ÉVALUATION ÉCONOMIQUE ET ÉTHIQUE MÉDICALE

JEAN-PAUL MOATTI, CLAIRE JULIAN-REYNIER, VALÉRIE SEROR, CATHERINE LE GALES, SEGOLÈNE AYMÉ

Loin de conduire nécessairement à des choix contraires à l'éthique médicale, l'analyse économique appliquée au domaine de la santé, permet, à condition d'être adaptée aux spécificités du secteur sanitaire, de clarifier les débats publics en termes de valeurs sociales, que les politiques médicales impliquent. C'est du moins ce que s'efforcent de démontrer les auteurs à partir de recherches menées en matière de stratégies de dépistage des maladies génétiques.

Dans le contexte actuel où la maîtrise des dépenses de santé constitue un objectif majeur des gouvernements successifs dans la plupart des pays industrialisés, il est fréquent de voir opposées éthique médicale et approche économique. Cette opposition peut sembler particulièrement irréductible dans le domaine du dépistage prénatal de masse des maladies génétiques (Health Council of the Netherlands, 1989) : il est établi que la sensibilité du public, et notamment des femmes, aux risques pour la santé, est particulièrement exacerbée dès lors que ceux-ci touchent à la reproduction humaine (Slovic *et al.*, 1981). Parce que l'interruption de grossesse demeure malheureusement la seule "solution" envisageable dans la majorité des cas de diagnostic positif d'anomalies, on peut sérieusement craindre que des considérations de nature économique ne viennent à l'appui d'attitudes, voire de politiques, eugéniques et contraires au respect des personnes handicapées. À l'inverse, d'autres peuvent craindre que des contraintes financières n'interdisent l'accès des femmes et des familles à des innovations diagnostiques coûteuses ou ne fassent que cet accès soit réservé à une minorité privilégiée.

À partir de notre expérience d'économistes engagés, aux côtés de généticiens et d'épidémiologistes, dans différents projets d'évaluation du dépistage prénatal des anomalies chromosomiques, nous voudrions illustrer les deux propositions suivantes, aussi "provocatrices" qu'elles puissent sembler de prime abord :

- nombre de questions qui relèvent de l'éthique médicale traitent en réalité des

limites dans l'allocation des ressources à tel ou tel programme de dépistage, c'est-à-dire implicitement d'un problème économique.

- les multiples problèmes méthodologiques que soulève inévitablement l'application des techniques économiques à l'évaluation d'actions de santé visant à la "prévention" des handicaps renvoient en fait à des choix de valeurs et de préférences sociales ; mais leur discussion, dans le cadre d'une évaluation formalisée, peut justement contribuer à un débat plus transparent et plus démocratique des choix de société que recèle le développement d'innovations comme le dépistage génétique.

DILEMMES ÉCONOMIQUES ET ÉTHIQUE MÉDICALE

Lorsque généticiens et autorités de santé publique prennent des décisions apparemment "techniques" sur les facteurs de risque à prendre en compte pour fixer les critères d'inclusion dans un protocole de dépistage, ils ne peuvent éviter un certain nombre de jugements de valeurs. C'est ce que permet d'illustrer l'exemple des anomalies chromosomiques, premier domaine où a été expérimenté un dépistage prénatal de masse.

Une anomalie chromosomique est observée chez environ 1 % des nouveau-nés vivants. Depuis le début des années soixante-dix, le diagnostic prénatal de ces anomalies (et notamment de la trisomie 21, la plus fréquente d'entre elles) est devenu possible grâce aux progrès des techniques obstétricales qui ont permis le prélèvement *in utero* de cellules

foetales pouvant faire l'objet d'une analyse cytogénétique (voir encadré) : la plus ancienne et la plus répandue de ces techniques est l'amniontèse, c'est-à-dire la ponction, sous contrôle échographique, de liquide amniotique qui doit intervenir autour de la seizième ou dix-septième semaine d'aménorrhée (Dumez & Mattéi, 1986)¹. En théorie, seul le diagnostic cytogénétique foetal de toutes les grossesses (suivi d'une interruption de grossesse systématique) pourrait permettre l'éradication des anomalies chromosomiques dans l'espèce humaine puisque la grande majorité d'entre elles survient *de novo* alors que le caryotype des deux parents est normal. En pratique, il est d'emblée apparu que la généralisation à l'ensemble des femmes enceintes d'une pratique de diagnostic lourde, coûteuse, et non dénuée de risque, ne pouvait être envisagée. Mais la relation, mise en lumière dès 1933 par Penrose, entre l'incidence de la plupart des anomalies chromosomiques et l'âge de la mère a fondé la possibilité d'un dépistage de masse reposant sur ce critère d'âge maternel (tableau I). Ainsi, il a été décidé en France, depuis 1980, de proposer systématiquement une amniocentèse remboursée par la Sécurité sociale, aux fins de dépistage des anomalies chromosomiques, à toutes les femmes enceintes âgées de trente-huit ans ou plus.

Ce choix d'une limite d'âge maternel à trente-huit ans a été principalement justifié par des considérations d'ordre médical. En effet, le risque que le fœtus soit porteur d'une anomalie chromosomique grave atteint 1 % lorsque la mère est âgée de trente-huit ans, et, le risque de fausse couche susceptible d'être

Âge maternel (en années)	Taux/00 trisomie 21	Taux/00 Toutes aberrations*
< 30	0,7- 0,9	2,1
30	0,8- 1,2	2,6
31	0,9- 1,3	2,6
32	1,1- 1,5	3,1
33	1,4- 1,9	3,5
34	1,9- 2,4	4,1
35	2,5- 3,9	5,6
36	3,2- 5,0	6,7
37	4,1- 6,4	8,1
38	5,2- 8,1	9,5
39	6,6- 10,5	12,4
40	8,5- 13,7	15,8
41	10,8- 17,9	20,5
42	13,8- 23,4	25,5
43	17,6- 30,6	32,6
44	22,5- 40,0	41,8
45	28,7- 52,3	53,7
> 45	54,6-106,8	105,6

Tableau I – Incidence de la trisomie 21 et de toutes les aberrations chromosomiques pour 1 000 naissances vivantes.

* Calculé sur la base des valeurs moyennes observées pour chaque type d'anomalies (trisomies 21, 13 et 18, XXY et XYY, syndrome de Turner, et autres anomalies à l'exclusion du XXX).

Source : Hook (1981).

provoquée par la réalisation de la ponction amniotique était, lui aussi, estimé aux alentours de 1 %. L'égalisation de ces deux risques de 1 % pouvait donc sembler fournir une base "objective" à un critère d'âge maternel de "trente-huit ans et plus" pour la systématisation du dépistage des anomalies chromosomiques. Pourtant, un raisonnement strictement analogue a conduit, à la même époque et dans d'autres pays, à une limite d'âge plus basse (en général, de trente-cinq ans) (Reid, 1991). En fait, ce raisonnement exprime implicitement un fort jugement de valeur, celui que l'aversion pour le risque de donner naissance à un enfant atteint de trisomie est strictement équivalente à celle de perdre un enfant du fait des risques de la procédure diagnostique (l'amniocentèse), dont il n'est pas du tout certain qu'il soit partagé par la totalité voire la majorité des femmes enceintes.

De plus, même si les motivations des généticiens et des responsables de santé publique n'ont en rien été de nature écono-

mique, le choix d'une limite d'âge maternel pour le dépistage revient à émettre un jugement économique implicite : celui qu'au-delà de cette limite, il ne serait plus justifié de consacrer des ressources de la collectivité à ce dépistage. En effet, même dans l'hypothèse où la totalité des femmes enceintes de trente-huit ans et plus auraient accès à l'amniocentèse, compte-tenu de l'actuelle distribution d'âge des parturientes dans notre pays, il ne sera de toute façon possible de diagnostiquer que 25 % des cas de trisomie 21 attendues sur l'ensemble des naissances (la majorité des cas – 75 % – intervenant chez des femmes de moins de trente-huit ans). Les responsables de l'Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant, qui regroupe l'ensemble des Centres agréés de diagnostic prénatal, ont d'ailleurs reconnu que le seul d'âge maternel qu'ils ont choisi « peut paraître arbitraire car le risque d'avoir un enfant trisomique 21 à trente-sept ans ne diffère pas fondamentalement de celui encouru à trente-huit ans » (Briard, 1992).

1. D'autres techniques de prélèvement *in utero* de matériau biologique permettant un diagnostic cytogénétique fœtal ont été développées depuis l'introduction de l'amniocentèse. La choriocentèse, ou prélèvement par voie vaginale ou plus récemment trans-abdominale, sous contrôle échographique, de villosités chorales (ou trophoblastes), le tissu du chorion étant la membrane extérieure de l'enveloppe contenant l'embryon, permet également l'étude du patrimoine génétique fœtal. Introduite à titre expérimental en 1983, cette technique a l'avantage de pouvoir effectuer le prélèvement beaucoup plus précocement dans la grossesse (dès la huit ou neuvième semaine d'aménorrhée) que l'amniocentèse. Ne nécessitant pas de mise en culture cellulaire, elle permet, de plus, des résultats diagnostiques beaucoup plus rapides (24 à 48 heures) que dans le cas du caryotype fœtal suite à amniocentèse. Cette technique a connu cependant une diffusion relativement lente en France, où moins de 10 % des caryotypes fœtaux sont actuellement réalisés sur villosités chorales plutôt que sur liquide amniotique. Des arguments techniques (rares cas de faux négatifs, risque iatrogène estimé comme plus élevé que dans le cas de l'amniocentèse) sont venus justifier l'attitude prudente des généticiens et des obstétriciens français. On notera que cette technique permettant un diagnostic plus précoce a connu un développement beaucoup plus rapide dans d'autres pays européens comme l'Allemagne, où existe une limite légale précise (vingt-deuxième semaine) pour l'interruption de grossesse, quels qu'en soient les motifs, alors qu'une telle limite n'existe pas dans notre pays dès lors que des motifs "thérapeutiques" (comme un diagnostic de trisomie 21) viennent justifier l'avortement (Reid, 1991).

QUELQUES ÉLÉMENTS SUR LE DÉVELOPPEMENT DU DIAGNOSTIC PRÉNATAL DES ANOMALIES CHROMOSOMIQUES

Une convergence d'innovations

C'est à partir de 1940 aux États-Unis et de 1950 en France que sont introduites les premières consultations de génétique clinique, mais, l'enseignement de la génétique ne commencera à être intégré en tant que tel dans le cursus des études médicales, dans notre pays, que vers la fin des années 1960. C'est seulement en 1956 que se fonde définitivement le consensus scientifique sur le nombre de chromosomes humains. C'est la même année que sont réalisés les premiers caryotypes (c'est-à-dire la photographie des chromosomes contenus dans le noyau des cellules) sur des cellules humaines. C'est également la même année que paraissent les premiers articles scientifiques rendant compte d'une utilisation expérimentale des techniques de prélèvement du liquide amniotique de la femme enceinte aux fins d'identification du sexe du fœtus.

En 1959, l'essor de la cytogénétique est rendu possible par la découverte d'une équipe française (Lejeune, Gautier et Turpin) qui établissent le lien entre certaines pathologies et le nombre de chromosomes avec l'identification d'un troisième chromosome 21 dans le caryotype d'enfants mongoliens. À partir du début des années 1960, des laboratoires réalisent donc des diagnostics cytogénétiques, par établissement du caryotype sur sang ou moëlle, chez des enfants ou des nouveaux-nés pour lesquels des signes cliniques font suspecter une anomalie chromosomique. Au cours de la même période, les obstétriciens s'accoutument à prélever du liquide amniotique mais le font essentiellement pour surveiller la maturation de la grossesse.

Fin 1966 - début 1967 des laboratoires américains annoncent, pour la première fois, qu'ils ont réalisé des analyses chromosomiques fœtales sur des cultures de cellules du liquide amniotique. L'ensemble des pièces du puzzle de l'innovation sont alors en place ce qu'illustre, au VI^e congrès mondial de gynécologie-obstétrique, qui se tient en Avril 1970 à New-York, la première présentation internationale des techniques de diagnostic prénatal par amniocentèse. Cette innovation technico-scientifique rencontre une demande sociale puisqu'elle est contemporaine du début de l'essor des mouvements féministes et des grands mouvements d'opinion pour la libéralisation de l'avortement.

Le diagnostic prénatal cytogénétique comprend donc les étapes suivantes qui s'étalent sur une durée d'une dizaine de jours :

- prélèvement obstétrical réalisé sur la femme enceinte afin de récolter des cellules fœtales. La technique la plus utilisée, l'amniocentèse, consiste à ponctionner sous assistance échographique une petite quantité de liquide amniotique à travers la paroi abdominale. Lorsque la grossesse est suffisamment avancée (aux environs de la dix-septième semaine), ce liquide contient des cellules fœtales ;

- mise en culture de ces cellules afin de pouvoir effectuer un caryotype fœtal, l'examen du nombre et de la structure des chromosomes permettant d'identifier les anomalies (l'existence d'un troisième chromosome 21 signant par exemple la présence d'une trisomie 21).

Un cadre institutionnel spécifique

De sa mise au point à partir de 1971 dans quelques laboratoires de cytogénétique jusqu'à fin 1991, la diffusion du diagnostic prénatal des anomalies chromosomiques a pris, en France, la forme d'un dispositif particulier fondé sur une collaboration négociée entre les professionnels spécialisés et la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (régime général de la Sécurité sociale). Une subvention de recherche était tout d'abord accordée en novembre 1974 par la CNAMTS à cinq laboratoires de cytogénétique. En décembre 1977, une première convention entre la CNAMTS et dix laboratoires regroupés dans l'Association française pour le dépistage et la prévention des maladies métaboliques et des handicaps de l'enfant, qui s'était constituée dès 1975, faisait bénéficier de la gratuité de l'amniocentèse et du diagnostic cytogénétique des anomalies chromosomiques les femmes de quarante ans et plus qui souhaitaient y avoir accès. En octobre 1980, une nouvelle convention entre cette association et la CNAMTS étendait l'accès gratuit à l'amniocentèse aux indications suivantes : âge maternel de trente-huit ans et plus au moment de l'examen, couples dont l'un au moins des deux membres présente une anomalie de structure chromosomique équilibrée (c'est-à-dire n'ayant aucune conséquence pathologique), et, couples ayant eu antérieurement un enfant atteint d'une aberration chromosomique, quel que soit l'âge de la femme. Une dernière convention a été signée en février 1988 ; elle étend la possibilité d'accès au diagnostic gratuit au cas des femmes ayant présenté, au cours de la grossesse, des signes d'appel

échographiques confirmés "reconnus comme étant souvent associés à une aberration chromosomique" ainsi qu'à la recherche du sexe chromosomique du fœtus dans les cas où l'on suspecte une maladie liée au chromosome X ou une autre maladie prédominant dans un des deux sexes.

À la différence des autres éléments indispensables à la réalisation d'un diagnostic prénatal des anomalies chromosomiques (ponction du liquide amniotique, examen échographique de guidage de la ponction), le caryotype fœtal proprement dit n'a jamais, jusqu'en fin 1991, été inscrit à la Nomenclature générale des actes médicaux de la Sécurité sociale ce qui aurait impliqué le remboursement automatique dès lors que l'acte a donné lieu à une prescription médicale. Seuls les laboratoires (vingt-deux en 1980 et cinquante en 1990 pour la France métropolitaine) regroupés dans l'AFDPHE qui fédère nationalement les Associations régionales et les CREBIOP (Centres régionaux d'études de biologie prénatale) étaient habilités à réaliser cet examen. L'organisation du dispositif garantissait notamment que l'accès à l'amniocentèse soit toujours précédé d'une véritable consultation de conseil génétique. Les caryotypes fœtaux réalisés pour des femmes entrant dans le cadre des indications de la Convention donnaient lieu à remboursement des laboratoires par la CNAMTS à un prix unitaire fixé annuellement, la répartition des fonds étant gérée au niveau national par l'AFDPHE. Cette disposition créait par la même occasion une forte incitation des laboratoires à faire remonter l'information statistique et épidémiologique puisque la transmission du dossier de réalisation de l'examen à l'Association était la condition de l'obtention de la contrepartie financière. Les femmes n'entrant pas dans les indications prévues par la convention étaient susceptibles de solliciter une amniocentèse mais les CREBIOP étaient en mesure de leur opposer un refus (ce qui se produisait en pratique en fonction des capacités de réalisation d'examen des différents centres) ; de plus, en cas d'accès au diagnostic, les coûts de l'examen sont alors financièrement à la charge des femmes. Depuis fin 1991, le caryotype fœtal est désormais inscrit à la Nomenclature comme la plupart des actes médicaux, mais, le processus d'agrément des laboratoires a été maintenu, ainsi que les indications donnant lieu à remboursement.

Le légitime souci de garantir la qualité des examens en proportionnant leur nombre aux capacités des laboratoires dans un contexte de pénurie relative de cytogénéticiens qualifiés a certainement influé sur les choix français, mais, il a eu d'inévitables *conséquences en termes d'équité*. En dépit des progrès réalisés en matière de "couverture" des femmes de trente-huit ans et plus (de 13,8 % à 58,2 % entre 1980 et 1990), une comparaison avec la population générale des femmes enceintes dans le département des Bouches-du-Rhône faisait apparaître, en 1988, la persistance d'un niveau socio-culturel significativement plus élevé parmi les femmes ayant accès à l'amniocentèse, ces différences étant exacerbées pour les femmes de moins de trente-huit ans qui sont susceptibles d'avoir accès à la procédure mais à condition d'y contribuer financièrement (Moatti *et al.*, 1990b). Le caractère relatif de la norme d'accès est d'ailleurs attesté par les réactions des médecins eux-mêmes : 64 % des gynécologues-obstétriciens de la région Picardie-Nord-Pas-de-Calais, interrogés en 1990 dans le cadre d'une enquête franco-québécoise, se déclaraient en désaccord avec l'actuelle limite à trente-huit ans et favorables à son abaissement (Renaud *et al.*, 1992).

La plupart des économistes de la santé partagent le point de vue du Prix Nobel Kenneth Arrow (1963) qui soulignait la spécificité du secteur sanitaire par rapport à la plupart des autres secteurs économiques : « Les mécanismes habituels par lesquels le marché assure la qualité des produits n'opèrent que très faiblement dans le système de santé ». L'obstacle majeur à la régulation par le marché tient à l'impossibilité que la "souveraineté du consommateur" puisse s'exercer pleinement en matière de soins du fait de l'"asymétrie d'information" entre le producteur (le médecin) et le consommateur (le patient). Dans ses prescriptions, le médecin est censé se comporter comme "l'agent moral" de son client, c'est-à-dire faire des choix exactement conformes à ceux que le patient lui-même aurait fait s'il disposait de l'expertise du médecin. En dépit des garanties assurées par l'importance accordée à l'éthique et à la déontologie profes-

sionnelle, et en toute bonne foi respective du médecin et de son patient, *une telle délégation de souveraineté est inévitablement vulnérable à de nombreuses sources de distorsions*.

L'agent et son client peuvent ne pas partager les mêmes valeurs : ainsi, l'attitude personnelle des médecins de ville face à l'avortement influence leur propension à orienter les femmes vers le diagnostic prénatal (Julian *et al.*, 1988). De même, les préférences du médecin et du patient peuvent différer face aux arbitrages qu'implique le traitement de l'incertitude dans la pratique médicale. Le problème se pose de façon particulièrement "tragique" dans le cas d'un conseil génétique susceptible de déboucher, non pas sur une intervention thérapeutique, mais sur une décision d'avortement : les généticiens (c'est tout à leur honneur) insistent sur la nécessité impérieuse de respecter l'autonomie de décision des femmes et des couples. Mais, leur expérience clinique, confirmée par de multiples recherches psychosociales (Adler et Kushnick, 1982), leur apprend que leurs consultantes ont des capacités très variables de comprendre et de s'approprier une information probabiliste, et que les individus peuvent réagir de façon très différente face à un risque de probabilité identique.

Enfin, l'avantage dont bénéficie le médecin en matière d'information lui donne la possibilité de prescrire en fonction de ses propres intérêts, par exemple pour augmenter les revenus financiers de son activité médicale, plutôt que des strictes nécessités de prise en charge du patient : c'est le fameux effet "d'induction de la demande par l'offre" qui est souvent décrit par les économistes comme source de multiplications de dépenses peu ou pas efficaces (Evans, 1974). Mais, ce danger de "manipulation" de la demande des patients prend une résonance plus grave encore dans le contexte du diagnostic prénatal. En offrant des possibilités techniques toujours plus étendues de diagnostic *in utero* des maladies génétiques, le progrès médical peut être suspecté d'entretenir une pression sociale de plus en plus coercitive en faveur de l'avortement sur les couples confrontés à un diagnostic positif

d'anomalie fœtale (Sjögren et Uddenberg, 1988) et de modifier les représentations que la société se fait des personnes handicapées dans le sens d'une intolérance croissante.

L'analyse des données 1985-1987 extraites du Registre des malformations congénitales des Bouches-du-Rhône qui comprend, de façon exhaustive, les résultats de l'activité de diagnostic prénatal des anomalies chromosomiques pour les femmes enceintes de ce département fait, par exemple, apparaître une préférence sociale implicite qui mérite débat. Dans la zone géographique et la période considérées, le nombre d'interruptions de grossesse faisant suite à un diagnostic positif d'anomalies chromosomiques d'expression sévère (dont la trisomie 21) s'élevait à une trentaine de cas. Mais le nombre des interruptions de grossesse intervenues pour diagnostic d'anomalies chromosomiques mineures compatibles avec une vie "normale" (et qui ne se seraient sans doute pas produites en l'absence de l'"information" fournie par le diagnostic prénatal), ainsi que celui des fausses couches d'enfants non atteints provoquées par le risque iatrogène incompressible de l'amniocentèse, s'élevait également à une trentaine. L'identité entre ces deux chiffres manifeste bien qu'en acceptant la diffusion de ce programme de dépistage prénatal, la collectivité accorde de fait une valeur plus grande "au fait d'éviter la naissance d'un enfant gravement handicapé" qu'aux "pertes d'enfants non atteints" entraînés par cette même activité de dépistage (Moatti *et al.*, 1990a).

En même temps, la diffusion du diagnostic prénatal a correspondu à des évolutions sociologiques de fond des comportements de reproduction et des attitudes sociales (Huard et Bourret, 1990). En termes d'"efficacité" quant à la réduction des handicaps d'origine génétique, il ne s'est d'ailleurs agi que d'une réponse tout à fait partielle : en dépit de la multiplication par dix du nombre de caryotypes fœtaux en France entre 1980 et 1990 (de 2 750 à 25 460), l'incidence annuelle du nombre de naissances d'enfants atteints de trisomie 21, n'a pas diminué car dans le même temps la proportion de grossesses à haut risque augmentait avec la tendance croissante des

femmes à retarder l'âge de la procréation (la proportion de femmes de trente-huit ans et plus dans le total des grossesses passant de 1,9 à 4,1 % au cours de la même période) (Briard, 1992).

La question n'est donc pas que des jugements de valeurs, lesquels entachent les décisions concernant les programmes de dépistage génétique (c'est toujours le cas). Elle est plutôt de savoir dans quelle mesure ces décisions tiennent effectivement compte des préférences individuelles et collectives de l'ensemble des acteurs concernés (les médecins, les femmes et les couples, les familles, les responsables de la santé publique, etc.) et quels types d'arbitrages ont en définitive été prononcés entre les différents points de vue. Au travers de l'exemple d'une recherche récente (Seror *et al.*, 1993), nous voudrions maintenant montrer comment l'évaluation économique peut justement contribuer à améliorer la qualité du débat social.

En effet, de nouvelles possibilités d'extension du dépistage prénatal de la trisomie 21 sont récemment apparues, qui soulèvent des dilemmes plus complexes encore que le débat sur la limite d'âge maternel, quant à la définition des critères conduisant à inclure ou non les femmes dans les programmes de dépistage. Des *marqueurs sériques dans le sang maternel* (alpha-fœtoprotéine, œstriol, hCG...) permettent désormais de dépister les femmes à risque accru de trisomie 21 fœtale avant orientation vers l'amniocentèse (Muller et Boué, 1990). L'un de ces marqueurs, l'hormone gonadotrophine chorionique (hCG), est actuellement expérimenté à l'échelle nationale en France. L'introduction de tels marqueurs implique de *définir les valeurs biologiques de dosage* qui, à chaque âge maternel, *seront considérées comme "anormales"* et donc justifieront l'orientation d'une femme vers l'amniocentèse. Cette décision sur les "valeurs-seuil" utilisées déterminera inévitablement l'étendue, les coûts, les résultats et les conséquences pour les femmes de ce dépistage. Si, par exemple, ces valeurs sont choisies afin de ne pas augmenter le nombre total d'amniocentèses pratiquées (5 % des grossesses dans la plupart des pays de la CEE, 3 % en France),

cela signifiera qu'une extension du dépistage (par abaissement de l'âge maternel ou/et des valeurs des dosages biologiques considérées comme révélatrices d'un risque accru) n'est pas considérée comme socialement justifiée.

ENJEUX ÉTHIQUES DE L'ÉVALUATION ÉCONOMIQUE

Instrument de choix de l'évaluation économique des investissements publics (qu'il s'agisse de décider de l'opportunité d'un projet de barrage dans un pays en voie de développement ou de choisir entre différents tracés envisageables pour une autoroute), l'analyse coût-bénéfice vise à déterminer la rentabilité d'un investissement pour la collectivité, et plus précisément le point "optimal" qui correspond au surplus social net maximal, c'est-à-dire à la différence maximale entre le total des bénéfices et le total des coûts induits par cette activité. C'est donc la méthodologie économique la plus appropriée pour contribuer à la fixation des seuils dans le développement d'une activité de dépistage de masse.

Contrairement à une idée répandue, la mesure des coûts d'une procédure médicale soulève de nombreux problèmes car, à la différence de ce qui se passe sur les marchés courants, les "prix" et tarifs effectivement observés dans un système de santé à financement socialisé (comme en France) ne sont pas forcément représentatifs de la valeur économique réelle des ressources consommées. Ainsi, dans une étude menée en 1988, le tarif de remboursement du caryotype fœtal par les caisses d'assurance-maladie apparaissait comme nettement inférieur au coût unitaire réel de cet examen, mesuré par observation directe du processus de production au Centre de diagnostic prénatal de Marseille (Moatti *et al.*, 1990a). Ces écarts entre les coûts réels et les tarifications pratiquées peuvent poser d'autant plus problème que les coûts s'avèrent très sensibles au volume de la production (nombre d'examen pratiqués par laboratoire). Une illustration peut en être fournie par le coût unitaire du dosage d'hCG, prenant en compte non seulement le prix du kit de dia-

Figure 1 – Évolution du coût de réalisation du dosage d'hCG en fonction de la production annuelle.

Taux d'actualisation retenu : 8 % ; prix du "kit" lui-même estimé à 1 200 francs.
Les valeurs réelles sont approchées par une fonction logarithmique d'équation :
 $Y = 10\,420 \cdot X^{-0,5328}$
 $R^2 = 0,92$.

gnostic lui-même mais l'ensemble des dépenses nécessaires en matériel et en force de travail, qui ne tend à se stabiliser (aux alentours de 80 Francs) qu'à partir d'une production annuelle de 9 000 examens ; un laboratoire qui réaliserait moins de 1 800 examens par an supporterait des coûts par dosage de 5 à 50 fois supérieurs (Seror *et al.*, 1993) (figure 1).

Il en découle que des décisions en apparence "techniques" sur les tarifs de remboursement de ce dosage auront des effets directs sur le nombre des laboratoires d'analyse intéressés à pratiquer la technique et par voie de conséquence sur ses rythmes de diffusion et sur les opportunités d'accès pour les femmes.

Mais, c'est bien sûr la mesure du bénéfice du dépistage qui suscite les plus vives controverses. En règle générale, les analyses économiques ont assimilé ce bénéfice au coût collectif de prise en charge d'un enfant handicapé que permet d'"éviter" un diagnostic positif suivi d'interruption de grossesse (Mooney et Lange, 1990).

Une première critique de cette approche par les "coûts évités" est de souligner que des hypothèses "techniques" sur le mode de calcul peuvent considérablement influencer sur le résultat (tableau II), notamment en fonction des taux d'actualisation retenus². Le choix de ce taux reflètera de fait des préférences fondamentales (et éventuellement des divergences éthiques) dans les arbitrages entre le présent et le futur, voire entre générations. Et, il n'est sans doute pas anodin que l'inventeur de ce concept d'actualisation aux débuts du XX^e siècle, l'économiste Irving Fisher, ait été par ailleurs un animateur du mouvement eugéniste américain, et, qu'il ait justifié cet engagement par les risques de "dégénérescence" de la population qui découleraient d'une excessive « préférence pour le présent » et de « communautés remarquables pour leur manque de sens de l'anticipation et pour leur négligence vis-à-vis du futur » (Cot, 1989).

Une deuxième critique de l'approche par les "coûts évités" de prise en charge est

Espérance de vie estimée d'un trisomique	Taux d'actualisation				
	2 %	4 %	5 %	6 %	8 %
30 ans	3135.5	2420.6	2152.1	1927.0	1576.0
35 ans	3499.7	2613.0	2294.4	2029.7	1631.6
40 ans	3829.8	2771.0	2402.3	2106.5	1669.4

Tableau II – Valeur actuelle cumulée du coût de prise en charge d'une personne atteinte de trisomie 21 sur sa durée de vie (annuités de 140 000 francs 1987) (en 1 000 francs 1987).

2. L'actualisation est la technique économique courante en matière de prévision d'investissement et permet d'agrèger des coûts et des bénéfices intervenant à différents moments du temps : ainsi, la valeur actuelle d'1 franc dans dix ans est de 0,61 franc avec un taux de 5 % et de 0,39 franc seulement avec un taux de 10 %. De façon générale, plus le taux d'actualisation est élevé, plus la valeur actuelle d'un bénéfice éloigné dans le temps sera considérée comme faible.

qu'elle réduit de fait le point de vue de la collectivité (c'est-à-dire de l'ensemble des agents qui composent cette collectivité) à celui unique des gestionnaires de l'assurance-maladie et des prestations pour personnes handicapées ; elle néglige les coûts pour les familles et l'entourage, une large partie de ces coûts ne donnant pas lieu à des flux financiers de dépenses mais n'en faisant pas moins peser une charge très réelle sur le budget et la vie des ménages concernés. Ainsi, une enquête auprès de familles d'enfants atteints de mucoviscidose et de myopathie de Duchenne a révélé l'impact considérable de la "production domestique de soins" (c'est-à-dire de la prise en charge d'une partie des soins par les parents) sur les budgets-temps de ces ménages et sur la fréquence de renonciation à une activité professionnelle pour les mères concernées (Fardeau *et al.*, 1989).

Plus fondamentalement encore, cette approche soulève de multiples objections d'ordre éthique et théorique où les préoccupations des économistes rejoignent en réalité celles des généticiens. Elle érige l'interruption de grossesse, en cas de diagnostic d'anomalie fœtale, en norme sociale positive, et adopte un point de vue étroitement "productiviste" qui considère que la vie d'un enfant trisomique ne présente aucune valeur positive pour lui-même, ses proches et la société en général. Elle ne prend pas en compte les préférences individuelles et collectives alors qu'une telle prise en compte est censée être le fondement de l'analyse économique. Enfin, elle ne confère une valeur qu'aux diagnostics positifs et néglige les gains de bien-être que peuvent apporter aux couples les examens qui se concluent par un résultat négatif (98 % des cas dans les Bouches-du-Rhône en 1985-87), alors qu'un diagnostic prénatal négatif peut avoir une valeur non négligeable de réassurance, voire pour certains couples à risque, être la condition de mise en œuvre et de menée à terme d'un projet reproductif.

L'évaluation économique des stratégies d'utilisation de marqueurs sériques, comme l'hCG, pour le dépistage des femmes enceintes à risque de trisomie 21 fœtale illustre de façon flagrante les limites de l'approche par

les "coûts évités". L'adjonction au facteur de risque traditionnel d'âge maternel des résultats du dosage biologique d'hCG pour décider ou non de l'orientation ultérieure d'une femme vers l'amniocentèse permet d'augmenter la valeur prédictive positive du dépistage (c'est-à-dire d'augmenter la proportion de diagnostics vrais-positifs de trisomie 21 parmi les femmes bénéficiant d'une amniocentèse et d'un caryotype fœtal). Ainsi, un diagnostic prénatal systématique sur la base du seul critère d'âge maternel nécessitera la réalisation d'environ 110 amniocentèses pour trouver un cas supplémentaire de trisomie 21 chez les femmes de trente-huit ans et plus et de 190 amniocentèses si la limite d'âge maternel est abaissée à trente-cinq ans. Par contre, si l'on oriente vers l'amniocentèse toutes les femmes de trente ans et plus qui présentent par ailleurs des valeurs d'hCG situées dans les 10 % les plus élevées, il suffira de 75 amniocentèses pour diagnostiquer un cas de trisomie 21 parmi ces femmes.

Différentes règles de décision "médicales" peuvent alors être élaborées en se fixant par exemple pour objectif de choisir les valeurs-seuil de dosage d'hCG qui aboutiront à orienter vers l'amniocentèse toutes les femmes ayant un risque de 1 % de trisomie 21 fœtale, ceci quel que soit leur âge. C'est une telle logique qui a été sous-jacente à la règle de décision actuellement expérimentée en France. Comme le montre le *tableau III*, elle implique de proposer systématiquement l'amniocentèse aux 5 % des femmes de moins de trente-trois ans ayant les valeurs d'hCG les plus élevées ou aux femmes de trente-huit ans dont les valeurs d'hCG se situent parmi les 45 % les plus élevées, car la combinaison de ces deux informations (âge et valeur d'hCG) conduit à estimer le risque de trisomie 21 fœtale à un niveau identique de 1 % dans chacun de ces deux groupes de femmes. Mais, comme le montre également le *tableau III*, le choix d'une valeur de risque "acceptable" plus basse (comme l'égalisation du risque de trisomie 21, quel que soit l'âge de la femme, à 0,5 % plutôt que 1 %) conduirait à une règle sensiblement différente qui étendrait l'accès à l'amniocentèse à un nombre plus important de

femmes dans chaque classe d'âge. À l'inverse, un objectif d'égalisation à 1 pour 1 000 du risque "résiduel" de trisomie 21 fœtale parmi l'ensemble des femmes dont les valeurs d'hCG seraient considérées comme "normales", et qui ne seraient pas de ce fait orientées vers l'amniocentèse, conduit à une règle de décision beaucoup plus restrictive. L'évaluation a consisté à confronter ces règles de décision "médicales" à celles qui découleraient d'une analyse économique.

Plus précisément, l'analyse coût-bénéfice a consisté à calculer, pour chaque classe d'âge, la valeur-seuil d'hCG correspondant à l'égalisation du coût marginal (amniocentèses supplémentaires induites par une baisse de la valeur-seuil) et du bénéfice marginal assimilé aux coûts évités de prise en charge par diagnostic supplémentaire de trisomie 21. Elle conduit à une règle de décision maximisant le surplus social net (c'est-à-dire la différence entre les coûts et les bénéfices totaux pour la collectivité) correspondant au diagnostic d'environ 75 % des trisomies 21 attendues. L'analyse coût-bénéfice tend donc à justifier une extension de la politique de dépistage (par abaissement des valeurs-seuil d'hCG) au delà de ce qui a été initialement envisagé (*tableaux III et III bis*).

Mais, la prise en compte du risque iatrogène associé à la ponction amniotique conduit à inverser ce résultat. Dès lors qu'on accorde une valeur équivalente au fait de diagnostiquer un cas supplémentaire de trisomie 21 et à la perte d'un enfant non atteint, l'analyse coût-bénéfice conduit à des indications "optimales" beaucoup plus restrictives (*tableaux III et III bis*). Les analyses de sensibilité³ confirment une stabilité de ce résultat même si on accorde une valeur quatre à cinq fois moindre à la perte d'un fœtus normal qu'au fait d'"éviter" une naissance d'un enfant trisomique 21.

De plus, l'approche par les "coûts évités" néglige les coûts psychologiques, vraisemblablement très importants et, le risque de renforcement du rejet de l'enfant handicapé pour les femmes non orientées vers l'amniocentèse qui mettront néanmoins au monde un

Âge	Risque à l'amniocentèse =		Risque résiduels = 1 ‰	Analyse coût-bénéfice ("coûts évités")	Analyse coût-bénéfice prise en compte du risque iatrogène
	1 %	0,5 %			
< 30	5 %	10 %	0 %	10 %	1 %
30	5 %	10 %	0 %	10 %	1 %
31	5 %	15 %	0 %	15 %	1 %
32	5 %	20 %	1 %	20 %	1 %
33	10 %	30 %	5 %	20 %	1 %
34	15 %	40 %	10 %	30 %	5 %
35	15 %	45 %	20 %	35 %	5 %
36	30 %	80 %	40 %	45 %	5 %
37	40 %	100 %	50 %	60 %	10 %
38	45 %	100 %	50 %	60 %	10 %
39	45 %	100 %	50 %	60 %	10 %
≥ 40	100 %	100 %	100 %	90 %	35 %

Tableau III – Contenu des différentes règles de décision : percentile de valeur d'hCG pour l'accès à l'amniocentèse.

Stratégies	Trisomies 21 "évitables" à la naissance (%)	Coût total	Bénéfice total	Surplus social net
Risque à l'amniocentèse = 1 %	64,06 %	364,8 MF	1 770,2 MF	1 405,5 MF
Risque à l'amniocentèse = 0,5 %	81,58 %	706,1 MF	2 133,1 MF	1 426,9 MF
Risque résiduel = 1 %	50,11 %	200,3 MF	1 257,1 MF	1 056,8 MF
Analyse coût-bénéfice ("coût évités")	76,47 %	590,7 MF	2 057,2 MF	2 033,9 MF
Analyse coût-bénéfice : prise en compte du risque iatrogène)	40,75 %	489,1 MF	1 126,2 MF	637,1 MF

Tableau III bis – Comparaison des résultats engendrés par les différentes règles de décision.

* Hypothèses de calcul : le coût de l'amniocentèse est considéré égal à 4 070 francs et celui du dosage d'hCG par HT 21 à 80 francs. Les calculs ont été effectués sur la base d'une valeur de "coût évité" de prise en charge d'un enfant atteint de trisomie 21 sur sa durée de vie de 2 652,6 KF (en francs 1990). La perte d'un fœtus normal des suites de l'amniocentèse est supposée être de même valeur que celle associée au diagnostic de trisomie 21 fœtale (analyse coût-bénéfice avec prise en compte du risque iatrogène).

enfant trisomique 21 (faux-négatifs de l'hCG). À l'inverse, elle n'inclut pas le bénéfice associé à la réassurance que procure une faible valeur de dosage d'hCG chez la grande majorité des femmes qui mèneront à terme une grossesse normale (vrais-négatifs de l'hCG).

Les résultats de l'évaluation économique sont donc directement sensibles à des prises de position éthiques. Ces prises de position concernent notamment la façon dont sont prises en compte et quantifiées, dans

l'analyse, les conséquences respectives des faux positifs et des faux négatifs du marqueur sérique, et l'appréciation qui est faite de la distribution des coûts et des avantages de différentes stratégies de dépistage dans la population des femmes enceintes. Mais, nous espérons avoir montré que cette dépendance à l'égard de jugements de valeurs est tout aussi importante pour des règles de décision fondées sur un raisonnement "médical" et ne faisant aucune référence explicite aux problèmes d'allocation de ressources.

3. Dans une évaluation économique, les analyses dites de "sensibilité" consistent à réitérer les calculs effectués afin de tenir compte des marges d'incertitude pouvant exister sur les différents paramètres entrant dans l'analyse. L'objectif est notamment de vérifier si la modification de la valeur de certains paramètres conduit ou non à changer le résultat final, c'est-à-dire l'option considérée comme optimale parmi l'ensemble des stratégies comparées.

Le pire nous semble alors être que l'on "tranche" sur ces arbitrages de valeurs au travers de discussions purement "techniques" entre biologistes et cliniciens où ne serait à aucun moment posée la question de la prise en compte des préférences des femmes, des couples, voire de l'ensemble de la collectivité. Souvent suspectée d'être l'instrument froid et technocratique d'un pur "raisonnement" des dépenses (ce qu'elle peut effectivement être si elle se confond à tort avec les impératifs de gestion comptable), l'évaluation économique, à condition de clarifier ses hypothèses et les effets de choix de valeurs sur ses résultats, peut justement contribuer à "ouvrir" le débat social en rendant plus transparentes les logiques éthiques sous-jacentes aux différentes options envisageables.

Faciliter ce travail de dévoilement nous paraît tout à fait indispensable dans la perspective des possibilités nouvelles qu'offrent les techniques de biologie moléculaire pour le diagnostic prénatal d'un grand nombre de maladies génétiques. Ainsi, le développement de ces techniques pour des affections comme la myopathie, la mucoviscidose, ou le retard mental lié à l'X pose inévitablement la question des critères d'identification des familles et des femmes auxquelles ces diagnostics doivent être proposés. Quant à la découverte de gènes de susceptibilité à certains cancers, elle ouvre même la porte à une véritable "médecine prédictive" dans laquelle certains généticiens eux-mêmes voient le « bouclage d'un cercle de perversions de la génétique » et une « institutionnalisation des inégalités » (Mattéi, 1991). Qu'une telle vision soit ou non excessivement alarmiste, elle témoigne, en tout état de cause, de préoccupations convergentes sur la nécessité de ne pas faire l'économie d'un débat public de fond, avant que les trajectoires de l'innovation technologique ne créent des situations d'irréversibilité qui ne laisseraient plus aucune marge aux choix démocratiques. ■

Références

Adler B. et Kushnick T. (1982). Genetic counselling in prenatally diagnosed Trisomy 18 and 21: psychosocial aspects, *Paediatrics*, 69, 94-99.

Arrow K.J. (1963). Uncertainty and the welfare economics of medical care, *Am. Eco. Rev.*, 53, 941-973.

Briard M.L. (1992). Le diagnostic prénatal en France : un modèle original. Expérience de l'Association Française pour le Dépistage des Handicaps de l'Enfant, In Moatti J.-P. et Mawas C. (éds), *Innovations technologiques et décisions en santé publique*, Paris, La Documentation française.

Cot A. (1989). Le gène et l'intérêt, *Oeconomia*, 11, 89-107.

Dumez Y. et Mattei J.-F. (éds). (1986), *Le diagnostic prénatal*, Paris, Eds Doin.

Evans R.G. (1974). Supplier-induced demande, some empirical evidence and implications, In M. Perlman (éd) : *The economics of health and medical care*, London, Macmillan.

Fardeau M., Flori Y.A., Triomphe A. (1989). *Recherches économiques sur les alternatives à l'hospitalisation. La prise en compte de la production domestique, Rapport MIRE-ministère des Affaires sociales*, Paris.

Health Council of the Netherlands (1989). *Heredity: science and society. Report to the Minister and State Secretary of Health, Welfare and Cultural Affairs, Report n° 89/31*, The Hague, Netherlands.

Hook E.B. (1981). Rates of chromosomal abnormalities at different ages, *Obstet. & Gynecol.*, 58, 282-285.

Huard P. et Bourret P. (1990). Création, appropriation, recombinaison : processus innovant dans la production de diagnostic prénatal, *Sciences Sociales et Santé*, 8, 57-89.

Julian C., Huard P., Gouvernet J., Mattei J.-F. et Aymé S. (1988). Physicians' acceptability of termination of pregnancy after prenatal diagnosis in southern France, *Prenat. Diagn.*, 9, 77-89.

Mattei J.-F. (1991). Enseignements éthiques du diagnostic prénatal de la trisomie 21. Communication au X^e séminaire de diagnostic anténatal des malformations, Paris, Novembre 1991.

Moatti J.-P., Le Gales C., Julian C., Lanoe J.-L., Aymé S. (1990a). Analyse coût-bénéfice du diagnostic prénatal des anomalies chromosomiques par amniocentèse, *Rev. Epidém. et Santé Publ.*, 38, 309-321.

Moatti J.-P., Le Gales C., Julian C., Durbec J.-P., Mattei J.-F. et Aymé S. (1990b). Socio-cultural inequities in access to prenatal diagnosis: the role of insurance coverage and regulatory policies, *Prenat. Diagn.*, 10, 313-325.

Mooney G. et Lange M. (1990). *Economic appraisal in prenatal screening: reassessing benefits*, Paper presented at the UK Health Economists' Study Group, Dublin, July 1990.

Muller F., Boué A. (1990). A single chorionic gonadotropin assay for maternal serum screening for Down's syndrome, *Prenat. Diagn.*, 10, 389-398.

Penrose L.S. (1933). The relative effect of paternal age and maternal age on mongolism, *J. of Genet.*, 27, 219-224.

Reid M. (1991). *The diffusion of four prenatal screening tests across EEC countries*, King's Fund Centre Eds, London.

Renaud M., Bouchard L., Kremp O. et al. (1992). *Diagnostic prénatal et choix de société*, In Moatti J.-P. et Mawas C. (éds) *Innovations technologiques et décisions en santé publique*, Paris, La Documentation française.

Seror V., Muller F., Moatti J.-P., Le Gales C. et Boué A. (1993). Economic assessment of maternal serum screening for Down's syndrome using human chorionic gonadotropin, *Prenat. Diagn.*, 13, 281-292.

Sjögren B.-F. et Uddenberg N. (1988). Decision-making during the prenatal diagnostic procedure. A questionnaire and interviews study of 211 women participating in prenatal diagnosis, *Prenat. Diagn.*, 8, 263-273.

Slovic P. et al. (1981). *Acceptable risk*, Cambridge, Ma, USA, Cambridge University Press.