

AVIS N°83**Le dépistage prénatal généralisé de la mucoviscidose****Membres du Groupe de Travail**

Sadek BÉLOUCIF
Jean-François BLOCH-LAINÉ
Pascale COSSART
Olivier de DINECHIN
Chantal DESCHAMPS
Chantal LEBATARD
Jean-Antoine LEPESANT (Responsable)
Jacqueline MANDELBAUM
Jacques MONTAGUT
Jean ROSA
Gwen TERRENOIRE

Personnalités consultées :

Marie-Louise BRIARD
Jean-Pierre FARRIAUX
Emmanuelle GIRODON
Alain KITZIS
Stéphanie de ROTSCCHILD

Le CCNE a été saisi, le 19 décembre 2002, par le Professeur KITZIS du CHU de Poitiers, d'un projet d'étude pilote concernant le dépistage de la mutation F508del du gène CFTR chez la mère en début de 2^{ème} trimestre de grossesse. La finalité de ce dépistage est de proposer un diagnostic prénatal afin d'identifier les couples à risque. L'objectif de l'étude pilote envisagée est d'évaluer s'il est possible et acceptable de réaliser un tel test avant son éventuelle généralisation à l'ensemble des femmes enceintes. La mutation F508del, à l'état homozygote ou en combinaison avec d'autres mutations du gène CFTR, est la plus fréquemment responsable des manifestations de la mucoviscidose. Il s'agit d'une maladie le plus souvent très grave et invalidante, qui ne bénéficie actuellement d'aucun traitement décisif, et pour laquelle l'interruption de grossesse en cas de découverte fœtale peut être demandée par la femme.

Le débat international concernant le dépistage prénatal de la mucoviscidose reste ouvert et n'apporte aucune réponse définitive (voir à ce sujet le document de l'analyse de G. Terrenoire joint en annexe).

- I - Le contexte de la saisine.

Une maladie génétique grave. La mucoviscidose est dans notre pays une des maladies héréditaires graves les plus fréquentes (près de 200 naissances par an) ; c'est une maladie multi-systémique causée par des mutations du gène *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* (CFTR) qui entraînent une anomalie du transport du chlore à travers les membranes cellulaires. Ceci provoque notamment une accumulation de mucus dans les poumons et le pancréas, d'où de graves difficultés respiratoires et digestives.

La prévalence en France est de l'ordre de 1/5 000 naissances avec d'importantes différences régionales. Ainsi, en Bretagne la prévalence est de 1/2 000. En région parisienne et dans le sud de la France, elle est de l'ordre de 1/10 000. On estime à près de 2.000.000 le nombre de personnes porteuses à l'état hétérozygote d'une mutation du gène CFTR et à 5 000 le nombre de personnes malades en France actuellement.

La transmission se fait sur un mode autosomique récessif. Deux parents hétérozygotes pour une mutation du gène CFTR ont ainsi **un risque de 1/4** d'avoir un enfant atteint de mucoviscidose.

La mutation F508del est la plus fréquente des mutations responsables de la mucoviscidose. En France, elle représente 70% de ces mutations. Près de 1200 mutations différentes ont été identifiées dans le gène CFTR depuis sa découverte en 1989. Les troupes de recherche, génotypique disponibles concernent environ 30 mutations. Il n'y a pas toujours une corrélation étroite entre le génotype (combinaison de mutations) et les phénotypes (manifestations cliniques de la maladie). L'homozygotie pour la mutation F508del est généralement accompagnée d'une forme grave de manifestation précoce, mais d'autres mutations peuvent être associées à des formes modérées ou de révélation tardive.

L'histoire naturelle de la maladie est très variable. Deux tiers des malades sont diagnostiqués avant un an, parfois chez le nouveau-né à l'occasion d'un ileus méconial, situation devenue rare depuis le dépistage échographique durant la grossesse. Le diagnostic moléculaire a permis d'identifier un nombre croissant de formes rares qui sont caractérisées par des symptômes modérés (sinusite, bronchite). Elles ne sont parfois découvertes qu'à l'âge adulte, à l'occasion de manifestations pulmonaires ou digestives ou encore à l'occasion d'une stérilité primaire masculine et, plus récemment, de difficultés de reproduction chez la femme. La précocité de la prise en charge et l'amélioration des soins ont permis une augmentation de l'espérance de vie des personnes malades qui est passée progressivement de 15 - 20 ans à 30 - 35 ans en moyenne.

La représentation sociale et l'expérience de la maladie se sont relativement répandues à travers des émissions télévisées de forte audience (Téléthon). Cependant, les connaissances génétiques sous-jacentes ne semblent pas actuellement accessibles à un aussi large public.

Le caractère particulier et la gravité de la mucoviscidose en font une maladie génétique redoutée. Aucun traitement curatif n'est actuellement disponible et tout se limite en effet à une **prévention** des infections. Il est possible de réaliser parfois des greffes d'organes (essentiellement pulmonaires). La relative rareté de cette maladie et l'augmentation de l'espérance de vie ne doivent pas faire perdre de vue la souffrance des enfants, des adolescents, des jeunes adultes atteints et de leur entourage ainsi que la modestie actuelle des progrès thérapeutiques. On estime ainsi qu'à l'âge de 20 ans, un patient a passé en moyenne 2 années chez son kinésithérapeute et qu'il consacre près de 3 heures par jour à son traitement. Ceci entraîne pour les familles une charge considérable et de très grandes difficultés pour les personnes atteintes de respecter les contraintes de la vie scolaire et professionnelle.

Le dépistage se fait dans des circonstances variées :

- Le dépistage *néonatal* systématique est généralisé en France depuis 2002, ce qui n'est pas le cas dans la plupart des pays. Il a permis l'organisation d'une prise en charge précoce de l'enfant dès sa naissance dans le but d'améliorer l'espérance et les conditions de vie des malades. La première étape du dépistage est un test biochimique (dosage d'une enzyme pancréatique, la trypsine immunoréactive) pratiqué sur un prélèvement sanguin effectué à la naissance. La détection d'un niveau anormal de trypsine conduit à réaliser un diagnostic moléculaire fondé sur la détection d'allèles mutés (la trousse à 20 mutations en usage sera bientôt remplacée par une trousse à 30 mutations). Les enfants chez lesquels une mutation du gène CFTR aura été mise en évidence subiront dans le mois suivant leur naissance un test à la sueur dont les résultats sont dans un certain nombre de cas difficiles à interpréter¹. On conçoit que cette cascade d'examen demandés en urgence, d'abord biochimique, et au moindre doute, génétique, enfin de nouveau biochimique, en faisant revenir rapidement les parents avec le nouveau-né, est responsable d'une angoisse non négligeable ; il est à souligner que plus de 90% des enfants qui subissent de tels tests se révèlent en fait non atteints... Une évaluation en cours de la tolérance psychologique de ce dépistage néonatal systématique permettra de mieux mesurer la prudence avec laquelle on doit l'aborder.

Il est à noter que le dépistage néonatal permet de réaliser le dépistage indirect des deux parents hétérozygotes avant une nouvelle grossesse et de permettre éventuellement de fournir une information de nature génétique pour l'ensemble de la famille qui pourra alors bénéficier d'un test génétique de dépistage.

Le consentement au dépistage néonatal et les conditions de sa réalisation ne sont pas sans poser quelques questions nouvelles. Seul le dépistage moléculaire doit être précédé d'un consentement écrit ; or son recueil se fait dans un **climat d'inquiétude** car il suit très rapidement le dépistage biochimique qui ne fait lui-même l'objet que d'une information réduite. La complexité de l'information génétique transmise à l'issue des tests est quelquefois difficilement comprise par les parents. Ceci peut aboutir en particulier à un sentiment de stigmatisation pour un état hétérozygote ainsi révélé et peut entraîner parfois une modification de la relation parents-enfant, qui pourra toutefois s'estomper secondairement.

¹ Le recueil de la sueur s'effectue après avoir placé sur un avant bras une électrode dont la stimulation provoque la sudation. Cet examen indolore dure 5 minutes. On mesure dans la sueur le taux de sodium normalement inférieur à 40 mmol/l et qui s'élève anormalement dans la mucoviscidose.

Envisager un dépistage prénatal implique une prise de conscience de tous ces aspects.

- Le *dépistage prénatal* est actuellement proposé dans des familles à risque lorsqu'un enfant est né atteint d'une mucoviscidose ou lorsque l'un des parents a connaissance de son hétérozygotie. Ce dépistage qui s'intègre dans le cadre d'une diffusion de l'information génétique à partir de la personne atteinte (voir l'avis 76 du CCNE²), peut alors aboutir, après test chez le père, à effectuer une ponction trophoblastique puis à envisager une interruption de grossesse.
- La découverte d'une mutation du gène CFTR chez la mère et chez le père peut conduire à envisager un *diagnostic pré-implantatoire* avant l'implantation utérine d'embryons obtenus par fécondation in vitro. Mais il ne faut pas oublier qu'il s'agit d'un parcours lourd, voire très lourd, pour la mère et que 3/4 des embryons ne sont pas atteints.

Ainsi ces dépistages que l'on peut qualifier de " personnel ", " familial ", " étendu " à une population déterminée, ou " généralisé ", constituent autant d'adaptations à des situations particulières

La proposition de dépistage prénatal étendu sur un échantillon d'une population aléatoire qui fait l'objet de la présente saisine, pose la question majeure de sa généralisation sur une population donnée, voire, à terme, sur l'ensemble de la population. Un tel dépistage aurait pour conséquences :

- de permettre de faire le diagnostic avant le stade néonatal d'une maladie grave qu'on ne peut plus prévenir;
- de permettre aux parents informés d'exercer un choix éclairé de recourir à un diagnostic prénatal qui pourra être suivi d'une information concernant la possibilité d'une interruption de grossesse ;

Le protocole proposé consiste à effectuer le dépistage de la mutation F508del chez la femme au 2^{ème} trimestre de la grossesse. Si la mutation F508del n'est pas retrouvée, la probabilité que l'enfant à naître soit atteint devient extrêmement faible. Si la mutation est présente, le père est alors testé pour la présence de la mutation F508del et d'autres mutations sur la totalité du gène CFTR par des méthodes de balayage. Si ce test est négatif, le risque d'avoir un enfant atteint est de 1 pour 3 300 en raison de la possibilité d'autres génotypes non testés ou inconnus. Si le conjoint testé est positif, le risque est alors de 1 sur 4.

Ce que l'on peut considérer donc comme une prévention " efficace " pose cependant un certain nombre de problèmes éthiques que le CCNE a relevés. Certains d'entre eux concernent le protocole lui-même, mais la plupart ont des prolongements généraux dont il sera fait également état.

- II - Analyse du protocole proposé

1 - Aspects techniques

Fiabilité. Le test opéré par prélèvement sanguin sur la mère, puis sur le père, est d'une totale innocuité. Le repérage de la mutation F508del est techniquement fiable. Cependant, un nombre élevé d'autres mutations plus rares (30 % des mutations connues) peuvent être en cause. Le test, aussi fiable soit-il, ne couvre donc pas le risque de façon absolue et ne

² Avis N°76. A propos de l'obligation d'information génétique familiale en cas de nécessité médicale.

supprimera pas le recours au dépistage néonatal, car la présence de mutations inaccessibles au test ne pourra écarter, de façon définitive, le risque de la naissance d'un enfant atteint de mucoviscidose. Si l'on admet que la mutation F508del ne représente **que 70%** du nombre des mutations affectant le gène CFTR, la recherche de cette seule mutation chez les deux parents aboutirait à ne mettre en évidence que 50% des situations à risque ($0,7 \times 0,7 = 0,49$). C'est pourquoi le conjoint de la femme détectée positive serait l'objet d'une étude plus exhaustive des mutations du gène CFTR ; toutefois ceci ne permettrait d'aboutir à ne dépister au maximum que seulement 80% des couples à risque.

Caractère prévisionnel. Le test moléculaire ne peut prédire de manière certaine la gravité de la maladie.

Accessibilité, coût. Les promoteurs du test font valoir son accessibilité. L'estimation du coût global d'une extension du test au stade prénatal et de son éventuelle "rentabilité" économique au regard du coût particulièrement lourd de la prise en charge durant toute sa vie d'une personne atteinte de mucoviscidose, fait l'objet de conjectures.

Population analysée, délimitation, extension.

Le protocole porte sur une population non ciblée, correspondant à la visée d'un dépistage de masse. Cette visée invite aux observations suivantes :

- Les populations sont très hétérogènes. Dès lors, on peut se demander s'il existe un chiffre seuil de risque qui justifie un dépistage de masse. Ce chiffre se situe-t-il à 1/2000, 1/5000 ou 1/10000 ?
- Le protocole propose de coupler le dépistage prénatal de la mucoviscidose avec celui de la trisomie 21. Or, la manière dont est perçue dans la population, la trisomie 21 ou une maladie génétique, est radicalement différente. En conséquence, l'association de plusieurs dépistages de significations aussi différentes au même moment de la grossesse (ou à des moments différents comme il peut être envisagé dans une version modifiée du protocole), est susceptible de prêter à de graves confusions. Il convient de souligner le risque d'une assimilation du dépistage de la mucoviscidose, qui est une maladie génétique monogénique récessive, à celui de la trisomie 21, qui est un handicap résultant d'une anomalie chromosomique.

Perspective épidémiologique

Par rapport à la pratique récemment instituée du dépistage néonatal généralisé, la connaissance épidémiologique de la mucoviscidose serait améliorée par le dépistage prénatal dans la mesure où les porteurs hétérozygotes sains seraient systématiquement testés, en particulier les femmes. Ceci pose d'ailleurs la question du choix du sexe, femme plutôt qu'homme. Un test négatif sur le père pourrait suffire à écarter le risque 1/4 pour les enfants. Mais il est plus facile de tester la mère parce que c'est elle qui consulte pendant sa grossesse.

Même si le dépistage prénatal permet d'ouvrir la perspective d'une diminution de la prévalence de la maladie, les résultats escomptés resteront toutefois limités par l'existence d'une proportion faible mais irréductible de mutations non détectées par les tests moléculaires et par l'impossibilité de prédire avec certitude la situation de l'enfant à naître à partir de son génotype. **Ceci rend vide de sens le concept même "d'éradication" de la maladie.**

Mise en oeuvre de l'étude.

Une charge de travail importante sera entraînée par la prise en charge, comme il est proposé dans le protocole, d'un ensemble de 3000 femmes (30 femmes par semaine sur 100 semaines), puis de leurs partenaires pour aboutir à la découverte annuelle d'environ 3 couples ayant un risque 1/4 de mettre au monde un enfant atteint de mucoviscidose.

2 - Aspects juridiques

Le cadre de la loi française concernant les tests génétiques. Les règles pour la réalisation d'un test génétique sont énoncées dans le décret 2000-570 du 23 juin 2000 fixant les conditions de prescription et de réalisation des examens des caractéristiques génétiques d'une personne :

- Information préalable au consentement libre et éclairé ;
- Nécessité du consentement par les titulaires de l'autorité parentale à l'occasion de l'étude de l'ADN chez un enfant ;
- Nécessité d'établissements autorisés et de praticiens agréés ;
- Communication des résultats par le médecin prescripteur dans le cadre d'une consultation médicale individuelle sous une forme claire et appropriée ;
- Droit de ne pas connaître le résultat ;
- Conservation des résultats pendant trente ans.

Ces conditions semblent réalisables dans le cadre d'un protocole de tests génétiques sur la mère puis sur le père, mais elles n'ont pas toutes été prévues explicitement dans le protocole étudié ici.

Demande d'une éventuelle interruption de la grossesse : le risque avéré de mucoviscidose, "maladie d'une particulière gravité et incurable dans les conditions actuelles", est reconnu généralement comme donnant accès à cette possibilité conformément à la législation française.

S'agirait-il de la mise en place d'une politique eugénique, contraire à la loi française ? Il est évident qu'un dépistage qui viserait à supprimer **systématiquement** la naissance d'un enfant atteint de telle ou telle maladie s'inscrirait dans un projet de cette nature. Cependant, il s'agit ici de donner aux femmes tous les éléments d'information afin d'éviter qu'elles n'accouchent, sans en avoir été avisées, d'un enfant atteint d'une maladie grave et incurable. Il est essentiel d'assurer avant tout la liberté de décision du couple face à un contexte particulier. Tel est le dessein général de la médecine de la procréation, qu'elle repose sur des données biologiques et/ou échographiques. La question pertinente est plutôt celle de **l'extension** des dépistages à d'autres maladies pour lesquelles la fréquence du portage du trait hétérozygote est assez proche de celui de la mucoviscidose. Il est possible que dans l'avenir, des questions identiques se posent pour 2 ou 3 autres maladies génétiques à l'occasion de campagnes de dépistage plus larges, d'où l'importance de la question posée.

3- Conséquences psycho-relationnelles de l'incertitude

Information des parents : les étapes successives depuis la proposition de dépistage jusqu'à l'annonce du résultat.

L'ensemble de la démarche proposée et ses différentes étapes seront autant d'événements dans la relation entre les médecins investigateurs qui proposent la démarche et les femmes et les hommes concernés. Autrement dit, l'information dispensée au départ et dans le suivi des patientes ne pourra être "neutre" : elle interviendra et sera reçue dans des contextes particuliers, propres à leur projet parental, et donc fort sensibles. On soulignera en particulier les moments suivants :

- la proposition de départ est prévue à une étape déjà avancée de la grossesse (14 à 17 semaines d'aménorrhée, semaine n)³, qui est vraiment un stade très tardif pour les explorations à faire chez le fœtus, comme pour la mère ;
- l'annonce (à la semaine n + 1) du résultat à la femme enceinte, résultat qui, s'il est positif, conduit à une consultation des deux parents, avec proposition de test génétique paternel (n + 2) ;
- l'annonce (à la semaine n+ 3 ou 4) du résultat paternel, et donc du risque pour le fœtus ;
- une ponction trophoblastique qui comporte son risque propre et ne peut être une étape sereine ;
- ce n'est donc qu'à 18-21 semaines de gestation que la femme informée pourra, après une longue période d'incertitude et d'inquiétude, demander, le cas échéant, une interruption médicale de grossesse.

Ce parcours est donc loin d'être neutre et facile, mais bien lourd et inquiétant, dans la vie familiale où il prendra place. Il appelle une réelle et spécifique relation médicale. Or le protocole proposé est extrêmement, voire totalement lacunaire sur cet aspect.

La feuille de renseignements du protocole proposé ne décrit pas la maladie, n'annonce pas les délais entre les consultations, évoque fort sommairement l'interruption de la grossesse, ne dit pas le but du test pilote, ne mentionne pas la circulaire qui régit la réalisation d'un test génétique, n'envisage pas le cas de refus du test.

On peut se poser enfin des questions concernant la perception erronée de la fiabilité absolue du dépistage par les personnes qui s'y soumettraient. En effet, comme il a été discuté ci-dessus, si le père n'est pas porteur des mutations les plus fréquentes, il peut être porteur de mutations plus rares et l'enfant pourra être atteint d'une mucoviscidose, avec les reproches de négligence ou d'incapacité alors adressés à la médecine. De même, une femme dépistée négative enceinte d'un enfant dont le père est un porteur ignoré de la mutation F508del, pourrait être éventuellement porteuse d'une mutation rare. L'enfant naîtra alors avec une mucoviscidose ce qui peut entraîner les mêmes protestations. Autrement dit, le dépistage peut être rassurant ou inquiétant, mais il ne peut être une certitude positive ou négative. La difficulté à faire passer ce message n'est probablement pas négligeable.

On voit que la banalisation d'un tel dépistage, devenu systématique, ne pourra pas prendre en compte la complexité de la compréhension, le stade tardif des décisions à prendre, l'inquiétude excessive provoquée par le simple portage d'une mutation, tous éléments parfaitement explicables pour une personne ; en revanche, **la généralisation du dépistage a beaucoup plus de chance d'être à la source d'une confusion que d'une véritable compréhension.** On le constate déjà au stade néonatal.

³ Un amendement proposé par les auteurs du protocole ne lie plus les deux dépistages trisomie et mucoviscidose, permettant donc une prise de sang à un moment probablement moins tardif.

4- La perception sociale du choix entre interruption de grossesse et naissance d'enfants atteints

Image, stigmatisation. La mucoviscidose n'a pas dans la population française une image précise. Des émissions télévisées de forte audience en ont pourtant présenté la réalité, à travers des témoignages impressionnants. Mais il n'a pas été enregistré de demande spontanée de dépistage.

Les femmes dont le dépistage, réalisé dans les circonstances indiquées ci-dessus, a montré qu'elles sont hétérozygotes, sont satisfaites de disposer de cette information et de la possibilité de réaliser un diagnostic prénatal pour éviter la naissance d'un enfant atteint. Cependant les études sont rares concernant l'anxiété des femmes pendant l'attente du résultat de ce dépistage.

Deux observations, complémentaires entre elles, ont été apportées sur ce point :

- certains pays, de tradition médicale plus attentive aux questions génétiques, pratiquent depuis quelques années ce type de dépistage prénatal suivi de proposition d'interruption médicale de grossesse ; ils l'ont entrepris avec prudence, mais l'évaluation montre que son acceptation va croissant ; les familles consultées choisissent ce qui leur apparaît comme une sécurité ;
- d'une façon générale, on peut craindre à l'avenir que les sujets nés atteints de la maladie, et leurs parents ayant donc échappé au dépistage systématique ou l'ayant refusé, ne soient l'objet d'une stigmatisation sociale accrue. On peut même penser que des enfants atteints de mucoviscidose pourraient considérer comme une grande violence le fait que leur naissance soit désormais perçue comme inappropriée...

- III - Questions éthiques sur le protocole

Un certain nombre de questions éthiques apparaissent au vu de l'analyse précédente.

Bien que la situation examinée ici présente certaines spécificités, il est approprié de rappeler les recommandations générales émises par le CCNE dans son avis n° 46 du 30 octobre 1995 concernant le dépistage génétique. Elles portaient sur les six points suivants susceptibles de servir de repères:

1. exigence, pour le sujet testé, d'une " compréhension aussi complète que possible de sa décision de se soumettre ou non à cet examen " ;
2. respect du secret médical vis-à-vis des tiers, y compris des autres membres de la famille ;
3. information sur les données nominatives et informatisation conforme aux dispositions légales et aux recommandations du CCNE ;
4. accord avec les personnes concernées à propos de l'utilisation des résultats ;
5. procédure d'agrément pour les réactifs utilisés par les tests
6. formation " indispensable " d'un personnel de santé en génétique médicale ayant pour objectif la qualité de l'information médicale à donner aux sujets concernés.

Concernant le protocole proposé, le CCNE a prêté une attention particulière aux difficultés suivantes, qui ne sont pas tant d'ordre scientifique ou juridique que relatives à l'éthique médicale, notamment dans la relation entre investigateurs et sujets d'observation.

le consentement : il est plus complexe qu'on ne le croit. En effet, il est sollicité à diverses reprises et à des moments différents, à l'occasion du prélèvement chez la femme enceinte,

puis chez le père, puis de nouveau à l'occasion d'un éventuel test fœtal. Ces démarches qui peuvent amener à envisager une interruption médicale de grossesse, justifient l'importance d'un conseil génétique. Or, il sera probablement difficile de faire comprendre à l'ensemble des mères et des pères ce que signifie un statut hétérozygote, et ce d'autant plus que le moment très tardif de réalisation du diagnostic prénatal peut être une source d'anxiété majeure. Il est d'ailleurs sans doute utopique d'envisager de généraliser ce message dans le public pour en faire une connaissance banalisée et assimilée. Il sera de même probablement toujours assez difficile de faire comprendre le passage d'un risque de 1/3 300 dans le cas d'une hétérozygotie chez la mère seule à un risque de 1/4 en cas d'hétérozygotie des deux parents. Dès lors, il est à craindre que ce consentement ne soit jamais suffisamment éclairé pour lui donner une valeur réelle. La prise de sang à 14 - 17 semaines d'aménorrhée c'est-à-dire à un moment tardif de la grossesse, justifierait une information spécifique, or *la feuille de renseignements* proposée par le protocole est très lacunaire, comme cela a été noté ci-dessus. Enfin, l'information la plus éclairante doit être fournie à la mère pour que son consentement à une interruption de grossesse soit le plus libre possible.

Le dépistage du père est plus complexe qu'il n'y paraît. Si, comme il est proposé, ce dépistage est séquentiel, c'est-à-dire effectué après découverte d'une hétérozygotie F508 del chez la femme, l'attente du résultat chez le père peut être particulièrement anxiogène alors que la probabilité de découvrir la mutation chez le père est voisine de 1/30.

D'autres stratégies pourraient être proposées dans l'objectif de repérer les grossesses à risque en vue d'un diagnostic prénatal. Le prélèvement sanguin pourrait être effectué en même temps sur les deux partenaires. Le test serait réalisé chez la mère. S'il est positif, le test serait alors effectué chez le père. Mais la délivrance du résultat se ferait au niveau du couple et non plus de l'individu, afin d'éviter l'inquiétude de l'attente d'un résultat. Enfin, les tests pourraient être réalisés simultanément, et non plus seulement de façon séquentielle, chez les deux membres du couple sans attendre le résultat du test chez la mère. Le coût de ce dépistage en serait simplement doublé. Cependant, il est à noter que la stratégie de couple n'est pas conforme à la législation française qui retient le test génétique individuel.

Si les deux parents sont découverts porteurs d'une hétérozygotie pour une mutation du gène CFTR, un diagnostic prénatal est alors proposé. Dans 1% des cas, le prélèvement trophoblastique entraîne des lésions du fœtus conduisant à l'interruption de la grossesse. Ce risque opératoire conduit à l'interruption de grossesse d'enfants normaux, comme c'est le cas pour le dépistage de la trisomie 21. En effet, en raison du caractère récessif des mutations du gène CFTR, **3/4 des enfants à naître sont indemnes de la maladie** dans la situation d'une double hétérozygotie parentale. On peut craindre que la découverte d'une simple hétérozygotie n'entraîne une inflation des demandes d'examen par des sujets inquiets, dans le doute de la présence d'une mutation inconnue ou rare chez le conjoint.

La perspective d'un objectif médical et anthropologique élargi à une population.

Quels sont l'intérêt et la justification éventuelle d'un test pilote sur 3 000 femmes ? Etant données les connaissances épidémiologiques déjà fournies par l'extension du test néonatal, son intérêt majeur n'est pas à ce niveau. Il peut être en revanche d'évaluer les difficultés liées à la réalisation du test et à son acceptation par les personnes, le temps consommé par des soignants au plan de l'information génétique et de la tolérance psychologique d'un tel dépistage, en comparaison avec des études dans une autre région et dans un pays étranger. Il devrait donc privilégier beaucoup plus ces aspects plutôt que le recueil de données

scientifiques pour lesquelles il n'apportera aucune connaissance nouvelle. Il serait par exemple très utile de tester la compréhension d'une information donnée par des acteurs différents, ainsi que sa tolérance psychologique.

Un autre intérêt d'un tel test pilote serait de comparer les effets d'une information non ciblée et d'une information ciblée. L'extension du dépistage à une population générale soulève la question de la possibilité de découvrir par hasard des mutations du gène CFTR dans des familles au sein desquelles le risque est complètement inconnu. Ceci pourrait alors être à la source d'une angoisse irraisonnée et d'une incompréhension pour une pathologie qui, certes grave, reste comme on l'a vu d'une fréquence de l'ordre de 1/2 000 à 1/10 000. Il serait important de pouvoir comparer les réactions à cette découverte d'une population non avertie avec celles d'une population déjà informée d'un risque relativement élevé de survenue de la maladie.

Il convient de souligner **l'absence quasi totale d'études françaises concernant les aspects psychologiques** (acceptation par les personnes, tolérance psychologique, comparaison d'une information ciblée avec une information non ciblée) des tests de dépistages génétiques. Ces études ont été réalisées dans d'autres pays, et sont notre seule source de renseignements. Or, il n'est pas évident de plaquer leurs résultats sur les cas français, puisque le contexte socioculturel, le rapport à la maladie et à la médecine sont toujours spécifiques pour un pays donné. D'où l'importance d'encourager ce type d'études en France.

Aspects économiques et financiers. La généralisation du dépistage prénatal serait d'un coût non négligeable (environ 100 millions d'Euros). Le coût du dépistage néonatal actuel est d'environ 7 millions d'Euros. Certes, le coût de la prise en charge d'un enfant atteint de mucoviscidose est considérable (estimé à environ 23.000 Euros/an), mais réfléchir selon des critères uniquement financiers soulève en soi de difficiles questions éthiques⁴. Autant il paraît évident qu'il faut encourager le dépistage prénatal, voire pré-conceptionnel, dans les familles où un enfant est né atteint de mucoviscidose, autant un dépistage généralisé dans l'état actuel paraît extrêmement coûteux, pour un bénéfice vraiment incertain et dans l'ignorance des effets induits par une telle mesure.

Conclusions sur le protocole

Le CCNE a noté le caractère lacunaire du protocole sur plusieurs points essentiels. Ces lacunes constituent une objection éthique majeure à une mise en œuvre sous cette forme.

L'intérêt de ce protocole se situe **plus au niveau d'objectifs anthropologiques et psychologiques qu'épidémiologiques ou cognitifs**. Il ne trouve de sens que dans sa généralisation, base de notre réflexion menée dans cette optique, justifiant donc l'évaluation des réserves discutées ci-dessus.

- IV - Questions générales ouvertes par cette proposition.

L'examen de ce protocole a conduit le CCNE à s'interroger sur l'extension des dépistages prénataux, en remarquant qu'elle comporte plusieurs degrés :

- à propos d'une maladie déterminée, le choix peut se porter soit vers une population relativement sensible et donc susceptible d'être ciblée, soit vers la population générale.
- sur un plan général, la question se pose de savoir quelles maladies appelleraient une telle extension et selon quels critères.

⁴ Le CCNE traitera prochainement de ces questions dans un avis à propos de la prise en compte de critères économiques dans la décision médicale.

Une série de questions sont ainsi soulevées :

1 - s'agirait-il d'une **participation à une politique eugénique** ?

Vouloir empêcher toute naissance imprévue d'enfants atteints de mucoviscidose et donc en faire un dépistage de masse, nécessite de se poser la question de la possibilité d'une information qui écarterait tout risque. Notre société considère que le progrès de la biologie moléculaire rend de plus en plus insupportable la mise au monde d'un enfant atteint d'une pathologie grave, quelle qu'elle soit, dont on aurait pu avertir les parents. On voit donc naître une contradiction entre une crainte certainement légitime face à la possibilité d'émergence d'un nouvel eugénisme et la tentation non moins légitime de demander aux progrès de la biologie moléculaire que soit évitée la douleur liée à la naissance d'un enfant lourdement handicapé.

2 - **ouvre-t-on la porte au dépistage banalisé et sans limites de toutes les maladies génétiques** ?

La limite du dépistage n'est pas seulement quantitative mais qualitative. Le dépistage de masse de certaines maladies génétiques au stade néonatal a pour intérêt majeur une prévention efficace des conséquences de la maladie comme c'est le cas pour l'hypothyroïdie ou la phénylcétonurie. Quelles sont les raisons qui permettront d'interdire ou d'autoriser le dépistage généralisé d'une autre maladie génétique ? Cette question, qui se pose à propos du dépistage de la mucoviscidose, peut être élargie à d'autres pathologies.

3 - une technique étant disponible, doit-on **généraliser son utilisation** à l'ensemble d'une population ?

Ceci pose un problème éthique de principe. Certains pays ont lancé des programmes de dépistage exhaustifs et encadrés justifiés par la prévalence très importante de telle ou telle maladie dans la population dépistée, par exemple la thalassémie à Chypre ou la maladie de Tay Sachs en Israël, en fonction de telle ou telle pression sociale du groupe. La généralisation de telles mesures pour des maladies à prévalence modérée ou faible est difficilement concevable et il convient de demeurer extrêmement attentif à la question de savoir si les effets induits d'un dépistage ne seront pas plus perturbants que son efficacité propre.

4 - S'agit-il d'une **véritable priorité** en termes de santé publique avec un rapport coût/bénéfice raisonnable ?

On peut s'interroger sur la notion de priorités dans ce domaine. En effet, un préalable pour aborder un problème de santé publique est de disposer d'une solution simple et sans ambiguïté et de dispenser une information facile à comprendre, débouchant sur des conduites claires, non angoissantes et efficaces. Il est évident par exemple que le dépistage néonatal systématique de l'hypothyroïdie, de la phénylcétonurie et de l'hyperplasie congénitale des surrénales aboutit à prendre des mesures préventives d'une grande efficacité. Dans le cas de la mucoviscidose, le caractère prédictif des tests prénataux et la difficulté de communiquer aux parents une information génétique complexe sont des obstacles importants. De plus, il convient d'être attentif à l'écart qu'il y a entre la gravité parfois dramatique de cette maladie et sa prévalence réelle. Une question fondamentale, comme toujours en santé publique, est de savoir s'il s'agit d'une prévention collective ou individuelle. Ici il s'agit d'une prévention collective ; il est essentiel de mettre en parallèle les investissements nécessaires pour la mise en place d'un dépistage prénatal généralisé et

les investissements nécessaires à une prise en charge de plus en plus performante des malades. Il convient de signaler qu'un repérage systématique des naissances d'enfants atteints de mucoviscidose et leur inscription sur un registre national sont déjà en bonne voie de réalisation grâce à l'organisation en réseau coordonné des Centres de Ressources et Compétences de la Mucoviscidose (CRCM).

Un dépistage prénatal généralisé ne permettrait pas bien sûr de supprimer le dépistage néonatal compte tenu des mutations inconnues. La situation serait ainsi celle d'un dépistage prénatal associé à un dépistage néonatal.

5 - Une information compréhensible pour les parents est-elle possible dans sa généralisation ? Quelles personnes avec quelle formation sont-elles susceptibles de la donner ?

Permettre aux parents d'exercer pleinement leur liberté de décision est essentiel. Le contenu de l'information et la qualité de sa transmission aux personnes concernées restent au premier plan. Il est peu vraisemblable de pouvoir garantir, dans l'état actuel de la médecine, que cette qualité soit toujours optimale. De plus, les effets induits d'un dépistage sont probablement très hétérogènes ce qui justifie la réalisation d'études structurées et plus adaptées aux personnes testées qu'aux enjeux proprement scientifiques.

Conclusion et recommandations

Le dépistage prénatal des mutations du gène CFTR est entièrement justifié en cas d'antécédents familiaux ou de connaissance d'hétérozygotie chez un des membres du couple. Il est à encourager au stade prénuptial ou pré-conceptionnel pour des familles à risque et il peut trouver une légitimité dans les régions à prévalence importante du gène muté. En revanche, sa généralisation à l'ensemble d'une population pose des problèmes non seulement éthiques, mais aussi scientifiques, juridiques et économiques.

En effet, ce dépistage est confronté à un grand nombre d'incertitudes.

- **incertitude** en ce qui concerne une hétérozygotie possible pour une mutation non détectée chez la femme ou chez le père de l'enfant.

- **incertitude** sur la gravité de la maladie, même dans le cas d'une homozygotie pour la mutation F508del ou en trans hétérozygotie avec d'autres mutations.

- **incertitude** sur les risques de la mort fœtale d'un enfant « normal », induite par la ponction trophoblastique.

- **incertitude** dans le cadre du dépistage néonatal sur l'interprétation définitive et absolue d'un test à la sueur qui peut rester douteux.

Il peut apparaître logique et rationnel de mettre à profit les connaissances apportées par la science et les avancées technologiques pour empêcher la survenue d'une maladie grave mais il ne faut pas méconnaître les risques d'un acharnement au dépistage.

Le dépistage prénatal généralisé ne peut donc être envisagé sans avoir au préalable résolu les problèmes liés à la diffusion d'une information de qualité sur la maladie et sa détection comme le montrent les lacunes actuelles du dépistage néonatal dans ce domaine. Ceci requiert un **investissement considérable en termes de conseil génétique** qui reste à faire. A supposer que ceci soit acquis, le problème demeurera de provoquer à un stade bien tardif de la grossesse une inquiétude injustifiée et susceptible de laisser des séquelles dans la relation parent-enfant, sans commune mesure avec le risque réel de survenue d'une mucoviscidose chez l'enfant à naître. Le moment du dépistage reste une question

fondamentale. Doit-on attendre la grossesse pour le faire ? Ne faudrait-il pas préférer la phase préconceptionnelle ou prénuptiale ? Si ceci est un objectif souhaitable, il est irréaliste dans son adaptation à un dépistage généralisé; d'autant plus qu'un aspect un peu étrange concerne l'occultation par certaines femmes, en dehors de la grossesse, de leur statut d'hétérozygote, révélant ainsi la situation naturelle d'auto-censure d'une telle information. Ce dernier élément rend illusoire sa généralisation.

Le CCNE estime que la mise en place d'un dépistage prénatal généralisé de la mucoviscidose pose la question de sa possible résonance eugénique. Si un tel dépistage ne constitue pas un véritable enjeu de santé publique dans l'état actuel des connaissances épidémiologiques, il incite cependant à réfléchir aux conséquences secondaires d'actes apparemment anodins. Le problème majeur est que l'effort qui pourrait être porté sur ce dépistage risquerait de l'être **au détriment des malades** qui ont besoin d'une solidarité nationale d'autant plus importante que leur vie s'allonge. Les malades réclament une **recherche active** de procédés permettant de traiter leur affection. Le financement d'un dépistage généralisé risque de se faire au détriment de celui d'une telle recherche. Or des **progrès en ce domaine sont possibles** ; ils ne reposent pas uniquement sur la thérapie génique.

Enfin, la récurrence de ces questions de dépistage nous oblige à poser le problème de fond qui découle de la constatation que l'on ne peut difficilement revenir en arrière dès lors qu'un dépistage a été institué. Il est donc nécessaire que la réflexion en amont soit très argumentée avant de passer d'un dépistage ciblé à un dépistage généralisé.

Le CCNE considère qu'une étude ponctuelle, avec des objectifs précis, sur une population limitée, prenant en compte les risques respectifs au plan social, psychologique et économique, peut être envisagée. En revanche, il considère qu'un dépistage prénatal généralisé de la mucoviscidose n'est pas à encourager actuellement en France dans l'état présent de la question.

Le 25 mars 2004

Le dépistage prénatal généralisé de la mucoviscidose: le débat international

Gwen Terrenoire, CNRS,
Assistante de recherche auprès du CCNE

Dès l'annonce en 1989 du clonage du gène de la mucoviscidose, la plus fréquente des maladies génétiques, s'est posée la question de l'utilisation de ce nouveau savoir pour prévenir la maladie. Plusieurs approches ont été mises en oeuvre dans des pays qui connaissent une prévalence élevée de l'affection : prévention populationnelle, néonatale ou prénatale. La première se réalise par la diffusion d'informations sur la maladie, par exemple, dans le cadre de l'enseignement scolaire (Mitchell, 1993) ou par la proposition de dépister les adultes porteurs sains dans des pays ou régions à forte prévalence (Brock, 1995). La prévention néonatale permet d'identifier à la naissance les enfants qui manifesteront les symptômes de la maladie un jour. En 2003 quatre pays européens, dont la France, incluent cette stratégie dans leurs tests néonataux (Inserm, 2003) ; en revanche, les *National Institutes of Health* américains n'y sont pas favorables (NIH, 1997). Enfin, la prévention anténatale peut s'effectuer par le diagnostic de l'ensemble des foetus ou seulement de ceux de couples ayant déjà un enfant atteint. Cette dernière approche, justifiée par un consensus parmi les professionnels, est très répandue.

Il n'existe pas de consensus concernant les autres approches. Ainsi, certains états américains ont investi dans un programme de diagnostic néonatal systématique malgré la réserve des NIH (Wagener, 2003), tandis qu'ailleurs on discute de l'intérêt d'une prévention populationnelle et préconceptionnelle (Mitchell, 1993 ; Poppelaars 2003 ; Henneman 2002).

Le dépistage anténatal systématique des porteurs sains dans les couples **sans** histoire familiale de la maladie combine la prévention en population avec la prévention anténatale. Depuis le début des années 1990 il fait l'objet d'une discussion qui est encore ouverte. Certains pays (Danemark, Etats-Unis) ont décidé de le proposer systématiquement aux couples dans le cadre du suivi routinier de la grossesse et le Royaume-Uni envisage aujourd'hui d'aller dans le même sens. Les experts d'autres pays, notamment en France, sont plus réticents. Les récentes recommandations américaines traduisent une évolution sensible de la réflexion des spécialistes (pédiatres, généticiens, obstétriciens...) dans un pays ayant déjà acquis une certaine expérience dans le dépistage de porteurs sains d'autres maladies récessives (drépanocytose, maladie de Tay-Sachs) dans des groupes particulièrement éprouvés. Dans ce texte nous présentons cette évolution à partir de l'analyse des nombreuses publications consacrées à ce thème depuis quinze ans⁶.

Positions initiales

Au début des années 1990 les NIH ont déconseillé la mise en oeuvre du dépistage anténatal systématique avant que soient réalisés des tests pilotes pour connaître l'intérêt du public et l'impact clinique et psychosocial d'un tel programme (Statement ..., 1990). La Société américaine de génétique humaine et le Collège américain des obstétriciens et gynécologues partageaient cette réserve. (ASHG, 1992 ; ACOG, 1991). Au Danemark, pays où la prévalence d'une seule mutation, F508del, est très élevée, Le Comité danois d'éthique (Danish Council of Ethics, 1993) a demandé que l'évaluation des essais comprenne, outre un volet scientifique, un examen éthique. Il a listé les informations à communiquer à la personne entrant dans l'essai et une autre liste de renseignements à recueillir à sa sortie. L'association

⁶ Notre recherche bibliographique a montré que la contribution d'auteurs francophones était pratiquement inexistante.

des familles, tout comme la société danoise majoritairement favorable à l'interruption volontaire de grossesse suite à un diagnostic anténatal défavorable, a soutenu le projet. En revanche, en Allemagne l'association des familles concernées et les instances professionnelles y étaient très hostiles. Pendant cette période d'autres pays ont choisi d'autres approches de prévention. Par exemple, des Français ont décidé d'organiser un programme de dépistage néonatal en Bretagne, où la prévalence de la mucoviscidose est plus élevée que dans les autres régions (Scotet, 2000).

Les tests pilotes

L'encouragement donné officiellement à des tests pilotes aux Etats-Unis et au Danemark y a suscité plusieurs projets. Sans surprise, leurs résultats ont conclu à l'intérêt de généraliser le dépistage anténatal. En effet, les comptes rendus manifestent une belle unanimité en faveur du dépistage anténatal. Parmi les résultats qui ont conforté cette position :

- les couples avec une grossesse en cours ont manifesté un intérêt certain pour la procédure lorsqu'elle était proposée dans le cadre du suivi prénatal ordinaire ;
- plus de 90% des couples porteurs ont accepté le diagnostic anténatal et la même proportion de parents d'un fœtus atteint a choisi d'interrompre la grossesse. Les couples opposés par principe à l'avortement n'ont pas accepté le dépistage, le taux de refus étant souvent élevé aux Etats-Unis et toujours très faible au Danemark, par exemple.
- il est possible d'informer convenablement les personnes à qui le dépistage est proposé en utilisant des brochures d'information, des vidéos., suivies d'un contact avec du personnel paramédical. A ce stade il n'est pas nécessaire de donner un conseil génétique par des spécialistes ;
- les réactions psychologiques face à un résultat positif ou négatif sont peu importantes et peuvent être maîtrisées.

Cependant, on trouve aussi d'autres observations qui suggèrent une situation plus complexe qui pourrait justifier une réflexion plus prudente. La plupart de ces observations se rapportent aux conditions permettant un consentement éclairé et autonome :

- l'information préalable. Les promoteurs du dépistage suggèrent que le personnel paramédical pourrait s'en charger, tandis que des spécialistes du conseil génétique pensent qu'il faudrait faire appel à des conseillers spécialisés en mucoviscidose, en raison de la complexité de la maladie ;
- le temps nécessaire pour communiquer l'information. Les opinions divergent entre quelques minutes et une heure ;
- le contenu de l'information. Il est généralement recommandé d'utiliser des brochures ou des vidéos en première approche. Les opinions divergent sur la nécessité de proposer systématiquement un entretien avec un médecin ou de l'accorder seulement à la demande. Le problème d'une information à la fois exacte et équilibrée sur la maladie est posé dans deux études (Loeben, Dierickx) à partir de l'analyse des brochures d'information ;
- la qualité du processus d'information et sa rétention par les patients. Certains tests pilotes montrent clairement qu'un pourcentage pouvant aller jusqu'à 50% des porteurs ne retiennent pas le résultat de leur dépistage ;
- la liberté de décision des couples à qui le dépistage est proposé. Le taux d'acceptation dépend de la manière, orale ou écrite, dont le dépistage est présenté. Il est beaucoup plus élevé lorsque le consentement précède de peu la réalisation du dépistage. Il baisse significativement si les patients disposent de temps, à domicile par exemple, pour réfléchir avant de donner leur consentement. Dans certains compte rendus on note que des femmes ont dit avoir eu du mal à refuser l'offre.

- la prise en charge financière du dépistage. C'est l'autre facteur influençant l'acceptation des couples. Des HMO américaines (qui fournissent une assurance santé à l'ensemble des salariés d'une entreprise) se félicitent d'une participation proche de 100% ; le même phénomène s'observe dans des pays ayant un système universel de prise en charge, Allemagne⁷, Danemark, par exemple.

Enfin, il est noté que les responsables des programmes de dépistage s'intéressent davantage au taux d'acceptation qu'au processus d'obtention d'un consentement éclairé.

Evolution des attitudes officielles

Etats-Unis

Suite à la publication de ces compte rendus, les NIH ont modifié leur position au cours d'une conférence de consensus en 1997 (voir National Institutes of Health, 1999). Ils ont recommandé, entre autres, que le dépistage anténatal soit **proposé** aux adultes ayant une histoire familiale de la mucoviscidose, aux conjoints des personnes malades et aux couples qui envisagent une grossesse. Ils ont aussi demandé que le dépistage soit **fourni** à d'autres personnes qui le demanderaient. Prenant acte des lacunes et incertitudes signalées par les responsables des tests pilotes, les NIH ont demandé d'introduire le dépistage graduellement pour assurer que les participants puissent bénéficier d'informations adéquates et de conseils génétiques appropriés. Les points devant être inclus dans l'information initiale ont été énumérés. Enfin, il a été jugé essentiel de pouvoir garantir aux participants le respect de leur autonomie et de leur vie privée, et d'empêcher tout risque de discrimination ou de stigmatisation. Pour les NIH les points suivants devaient être améliorés : la qualité de l'information (on souhaitait qu'un modèle soit développé) ; la formation des médecins en génétique, puisqu'ils auraient la responsabilité de répondre aux questions de leurs patients ; de nouvelles lois devaient être votées pour protéger les participants de mesures sociales discriminatoires.

Ces recommandations ont suscité peu de réactions immédiates. Un seul auteur (Schmidkte, 1998) les a critiquées ouvertement pour les motifs suivants : on ne savait toujours pas pourquoi le taux de participation était parfois très élevé ; les risques psychologiques et sociaux n'étaient pas pris en considération ; il manquait les structures adéquates pour l'information et le conseil des personnes intéressées. Cet auteur a conclu que les recommandations étaient « au mieux, prématurées ». Plus tard, d'autres observateurs ont noté (Farrell, Fost, 2002) que, même si le rapport des NIH n'a pas été jugé intéressant par le milieu médico-scientifique à l'époque, l'intérêt allait sans doute augmenter après la publication en 2001 de directives par les deux organisations professionnelles initialement réticentes (l'American College of Medical Genetics et l'American College of Obstetricians and Gynecologists), en vue de mettre en œuvre sur le terrain les recommandations des NIH. Ces directives (American College ... 2001) ont été diffusées très largement parmi les professionnels.

Le texte des directives porte sur les critères devant être satisfaits dans l'élaboration des outils nécessaires pour le dépistage : guides de bonnes pratiques pour les cliniciens, matériels pédagogiques pour les médecins et les patients, formulaires-type pour l'obtention du consentement éclairé, et normes pour les laboratoires d'analyse de l'ADN des participants.

Une distinction, plus restrictive que celle des NIH, y est faite entre ceux à qui le dépistage devrait être **proposé** (en gras dans le texte) et ceux à qui il pourrait être simplement **fourni** (souligné dans le texte). La première catégorie comprend les couples à risque plus

⁷ Un seul test pilote a été rapporté pour l'Allemagne (Jung, 1994) qui va à l'encontre de l'hostilité générale mentionnée plus haut.

élevé (les personnes d'origine « caucasienne », et les juifs ashkenazes), la deuxième catégorie comprend les couples dans d'autres populations raciales et ethniques à risque moins élevé. S'agissant de la première catégorie il est recommandé que le dépistage soit proposé lors de conseils préconceptionnels, au cours d'une prise en charge en raison d'un état d'infertilité ou pendant le premier ou au début du 2^e trimestre de la grossesse.

D'autres recommandations concernent spécifiquement les couples dont la femme est enceinte : faire précéder la rencontre avec le clinicien par l'envoi au domicile d'une brochure explicative pour favoriser l'autonomie du couple ; si les deux membres du couple acceptent le dépistage il est préférable de les conseiller ensemble ; faire signer par le couple leur consentement ou leur refus (!) du dépistage ; en revanche, les couples demandeurs appartenant à des groupes ethniques à faible risque, auraient à signer seulement leur consentement.

Aujourd'hui, fin 2003, il semblerait que le dépistage anténatal est maintenant très largement pratiqué aux Etats-Unis (Vallance, Ford, 2003). Plusieurs HMO l'ont intégré dans le suivi prénatal proposé systématiquement à leurs adhérents. En revanche, l'Association des obstétriciens et gynécologues canadiens ne recommande pas la généralisation de cette approche (Wilson, 2002).

Royaume-Uni

L'évolution des attitudes au Royaume-Uni a été influencée par l'expérience accumulée dans les années 90 en Ecosse, où plusieurs essais pilotes ont été effectués (Brock, 1995, 1996 ; Mennie *et al.*, 1993). D'autres médecins ont été persuadés de l'intérêt à envisager cette approche de la prévention (Cuckle, 1996 ; Mennie, 1997).

En 1999 des recommandations favorables à la généralisation du dépistage anténatal ont été publiées par un groupe qui conseille le gouvernement sur tous les aspects des politiques de dépistage (Murray *et al.*, 1999). Pourtant, en 2001 la National Screening Committee, autre instance officielle, s'est prononcé contre la mise en œuvre d'un programme national de dépistage prénatal en raison du faible nombre de mutations recherchées, et du manque de données sur la gravité clinique de la maladie pouvant servir de base pour faciliter le consentement éclairé des personnes. L'offre d'étendre le dépistage néonatal à un nombre plus important de nouveau-nés que les 18% (en 2001) bénéficiaires a aussi été rejeté, en raison des incertitudes quant aux bénéfices, des divergences concernant les protocoles, l'absence de consensus sur les soins à fournir aux enfants atteints de symptômes peu graves, et le manque de structures de gestion de qualité au-delà du niveau local.

Aujourd'hui, il semblerait que la National Screening Committee ait changé d'avis, sans que l'on puisse comprendre pourquoi. Un groupe de travail réuni en décembre 2002 s'est prononcé en faveur du dépistage anténatal des couples. Il a proposé qu'un petit nombre de tests pilotes soient réalisés à partir du modèle écossais. Le groupe souhaite que le programme de dépistage néonatal se poursuive également. Ce comité a l'intention de revoir la situation avant avril 2004 et il est fort probable que le dépistage anténatal sera organisé dans les mois à venir (Peckham, 2003).

Quelle est la position française ?

La récente analyse de la littérature effectuée sous l'égide de l'INSERM par des spécialistes des différentes disciplines impliquées dans le diagnostic anténatal (Dommergues... 2003) comprend deux remarques concernant le dépistage anténatal de la mucoviscidose qui ont leur place dans notre présentation :

1. « *Le dépistage des hétérozygotes devrait être offert en période anténatale à toutes les femmes des populations où la prévalence est élevée, cette offre étant assortie d'une information équilibrée sur la maladie, le test et ses conséquences. Si ce dépistage est réalisé, il doit l'être aussi tôt que possible pendant la grossesse pour permettre aux couples de prendre toute décision les concernant dans un climat serein* ».

2. « *Le seuil de prévalence à partir duquel un tel dépistage devrait être proposé fait cependant problème, et aujourd'hui, en France, le dépistage des hétérozygotes en population générale n'est pas recommandé* ».

Deux questions restent ouvertes

1. Peut-on penser que le dépistage anténatal de la mucoviscidose va ouvrir la voie au dépistage d'autres maladies récessives par les techniques d'analyse moléculaire ? Voici l'opinion d'un spécialiste américain :

« *Alors qu'un nombre de questions délicates ne sont pas encore résolues, il n'y a aucun doute que le dépistage en population des porteurs de la mucoviscidose au moyen de méthodes de la génétique moléculaire nous sera bientôt très familier, et produira probablement un volume de tests jamais atteint pour une seule maladie dans toute la pathologie moléculaire. A ce titre il servira de précurseur des résultats d'autres programmes de tests moléculaires qui se mettront en place à mesure que le projet Génome humain continue à élucider de plus en plus de gènes de maladies... le succès ou l'échec du programme pour la mucoviscidose aura probablement un impact sur l'acceptation publique d'autres programmes à venir. Il est évident que le test génétique pour les mutations de la mucoviscidose a été très bénéfique pour les couples à risque et les familles des patients ; il reste à voir s'il le sera aussi pour toute la population (Grody, 1999)* ».

2. Quel est le but du dépistage anténatal de la mucoviscidose ? La plupart des auteurs affirment qu'il doit servir à renforcer la capacité des couples à prendre une décision éclairée concernant la grossesse. Peu s'expriment comme Murray et collègues qui affirment : « *Le but du dépistage génétique de la mucoviscidose est de réduire la prévalence de la maladie à la naissance. Ceci s'obtient en identifiant les couples de porteurs qui pourront avoir un diagnostic anténatal suivi d'une interruption sélective de la grossesse* ». D'autres auteurs se demandent si le déplacement de l'intention préventive des familles qui ont déjà un enfant atteint vers la population générale ne procède pas d'une volonté implicitement eugéniste d'éradiquer la maladie. Les études économiques (coût/bénéfice ou coût/efficacité⁸) livrent des résultats divergents (Rowley, 1998). Mais il semble acquis que le dépistage anténatal fait faire des économies à la santé publique s'il s'adresse aux groupes à risque élevé (Vintzileos, 1998), si le taux de participation est élevé (Farrell, Fost, 2002) et si les couples utilisent l'information pour plus d'une grossesse (Asch, 1998).

Références bibliographiques

American College of Obstetricians and Gynecologists (1991), *Current status of cystic fibrosis carrier screening*. ACOG committee opinion no. 101. Washington DC : American College of Obstetricians and Gynecologists.

⁸ Les études coût/bénéfice comparent le coût de la procédure de dépistage avec les économies réalisées en n'ayant pas à fournir une prise en charge médicale et sociale du malade ; les études coût/efficacité comparent le coût de la procédure avec les économies réalisées par l'interruption de la grossesse d'un fœtus atteint (cf. Rowley, Loader, Kaplan, 1998).

American College of Obstetricians and Gynecologists, American College of Medical Genetics (2001), *Preconception and Prenatal Carrier Screening for Cystic Fibrosis, Clinical and Laboratory Guidelines*, 31 p.

Asch D.A. et al. (1996), “Genetic screening for reproductive planning : methodologic and conceptual issues in policy analysis”, *Am J Public Health*, 86 : 684-90.

Asch D.A. et al. (1998), “Carrier screening for cystic fibrosis : costs and clinical outcomes”, *Med Decis Making*, 18, 2 : 202-12.

Bekker H. et al. (1994), “The impact of population based screening for carriers of cystic fibrosis”, *J Med Genet*, 31, 5 : 364-8.

Brock D.J. (1995), “Heterozygote screening for cystic fibrosis”, *Eur J Human Genet*, 3, 1 : 2-13.

Brock D.J. (1996), “Prenatal screening for cystic fibrosis : 5 years’ experience reviewed”, *Lancet*, 347, 8995 : 148-50.

Clausen H. et al. (1996), “Psychological and social impact of carrier screening for cystic fibrosis among pregnant woman (sic.) – a pilot study”, *Clin Genet*, 49 : 200-5.

Cuckle H.S. et al. (1995), « Cost effectiveness of antenatal screening for cystic fibrosis », *BMJ*, 311 : 1460-1464.

Danish Council of Ethics (1993), *Ethics and mapping of the human genome, Genetic screening*.

Delvaux I. et al. (2001), “Carrier screening for cystic fibrosis in a prenatal setting”, *Genet Test*, 5, 2 : 117-25.

Dierickx K (2003), « Dépistage génétique : y a-t-il un consentement éclairé ? » *Laennec*, 1 : 7-20.

Dommergues M., Aymé S., Janiaud P., Séror V. (dir.), *Diagnostic prénatal, pratiques et enjeux*, INSERM (Questions en santé publique), 574 p.

Farrell P.M., Fost N. (2002), “Prenatal screening for cystic fibrosis : Where are we now ?” *J.Pediatr.* 141: 758-63.

Grody W.W. (1999), “Cystic Fibrosis, Molecular Diagnosis, Population Screening, and Public Policy”, *Arch Pathol Lab Med*, 123 : 1041-6.

Henneman L., Poppelaars F.A., ten Kate L.P. (2002), “Evaluation of cystic fibrosis carrier screening programs according to genetic screening criteria”, *Genet Med*, 4, 4 : 241-9.

Henneman L. et al. (2002), “Preconception cystic fibrosis carrier couple screening : impact, understanding, and satisfaction”, *Genet Test*, 6,3 : 195-202.

Henneman L. et al. (2003), "Offering preconceptional cystic fibrosis carrier couple screening in the absence of established preconceptional care services", *Community Genet*, 6, 1 : 5-13.

Jung U. et al. (1994), "Acceptability of carrier screening for cystic fibrosis during pregnancy in a German population", *Hum Genet*, 94 : 19-24.

Levenkron J.C., Loader S., Rowley P.T. (1997), "Carrier Screening for Cystic Fibrosis : Test Acceptance and One Year Follow-Up", *Am J Med Genet*, 73 : 378-86.

Loeben G.L., Marteau T.M., Wilfond B.S. (1998), "Mixed messages : presentation of information in cystic fibrosis screening pamphlets", *Am J Hum Genet*, 63, 4 : 1181-9.

Mennuti M.T., Thomson E., Press N. (1999), "Screening for cystic fibrosis carrier state", *Obstetrics & Gynecology*, 93, 3: 456-461.

Mitchell J. et al. (1993), "What young people think and do when the option for cystic fibrosis carrier testing is available", *J Med Genet*, 30, 7 : 538-42.

Murray J. et al., (1999), "Screening for cystic fibrosis", *Health Technology Assessment*, 3,8 (Executive Summary), 5 p.

National Institutes of Health, "Genetic testing for cystic fibrosis . National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement on genetic testing for cystic fibrosis", *Arch Intern Med*, 1999 ; 159, 14 : 1529-39.

National Screening Committee, Antenatal Sub-Group (2002), *Antenatal screening for cystic fibrosis : Workshop*, 4 p.

Nielsen R., Gyrd-Hansen D. (2002), "Prenatal screening for cystic fibrosis : an economic analysis", *Health Econ*. 11, 4 : 285-99.

Peckham, C., Communication orale, 2003.

Poppelaars F.A. et al. (2003), "Possibilities and barriers in the implementation of a preconceptional screening programme for cystic fibrosis carriers : a focus group study", *Public Health*, 117, 6 : 396-403.

Rowley P.T., Loader S., Kamlan R.M. (1998), "Prenatal Screening for Cystic Fibrosis Carriers : An Economic Evaluation", *Am J Human Genet*, 63 : 1160-74.

Schmidtke J. (1998), "A Commentary on the NIH Consensus Development Statement 'Genetic Testing for Cystic Fibrosis'", *Community Genetics*, 1 : 53-6.

Scotet V. et al. (2000), "Neonatal screening for cystic fibrosis in Brittany, France : assessment of 10 years' experience and impact on prenatal diagnosis", *Lancet*, 356, 9232 : 789-94.

"Statement from the National Institutes of Health Workshop on Population Screening for the Cystic Fibrosis Gene", *N Engl J Med* 1990 ; 323 : 70-1.

“Statement of the American Society of Human Genetics on cystic fibrosis carrier screening”, *Am J Human Gen* 1992 ; 51 : 1443-4.

Vallance H., Ford J. (2003), “Carrier Testing for Autosomal-Recessive Disorders”, *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 40, 4 : 473-97.

Vintzileos A.M. et al. (1998), “A Cost-Effectiveness Analysis of Prenatal Carrier Screening for Cystic Fibrosis”, *Obstetrics & Gynecology*, 91, 4 : 529-34.

Wagener J.S., Sontag M.K., Accurso F.J. (2003), “Newborn screening for cystic fibrosis”, *Curr Opin Pediatr*, 15, 3 : 309-15.

Wildhagen M.F., ten Kate L.P., Habbema J. (1998), “Screening for cystic fibrosis and its evaluation”, *Br Med Bull*, 54, 4 : 857-75.

Wilson R.D. et al. (2002), « Cystic fibrosis carrier testing in pregnancy in Canada », *J Obstet Gynaecol Can*, 24, 8 : 644-51.

Witt D., et al. (1996), « Cystic fibrosis heterozygote screening in 5, 161 pregnant women », *Am J Hum Genet*, 58, 4 : 823-35.

Witt D. et al. (2003), “Cystic fibrosis prenatal screening of over 50 000 members in a large HMO/ Program update with an emphasis on the outcomes of high-risk pregnancies, reduction in the incidence of CF, and clinical utility », Abstract, Annual Meeting of the American Society of Human Genetics, 2003.

18 décembre 2003