



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Prise en compte des aspects sociaux, éthiques et organisationnels dans l'élaboration des recommandations de la HAS sur la place des tests ADN libre circulant dans le sang maternel dans le dépistage de la trisomie 21 fœtale

Dr Olivier Scemama
Adjoint au Chef du Service Evaluation
Economique et Santé Publique



01

**L'évaluation conduite par la HAS :
contexte et démarche méthodologique**

Contexte de l'évaluation (1)

Demande

- Formulée par la **DGS** et motivée par la disponibilité de nouveaux tests sur le marché français mais non remboursés
- **Objectif** : actualiser les recommandations de la HAS de 2007 sur le dépistage de T21 foétale en prenant en compte les impacts attendus de l'introduction des tests ADNlcT21 (y compris médico-économiques)

Réalisations

- **Volet 1** publié en novembre 2015, portant notamment sur les performances des tests ADNlcT21 et leur place dans les recommandations étrangères
- **Volet 2** sur la place des tests ADNlcT21 dans le dépistage de la T21 foétale (réunion de cadrage organisée le 27 novembre 2015, note de cadrage validée par le Collège en janvier 2016, recommandations validées par le Collège en avril 2017)

Contexte de l'évaluation (2)

Rappel : objectif du dépistage de la T21 foétale

- Donner aux femmes enceintes et aux couples qui le souhaitent les éléments d'information les plus fiables possibles sur le niveau de risque de T21 du fœtus

Les tests ADNlcT21

- Fondés sur la recherche d'une surreprésentation du nombre de copies du chr. 21 dans l'ADN libre circulant dans le sang maternel (sans différenciation des fractions foétale et maternelle)
- Innovation technologique dont les performances ont pu être confirmées (selon la méta-analyse de la HAS publiée en 2015 taux de détection > 99% et taux de faux positifs < 1%)
- Recours possible à ces tests en France (nombre exact de tests effectués en 2017 méconnu) mais conditions d'accès à ces tests hétérogènes sur le territoire et pas de prise en charge par

Une évaluation pluridisciplinaire

1. Synthèse et actualisation du volet 1

- Dépistage : données épidémiologiques et sur le dépistage en France
- Tests ADNlcT21 : analyses des performances
- Utilisation : synthèse des recommandations internationales

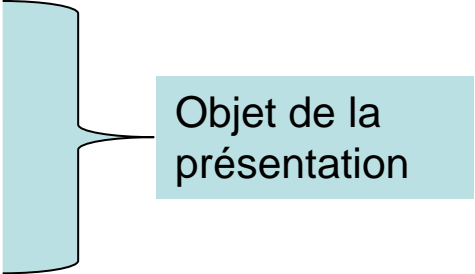
2. Evaluation des résultats et coût des procédures de dépistage intégrant les tests ADNlcT21

- Revue de la littérature médico-économique et modélisation médico-économique (coût-conséquences)
- Collecte et analyse des données disponibles
- Réalisation d'un modèle de novo type arbre de décision

3. Etat des lieux sur les préférences sociales

4. Evaluation des aspects éthiques

5. Etat des lieux des principales problématiques organisationnelles



Objet de la présentation

Echanges avec les experts

Groupe de travail

- De nombreuses disciplines et spécialités concernées et importance de la représentation des usagers
- **75** candidatures, **25** participants retenus : une forte mobilisation et des experts très motivés
- **3** réunions entre mai et fin novembre 2016

Comité Qualité des Données

- **13** participants regroupant les principaux « producteurs » de données (l'ABM, l'association CUB, 3 équipes de recherche dont les équipes SAFE21 et DEPOSA, l'hôpital américain de Paris et les 2 principaux laboratoires français, Cerba et Biomnis)
- **2** réunions du Comité (13 participants) et des réunions individuelles avec les différentes équipes sur les données françaises
- **Auditions** organisées lors d'une réunion du GT

Groupe de lecture

- **76** relecteurs avec un taux de réponse de 85% et une forte adhésion aux recommandations et, plus globalement, à l'évaluation proposée



02

**Les dimensions sociales, éthiques et
organisationnelles : démarche
méthodologique et conclusions**



02.1

**Etat des lieux sur les préférences
sociales**

Préférences sociales : objectif et méthode

Objectif

- Faire un état des lieux des préférences sociales quant à l'intégration des nouveaux tests ADNlcT21 dans le dépistage de la T21 foétale à partir des données de la littérature identifiées

Méthode

- Méthode définie de façon à alimenter la réflexion sur les préférences, mais non à les documenter de façon exhaustive et systématique
 - Recherche ciblée sur les études françaises (Cairn.fr, experts, équipes de recherche) : dépistage et choix en matière de reproduction très différents d'un pays à l'autre.
 - Puis étant donné le peu d'études françaises, recherche étendue aux études étrangères portant sur les préférences → identifiées à partir des différents listings de recherche documentaire et de l'analyse des bibliographies des études

Préférences sociales : résultats

Résultats

- 4 études françaises identifiées, 1 seule publiée :
 - Tendances observées non applicables à un contexte avec prise en charge des tests
 - Importance de l'info et montre que toutes les femmes enceintes à haut risque ($\geq 1/250$) ne souhaitent pas nécessairement un test ADNcT21 en 1^{ère} intention.
- 24 études étrangères analysées :
 - Cinq pays (RU, USA, Pays-Bas, Japon, Chine) et 1 étude internationale
 - Préférences : des femmes enceintes +/- leur partenaire (13/24) (haut risque de T21 (6/13)), de la population générale (3/24) et des prof. de santé (5/24) ou comparant celles des femmes enceintes et des prof. de santé (4/24)
 - Etudes peu comparables (pop., méthode, contexte, etc.) et présentant toutes des biais et des limites à prendre en compte.
 - Ces études ont majoritairement souligné une attitude globalement positive quant à l'introduction de ces tests, l'importance de l'info et montré la variabilité des préférences, voire une certaine ambivalence à l'égard de ces tests ou du dépistage en général.

Préférences sociales : conclusions

- Une variabilité potentielle des préférences associée à l'impact de la présentation des tests ADNlcT21 sur les choix exprimés (d'où importance d'une information neutre et complète)
- Des différences selon la situation : préf. pour les tests ADNlcT21 plus marquée en situation hypothétique de choix qu'en situation réelle; les femmes enceintes à risque « intermédiaire » sembleraient plus enclines à recourir à un test ADNlcT21 que celles à « haut risque »
- L'impact potentiel de facteurs individuels sur les choix (en particulier risque estimé, âge maternel, mode de conception, parité, attitude face à l'IMG ou âge gestationnel)
- Une proportion non négligeable de femmes ne souhaitant pas réaliser le dépistage ou au contraire souhaitant l'information la plus fiable et complète
- Aucune étude identifiée sur les préférences sociales concernant le choix des seuils de risque



02.2

Evaluation des aspects éthiques

Aspects éthiques : objectif et méthode

Objectif

- Déterminer si l'intégration du test ADNlcT21 a un impact sur les débats éthiques autour du dépistage prénatal de la T21

Méthode (guide HAS 2013)

- Identification des arguments éthiques
 - 3 sources : revue de la littérature (75 études), identification théorique des arguments éthiques et consultation des groupes de travail et de lecture
- Présentation des arguments éthiques
 - Cadre de référence fondé sur 4 principes : bienfaisance, non-malfaisance, respect de l'autonomie et justice
 - Arguments classés selon le principe auquel ils se réfèrent (explicitement ou implicitement) et leur portée (générale ou dépendant de la place des tests)
- Identification des principaux désaccords raisonnables et enjeux éthiques
 - Confrontation des arguments identifiés entre eux et par rapport aux différentes dimensions de l'évaluation

Aspects éthiques : résultats

Résultats de la confrontation

- L'analyse éthique n'a pas pour objet de dépasser les conflits (pas de jugement de valeur) mais d'éclairer la décision
- Or définir une procédure de dépistage unique impose un arbitrage entre différents tests ne présentant pas les mêmes caractéristiques ce qui soulève des désaccords raisonnables...
 - Associés aux principes de bienfaisance et de non-malfaisance
 - Associés au principe de respect de l'autonomie
- Mais également des enjeux éthiques à prendre en considération

Aspects éthiques : conclusions (1)

Désaccords liés aux principes de bienfaisance et de non malfaisance

- Durée du dépistage :
 - Si test ADNcT21 réalisé après un dépistage standard, alors durée du dépistage augmentée pour les femmes concernées par sa réalisation et ce d'autant si prise en compte des échecs de tests
 - Impact d'une procédure universelle sur la durée : incertain → pas (ou peu) susceptible de l'allonger et pourrait la réduire (dans ce cas nécessité de prendre en compte la possibilité d'un résultat compatible avec une IVG ou imposant une attente avant la confirmation diagnostique)
- Performances : amélioration du taux de détection avec l'élargissement de la pop. concernée par les tests ADN (données : + d'incertitude en pop. générale).
- Complétude de l'information :
 - Perte d'information possible sur d'autres anomalies pour les femmes enceintes qui auraient réalisé un caryotype fœtal et, inversement, gain d'information possible pour celles qui auraient arrêté la procédure de dépistage.
 - Perte d'info sur autres anomalies pourrait être > sans dosage des MS
- Pertes fœtales : diminution dans l'ensemble des procédures alternatives testées

Aspects éthiques : conclusions (2)

Désaccords liés au respect de l'autonomie

- Tests ADNIcT21 pourraient complexifier le respect du principe de l'autonomie par rapport à la procédure de dépistage standard, notamment si la procédure implique :
 - un dépistage en plusieurs étapes avec des résultats hétérogènes
 - une redéfinition des seuils de risque avec un élargissement de la population considérée comme présentant un risque
 - une catégorisation du risque avec une borne haute et basse
- Procédure universelle simplifie l'info. à transmettre par rapport aux autres procédures testées, mais difficultés relevées dans les débats éthiques au sujet des pratiques actuelles pourraient être renforcées
 - Impossibilité après un résultat positif du test ADN de rester dans une incertitude relative pour celles qui ne souhaitaient pas recourir au dépistage (cf. nature du résultat)

Au total

- Si ce test est proposé après un dépistage standard, désaccords raisonnables de même nature (variation de la pop. concernée)

Avec une procédure universelle, désaccords raisonnables différents

Aspects éthiques : conclusions (3)

Enjeux éthiques soulevés par le dépistage de la T21 fœtale en lui-même

- Accueil des personnes porteuses d'une trisomie 21 et soutien apporté à leur famille
- Respect de l'équité d'accès aux tests et à l'information
- Information et accompagnement des femmes enceintes (ou des couples) avant la réalisation des tests et au moment du rendu des résultats

Enjeux éthiques dépassant le cadre de cette évaluation

- Etendue des résultats susceptibles d'être recherchés par les différents tests réalisés dans le cadre de ce dépistage et la possibilité de faire des découvertes fortuites
- En lien avec le principe de justice, impact éventuel du financement d'un changement de procédure sur d'autres domaines de santé



02.3

**Etat des lieux sur les principales
problématiques organisationnelles**

Problématiques organisationnelles

Les problématiques organisationnelles identifiées portent sur :

- **L'équité en termes d'accès :**
 - au dépistage
 - à une information appropriée et loyale
 - à une prise en charge financière (en général et dans des situations particulières)
- **La qualité technique** de l'ensemble de la procédure de dépistage
- **La qualité de l'information** donnée à la femme enceinte
 - temps de consultation, formation des professionnels, mise à disposition de support d'information, règles de décision du circuit de l'information
- **L'accompagnement** des femmes pour **l'interprétation des résultats** (format de rendu des résultats, modalités de rendu, délai et cadre du rendu) et **la disponibilité des ressources** pour répondre à un besoin de conseil génétique pouvant être croissant
- **La gestion et le stockage** des données dans le respect de la confidentialité des données



03

**Les recommandations de la HAS :
impact de l'évaluation des dimensions
sociales, éthiques et organisationnelles**

Recommandation HAS : place des tests

1. La HAS recommande que :

- un test ADNlcT21 soit proposé à toutes les femmes enceintes dont le niveau de risque de trisomie 21 fœtale est compris entre 1/1000 et 1/51 à l'issue du dépistage combiné du 1^{er} trimestre ;
- la réalisation d'un caryotype fœtal d'emblée soit proposée à toutes les femmes enceintes dont le niveau de risque de trisomie 21 fœtale est supérieur ou égal à 1/50 à l'issue du dépistage combiné du 1^{er} trimestre).
 - Un test ADNlcT21 pourra cependant être réalisé avant un éventuel caryotype fœtal selon la préférence de la femme enceinte.

➤ **Prise en compte des conclusions de l'état des lieux des préférences sociales**

- *Prise en compte de la variabilité des préférences pour les femmes à haut risque, préférence pour un test ADNlc plus marquée en l'absence de renoncement à un diagnostic.*

Recommandations de la HAS : conditions de mises en œuvre

Pour garantir la qualité de la procédure de dépistage et le libre choix éclairé des femmes enceintes, la HAS recommande :

- L'extension du système d'assurance-qualité à la réalisation des tests ADNlcT21) qui s'intègre dans la dynamique existante et la démarche d'accréditation des laboratoires de biologie médicale \Longrightarrow *Dimension organisationnelle*
- De garantir un accompagnement de qualité à toutes les femmes enceintes et la délivrance d'une info. appropriée, harmonisée par les différents prof. compétents impliqués dans le dépistage (aux différents temps afin de limiter l'anxiété et de favoriser le libre choix) \Longrightarrow *Dimension éthique*
- L'élaboration de façon consensuelle d'un outil pédagogique d'info. présentant aux femmes enceintes et aux couples les différentes étapes du dépistage, la place des différents tests, leur portée et leurs limites \Longrightarrow *Dimensions préférences, éthique et organisationnelle*

La HAS insiste sur la nécessité de former et informer les professionnels de santé.

Recommandations de la HAS : conditions de suivi et d'évaluation

La HAS :

- souligne l'importance d'évaluer l'impact de l'intégration des tests ADNlcT21
- recommande que soient organisés un suivi en vie réelle et une réévaluation à courte échéance (3 ans après la mise en œuvre effective des recommandations) après l'introduction des tests ADNlcT21 dans la procédure de dépistage de la trisomie 21 associée à une évaluation du dépistage prénatal des autres aneuploïdies et microdélétions.

➤ ***Dimensions organisationnelles, préférences et éthiques : problématiques organisationnelles en suspens, portée des résultats concernant les autres anomalies chromosomiques, préférences des femmes enceintes françaises en conditions réelles.***

Groupe de travail

Pr Yannick AUJARD, pédiatre néonatalogiste,
Hôpital Robert Debré, Paris

Dr Joëlle BELAISCH-ALLART, gynécologue
obstétricienne, Centre Hospitalier des 4 Villes,
Saint-Cloud

Dr Maguy BERNARD, biologiste, Hôpital La Pitié
Salpêtrière, Paris

Mme Régine CHOISEAU, sage-femme, CHU Dijon,
Dijon

Dr Charles COUTTON, biologiste médical, CHU
Grenoble, Grenoble

Dr Marianne DESCHENES, ANSM, Saint-Denis

Mme Anne EVRARD, représentante de
l'association CIANE, Lyon

Pr Claude FEREC, généticien moléculaire,
Université de Bretagne occidentale, Brest

Pr Marie FLORI, médecin généraliste, Lyon

Dr Marianne FONTANGES, échographiste fœtale,
Bruges

Pr Guillaume GORINCOUR, échographiste,
Hôpital de la Timone, Marseille

Pr Philippe JONVEAUX, généticien médical,
CHRU Nancy, Vandœuvre-lès-Nancy

Pr Jean-Marie JOUANNIC, gynécologue
obstétricien, Hôpital Trousseau, Paris

Mme Gaëlle LE BRUN, ANSM, Saint-Denis

Dr Valérie LEDOUR, médecin de planification
familiale et protection maternelle, Mairie de Paris,
Paris

Dr Annie LEVY-MOZZICONACCI, diagnostic
prénatal, Hôpital Nord, Marseille

Dr Valérie MALAN, cytogénéticienne, Hôpital
Necker, Paris

Dr Tanguy MARTIN-DENAVIT, généticien médical,
Laboratoire Alpigène, Lyon

Dr Françoise MULLER, biologiste biochimie
prénatale, Hôpital Robert Debré, Paris

Pr Dominique ROYERE, Agence de la
biomédecine, Saint-Denis

Dr Marc-Alain ROZAN, gynécologue obstétricien,
Neuilly S/Seine

Pr Loïc SENTILHES, gynécologue obstétricien,
CHU Angers, Angers

Dr Raha SHOJAI, gynécologue obstétricien
échographiste, L'Etoile maternité catholique de
Provence, Puyricard

Dr Brigitte SIMON-BOUY, Agence de la
biomédecine, Saint-Denis

Mme Carine VASSY, Université Paris 13, Bobigny

Remerciements

Aux membres :

- Du groupe de travail
- Du comité qualité des données
- Du groupe de lecture

Documents disponibles en ligne sur le site de la HAS

www.has-sante.fr