérer à un programme d'assurance qualité.

Label qualité trisomie

Le docteur Joëlle Teboul, rédactrice en chef d'*Abstract Gynécologie*, a pointé du doigt cette dérive technocratique où l'opérateur devrait être interchangeable comme l'est une machine et où le praticien est sommé de rendre une échographie avec un code barre satisfaisant un label qualité trisomie 21 [6].

À ces mesures d'imagerie est désormais associé le dosage d'au moins deux marqueurs sériques du premier trimestre entre 11 et 14 semaines d'aménorrhée. Il s'agit ici de mesurer la concentration dans le sang de la

mère de la protéine plasmatique placentaire de type A (PAPP-A) et de la fraction libre de la chaîne bêta de l'hormone chorionique gonadotrope (hCG). Là encore tout est parfaitement codifié, les analyses devant être réalisées avec des réactifs, des matériaux d'étalonnage et de contrôle marqués CE. Si la femme enceinte n'a pu bénéficier de ce nouveau dépistage combiné, l'arrêté du 23 juin 2009 précise que l'on pourra toujours avoir recours au dépistage séquentiel intégrant le dosage des marqueurs sériques du second trimestre entre 14 et 18 semaines d'aménorrhée en vigueur depuis 1997 [7].

Conjugué avec l'âge de la mère, l'ensemble de ces mesures est traité par un logiciel d'évaluation marqué CE qui rend un calcul de risque donné sous la forme d'une fraction. Si celle-ci est supérieure à la valeur seuil de 1/250, la confirmation diagnostique repose sur deux techniques de prélèvement de cellules fœtales visant à déterminer les anomalies chromosomiques ou biochimiques de l'enfant à naître. Pouvant être pratiquée entre les 15^e et 17^e semaines d'aménorrhée, l'amniocentèse guidée par échographie consiste à recueillir du liquide amniotique en introduisant une aiguille à travers la paroi abdominale ou l'utérus. La seconde méthode appelée choriocentèse ou biopsie du trophoblaste prélève des villosités chorales à partir du placenta au moyen de pinces par voie utérine ou d'une aiguille par voie transabdominale. Elle peut être réalisée plus tôt entre les 11^e et 14^e semaines d'aménorrhée.

Les arrêtés du 23 juillet 2009 et du 10 février 2010 présentent l'amniocentèse et la choriocentèse comme deux examens fiables permettant de confirmer ou non le diagnostic de l'affection suspectée par le dépistage. Or, selon la Haute autorité de la santé, il existe des trisomies 21 dites en mosaïque où la présence de trois chromosomes au niveau de la paire 21 ne touche que les tissus placentaires sans affecter le fœtus [8]. Dans ce cas, la biopsie du trophoblaste conclura à tort qu'un enfant est malade alors que le chromosome surnuméraire est en fait confiné au niveau du placenta. L'efficacité diagnostique de la choriocentèse n'est donc pas absolue.

Les risques de l'amniocentèse

Quelles sont les explications qui ont amené les pouvoirs publics à changer de stratégie en proposant un dépistage combiné du premier trimestre ? En 2007, on a enregistré 834 000 grossesses dont 665 054, soit les $\frac{3}{4}$, ont donné lieu au dépistage séquentiel avec dosage des marqueurs sériques du second trimestre. 92 799 prélèvements, essentiellement des amniocentèses, ont été effectués la même année. Un record mondial détenu par la France où ce sont en moyenne 11% des grossesses (16% en Ile-de-France) qui donnent lieu à la prescription d'une procédure invasive non dépourvue de dangers. En effet, le risque de perte fœtale est compris dans une fourchette de 0,5 à 1% selon la Haute autorité de santé [9]. On estime ainsi que l'amniocentèse entraîne l'avortement spontané annuel de plusieurs centaines d'enfants à naître.

Différentes études ont montré que le dépistage combiné du premier trimestre, parce qu'il possède des performances plus élevées tout en produisant un taux moindre de faux positifs, pourrait contribuer à diminuer la proportion de prélèvements à visée diagnostique et donc le nombre de perte foetale. La Haute autorité de santé estime qu'en adoptant ce cadre la réalisation de procédures invasives ne concernera plus que 5% des grossesses. Les pouvoirs publics justifient donc le choix de ce nouveau dispositif pour remédier au coût humain de perte foetale dont ils connaissaient pourtant depuis longtemps l'existence et qui ne les a d'ailleurs jamais empêché de le promouvoir en toute connaissance de cause.

Les enjeux éthiques

Quels sont les enjeux éthiques que soulèvent la publication par le ministère de la Santé des arrêtés relatifs au nouveau dépistage de la trisomie 21 ?

Le docteur Patrick Leblanc, gynécologue-obstétricien au centre hospitalier de Béziers, s'inquiète du changement radical dans le suivi de la grossesse auquel conduit l'adoption de cette stratégie : l'homo *sapiens* n'est plus seulement *faber* ou *economicus*, écrit-il, il est aussi *statisticus* car issu de cet être intra-utérin qui a franchi avec succès le filtre anténatal de certains calculs statistiques [...]. Devons-nous nous considérer tels des agents de police sanitaire ? [10]

Ne s'agit-il pas en effet d'une mise en œuvre concrète du programme eugéniste de Francis Crick, prix Nobel américain de médecine ? Aucun enfant ne devrait être reconnu humain avant d'avoir fait ses preuves par un certain nombre de tests portant sur sa dotation génétique. S'il ne réussit pas ces tests, il perd son droit à la vie.

Le docteur Yves Ville revendique cette démarche systématique, rationnelle qui fonde une véritable médecine établie sur les preuves. Chef du service de maternité de l'hôpital Necker, il a créé l'année dernière une structure pilote baptisée *Prima facie* qui propose un dépistage combiné entre la 11e et la 14e semaine d'aménorrhée avec lecture des résultats dans la journée. Dès lors, la contraction dans le temps des différents examens conduit inexorablement à une gestion technocratique du dépistage concentré dans un même espace. Plusieurs équipes, à Marseille, Rouen, Nantes ou Clermont-Ferrand ont déjà fait part de leur intérêt pour le fonctionnement innovant de ce centre dont la dénomination elle-même n'est pas sans inquiéter : *Prima facie* signifie en latin premier regard et en termes juridiques *premier élément de preuves* [11]

En préconisant le dépistage combiné précoce, les pouvoirs publics espèrent comme on l'a dit réduire le taux de pertes fœtales en ne procédant plus qu'à 5% d'actes invasifs. Il n'est pas du tout certain qu'on parvienne à ce résultat. En effet, en cas de risque élevé calculé au premier trimestre, l'unique technique de prélèvement envisageable entre 11 et 14 semaines d'aménorrhée est la biopsie du trophoblaste, bien plus iatrogène que l'amniocentèse : la HAS estime en effet dans son rapport que le risque de perte fœtale se situe entre 1 et 1,5%, voire 2%, selon certains auteurs, soit un chiffre deux fois plus important que celui observé à la suite d'une amniocentèse classique. Si le nombre de procédures effractives baisse en nombre absolu, la proportion de fœtus perdus pourrait être sensiblement équivalente.

Pour éviter de recourir à la choriocentèse qu'elle jugerait trop dangereuse pour elle et son bébé, la femme devra patienter jusqu'au second trimestre afin de bénéficier d'une amniocentèse sensée être moins risquée pour la poursuite de la grossesse. Inquiétée par ce dépistage précoce, elle devra alors porter psychologiquement le poids de l'incertitude pendant plusieurs semaines.

L'impact psychologique

De manière générale, les recommandations règlementaires n'ont tenu aucun compte des conséquences psychologiques délétères sur les femmes enceintes des informations qui leur sont assénées. En effet, avant même de recueillir le consentement de la patiente pour la réalisation du dosage des marqueurs sériques, l'arrêté du 19 février 2010 impose au médecin de la prévenir sur les risques, contraintes et éventuelles conséquences de chaque technique de prélèvement (liquide amniotique, villosités chorales) susceptible d'être prescrite pour confirmer le diagnostic. Ce qui signifie que tout praticien est dorénavant tenu de délivrer systématiquement et *a priori* une information non seulement sur les calculs de risques générés par les examens de dépistage mais encore sur les taux de pertes fœtales inévitables qui feraient suite à un éventuel prélèvement à visée diagnostique.

On imagine les peurs et les angoisses alimentées par une telle obligation chez toutes les femmes de notre pays en début de grossesse. Gynécologue-obstétricien à la maternité Port-Royal, le docteur Gilles Grangé a sévèrement critiqué les dérives de cet impératif d'information qui ne peut qu'altérer la confiance entre le médecin et la mère :

L'autonomie de la patiente passe par une relation de confiance où, à travers les mots, elle ressent ce que pense le médecin. La confiance passe par là. Si les mots véhiculent à temps et à contre-temps une certaine inquiétude à propos de la trisomie 21 alors que la grossesse est déjà là, la parfaite autonomie de la patiente n'est plus respectée. L'inquiétude grandit avec ses effets destructeurs. Ces tests avaient été développés initialement [...] sans arrière-pensée de dépistage de masse. Il y a un silencieux glissement [12].

Le droit de ne pas savoir

En présentant l'information comme une obligation médicale, voire sociale, les arrêtés ne respectent pas le droit des femmes à ne pas être informées, un point que la HAS avait pourtant soulevé :

Certaines femmes peuvent arriver en consultation avec des convictions affirmées sur le dépistage/diagnostic prénatal. Elles sont en droit de refuser l'information et de rester ignorantes sur les stratégies prénatales et leurs implications. La préservation du principe d'autonomie suppose de respecter ce choix : en effet, en leur fournissant une information qu'elles ne désirent pas, on risque de les mettre face à des préoccupations qu'elles n'avaient pas souhaité [13].

Au final, la pression est telle selon le docteur Grangé, que les professionnels de santé seront contraints de se couvrir et

demander des justifications aux patientes qui n'ont pas recours à ces tests dans le but de se protéger d'un point de vue médicolégal. Il est donc très probable que nous verrons se multiplier dans les dossiers les décharges signées par les patientes qui n'auront pas souhaité faire ce dépistage. Si nous sommes tenus d'informer systématiquement de ce dépistage, nous devons alors être en mesure, s'il n'a pas été réalisé, de

prouver qu'il a été expliqué en mettant en avant le refus de la patiente. La décharge signée par la patiente sera une grande tentation médicale. Elle sera alors une contrainte exercée en excès par le médecin .

Absence de clairvoyance

Dernier point éminemment problématique : le dépistage combiné avec ou sans biopsie des villosités choriales prend place dans la période légale de l'interruption volontaire de grossesse (IVG) dont le terme a été fixé par la loi du 4 juillet 2001 à la 12e semaine de grossesse ou 14e semaine d'aménorrhée. Rien n'empêche qu'une femme recoure librement à l'IVG en cas de risque avéré d'atteinte de l'enfant à naître puisque le centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal n'intervient pas lors de cette période.

On ne se souvient peut-être plus que le Comité consultatif national d'éthique, interrogé en 2000 sur les conséquences éthiques de l'allongement de la période de l'IVG de 12 à 14 semaines d'aménorrhée voulue par Martine Aubry, avait conclu à l'absence de risque de dérive eugénique [14]. On mesure aujourd'hui l'absence de clairvoyance de notre plus haute autorité morale sur cette question. Faudra-t-il donc contraindre une femme à risque d'obtenir l'attestation préalable de deux médecins du CPDPN alors qu'elle pourrait demander une IVG de son propre chef et sans justificatif ? C'est bien sûr impossible.

La mission d'information parlementaire sur la révision de la loi de bioéthique a semblé particulièrement désemparée sur ce point. Elle s'est contentée de proposer que lorsque le diagnostic prénatal intervient dans un délai compatible avec l'IVG, le CPDPN reçoit la femme à *sa demande* (proposition n. 23 du rapport Leonetti).

Or le docteur Sylvie Manouvrier-Hanu a mis en garde les députés devant un risque de dérive qui n'a rien de théorique :

Après la découverte à l'échographie pratiquée à 12 semaines qu'il manquait une main à un fœtus, pathologie isolée qui se prend très bien en charge par une prothèse – nous avons même une consultation multidisciplinaire associant généticiens et praticiens de rééducation fonctionnelle où nous expliquons aux couples toutes les possibilités d'appareillage pour les malformations des membres – nous avons rappelé 48 heures plus tard le couple pour lui fixer un rendez-vous de consultation : la mère nous a dit que son problème était résolu. Il est clair que, se trouvant encore dans le délai légal, elle avait décidé de recourir à une IVG [15].

[1] Les techniques d'analyse employées reposent sur la cytogénétique (pour l'étude des chromosomes), la génétique moléculaire (pour l'étude de l'ADN fœtal) et toutes les autres disciplines biologiques (hématologie, immunologie, maladies infectieuses, biochimie fœtale) qui mettent en évidence une pathologie fœtale.

[2] Agence de la biomédecine, *Rapport annuel et bilan des activités 2008*, p. 282.

[3] Arrêté du 23 juin 2009 fixant les règles de bonnes pratiques en matière de dépistage et de diagnostic prénatals avec utilisation des marqueurs sériques maternels de la trisomie 21.

[4] Arrêté du 19 février 2010 modifiant l'arrêté du 23 juin 2009 relatif à l'information, à la demande et au consentement de la femme enceinte à la réalisation d'une analyse portant sur les marqueurs sériques maternels et à la réalisation du prélèvement et des analyses en vue d'établir un diagnostic prénatal in utero à l'article R. 2131-1 du code de la santé publique, JORF n. 0051 du 2 mars 2010, p. 4238.

[5] L'aménorrhée correspond au nombre de semaines écoulées depuis le premier jour des dernières règles de la femme enceinte : la fécondation ayant lieu généralement 14 jours après le début du cycle menstruel, il existe généralement une différence de 2 semaines entre la période d'aménorrhée et celle de la grossesse proprement dite.

[6] J. Teboul, *Le savoir de l'incertitude*, Abstract Gynécologie n. 341, février 2010, p. 3.

[7] Les analyses de biochimie du deuxième trimestre permettent au moins le dosage de la gonadotrophine chorionique humaine totale (hCG) ou de sa sous-unité bêta et de l'alpha-fœto-protéine (AFP) ou de l'oestriol non conjugué.

[8] Haute Autorité de Santé, *Evaluation des stratégies de dépistage de la trisomie 21*, juin 2007, p. 18 et p. 96.

[9] Haute Autorité de Santé, op.cit., p. 99.

[10] P. Leblanc, *Peut-on encore refuser le dépistage de la trisomie 21 ?*, Abstract Gynécologie n. 341, février 2010, p. 12-14.

[11] *Le Quotidien du Médecin*, 10 avril 2009.

[12] G. Grangé, *Les dommages collatéraux des arrêtés de juillet 2009 sur le dépistage de la trisomie 21*, Gynécologie Obstétrique & Fertilité 2010 ; 38 : 4-5.

[13] HAS, op.cit., p. 142. Cf. R.J. Boyle, L. de Crespigny, J. Savulescu, *An ethical approach to giving*

couples information about their fetus, Human Reproduction 2003;18(11):2253-6.

[14] CCNE, Avis n. 66, *Réponse aux saisines du Président du Sénat et du Président de l'assemblée nationale sur l'allongement du délai d'IVG*, 23 novembre 2000.

[15] Mission d'information sur la révision des lois de bioéthique, *Favoriser le progrès médical, respecter la dignité humaine*, rapport n. 2235, janvier 2010, p. 210.
