

AVIS N°97

**Questions éthiques posées par la délivrance de l'information génétique
néonatale à l'occasion du dépistage de maladies génétiques
(exemples de la mucoviscidose et de la drépanocytose)**

Membres du groupe de travail

Jean-Claude Ameisen (rapporteur)

Alain Fischer

Alain Grimfeld

Claude Kordon

Pierre Le Coz

Jean-Antoine Lepasant (rapporteur)

PLAN

Introduction

I – La drépanocytose

II – La mucoviscidose

- Données génétiques et immunologiques
- La loi
- Le dépistage

III – Les problèmes éthiques posés par le dépistage de la mucoviscidose

- 1 – La finalité du dépistage
- 2 – Les problèmes concernant le consentement libre et informé
- 3 – Le concept d'hétérozygotie
- 4 – Le problème de la non information

IV – Les contradictions

V – Comment essayer de surmonter ces contradictions ?

Recommandations

- 1 – Pour la mucoviscidose
- 2 – Pour la drépanocytose

Conclusion

Réflexions prospectives

Contribution d'un membre du Comité

Le CCNE a été saisi le 10 janvier 2006 par le Professeur Farriaux de la question de savoir s'il convenait de délivrer aux parents une information génétique concernant leur nouveau-né, quand un statut d'hétérozygotie¹, qui n'a aucune conséquence pour sa santé, est découvert à l'occasion du dépistage généralisé systématique de la mucoviscidose à la naissance pratiqué depuis 2002, dans sa forme de double hétérozygotie (hétérozygotie composite) ou d'homozygotie².

Le dépistage de la mucoviscidose à la naissance a été mis en place en raison de la gravité de cette maladie qui s'exprime le plus souvent sous la forme d'une insuffisance respiratoire entraînant une mortalité très importante chez les sujets jeunes. Même si l'expression de la maladie est très hétérogène, et si l'espérance de vie moyenne des personnes malades s'est considérablement accrue depuis quelques années, elle n'en demeure pas moins une des maladies génétiques les plus fréquentes et les plus graves.

La mucoviscidose est une maladie d'origine génétique, liée à la transmission, par le père et par la mère, de certaines séquences particulières (qu'on appelle des « mutations ») du gène *CFTR* (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*). C'est une maladie génétique dite « récessive », c'est-à-dire que le risque de développer la mucoviscidose n'existe que lorsque les deux exemplaires (les deux allèles) du gène, hérités du père et de la mère, sont porteurs de mutations.

Le gène *CFTR* est d'une très grande variabilité dans la population humaine : il existe plus de 1 500 allèles différents, qui lorsqu'ils sont présents en double exemplaire, exposent au risque de développement de la mucoviscidose.

Une personne sur 30, dans la population française, possède un seul allèle muté du gène *CFTR* (la personne est dite « hétérozygote » pour le gène *CFTR*, ou « porteur sain »), ce qui n'a aucune conséquence en termes de risque pour sa santé. La seule utilité médicale que peut avoir pour la personne la connaissance de cette donnée génétique concerne son éventuel engagement dans un projet parental : si les deux parents sont chacun « porteurs sains » d'une mutation pour le gène *CFTR*, il y a une probabilité de 25% que leur enfant hérite des deux mutations, et présente donc un risque plus ou moins important, suivant la nature de ces mutations, de développer la maladie. Il y a une probabilité de 25% que l'enfant n'hérite d'aucune des deux mutations. Enfin, il y a une probabilité de 50% que l'enfant n'hérite que de l'une des deux mutations, et soit dans ce cas « hétérozygote » ou « porteur sain », sans aucun risque pour sa santé. Que convient-il de faire, en matière d'information, lorsqu'un nouveau-né est, par hasard, identifié comme porteur sain, au cours du dépistage systématique néonatal de la maladie ? C'est l'objet de la saisine.

La saisine concerne également la découverte d'une hétérozygotie à l'occasion du dépistage de la drépanocytose chez des nouveau-nés dont les parents sont originaires de certaines régions du monde où la prévalence est élevée.

¹ Hétérozygotie : présence d'un exemplaire (un allèle) d'un gène muté venant du père ou de la mère.

² Double hétérozygotie ou hétérozygotie composite : présence de deux allèles différents mutés, l'un venant de la mère, l'autre venant du père. Homozygotie : présence de deux allèles mutés identiques venant de la mère et du père.

En fait les deux situations sont très différentes. Si le statut d'hétérozygote pour l'un des allèles liés à la mucoviscidose n'est pas un statut de malade, mais de porteur sain et n'a aucune conséquence en matière de santé pour l'enfant, le statut d'hétérozygote pour le gène lié à la drépanocytose (un seul allèle portant la mutation en cause) peut avoir des conséquences pathologiques. Il implique donc des conseils pour la santé de l'enfant, permettant la prévention de complications (interdiction de la plongée sous marine, vaccination contre le pneumocoque).

Dès lors, si la réponse à la question de l'information à propos de l'hétérozygotie pour la drépanocytose est relativement simple, celle concernant la mucoviscidose est complexe.

En effet, la communication aux parents de l'information concernant la découverte du statut d'hétérozygote (porteur sain) à l'occasion du dépistage de la mucoviscidose chez leur nouveau-né n'a aucune conséquence en matière de santé pour l'enfant lui-même. Mais cette information renseigne les parents sur le fait que l'un au moins des deux parents biologiques est porteur sain.

Cette information, ainsi recueillie chez le nouveau-né dans le cadre d'un dépistage systématique d'une maladie dont il n'est pas atteint, est destinée de fait au couple parental et éventuellement à des membres de la famille pour les renseigner sur leur propre statut génétique, sans conséquence pour leur santé, mais pouvant leur donner une information sur la probabilité qu'ils auraient éventuellement de concevoir, à l'avenir, un enfant qui risquerait de développer cette maladie. Ce conseil génétique pourra aboutir, rarement, à la découverte d'un couple à risque d'avoir un enfant atteint de mucoviscidose, si chacun des membres est hétérozygote. Le bénéfice pour ce couple serait alors de pouvoir accéder à une démarche de diagnostic prénatal ou préimplantatoire pour s'assurer de la naissance d'enfants indemnes. Dans de très rares cas, l'information pourrait aussi avoir un intérêt d'orientation diagnostique pour certains membres de la famille atteints de mucoviscidose à développement modéré ou tardif, non diagnostiquée.

Il s'agit donc d'une situation particulière où un résultat d'un test génétique révélant un statut de porteur sain qui, rappelons le, n'a pas d'intérêt pour la santé de l'enfant, est actuellement porté à la connaissance des parents sans avoir été explicitement demandé, et sans avoir fait l'objet au préalable d'un consentement libre et informé, car c'est pour le dépistage de la maladie chez le nouveau-né que le consentement a été demandé.

I – La drépanocytose

Si la mucoviscidose touche toute la population, la drépanocytose touche essentiellement les personnes dont les familles sont originaires d'Afrique ou d'Inde.

Son dépistage n'est donc ni systématique ni généralisé. Il n'est proposé que pour des familles originaires de régions où la prévalence de la maladie est

importante*. L'intérêt du dépistage est celui de la mise en évidence d'une maladie de l'hémoglobine, même à l'état hétérozygote. Il n'y a donc pas de statut de « porteur sain ». L'état hétérozygote est donc très différent du statut hétérozygote de la mucoviscidose car il suscite, en ce qui concerne la drépanocytose, une prise en charge spécifique de l'enfant concernant sa santé.

A l'opposé de la mucoviscidose, où plus de 1 500 allèles différents peuvent être impliqués, un seul allèle est en cause dans la drépanocytose. Mais la présence de cet allèle entraîne des conséquences variables en termes de santé, en fonction de l'environnement génétique ou de l'environnement extérieur. Ainsi, par exemple, en Inde les personnes homozygotes pour l'allèle de la drépanocytose sont peu malades.

A l'hôpital Robert Debré, chaque année, naît le même nombre d'enfants atteints de mucoviscidose et de drépanocytose homozygote, mais dans un rapport de population à risque évidemment très différent.

Le diagnostic ne repose pas sur un test génétique, mais sur un examen biochimique simple qui analyse l'hémoglobine : une électrophorèse, l'isoélectrofocalisation, qui détecte le statut hétéro ou homozygote. La simplicité de la détection n'oblige pas à passer par une cascade d'examen successifs. C'est un test à résultat binaire, positif ou négatif, sans faux négatif ni faux positif ; tous les homozygotes et hétérozygotes sont dépistés. Les résultats sont donnés à la famille compte tenu de l'intérêt pour la santé de l'enfant et des conséquences directes qui en découlent, même si le statut hétérozygote est beaucoup moins grave que le statut homozygote.

Sa pratique ne pose donc pas de problème éthique particulier, si ce n'est d'une information parfois insuffisante sur l'intérêt et les modalités du test réalisé et de la question éventuelle du ciblage du dépistage en fonction des origines géographiques de la famille.

II – La mucoviscidose

Données génétiques et épidémiologiques

Chaque année, 800 000 nouveau-nés sont testés à la naissance pour dépister la phénylcétonurie (depuis 1972), l'hypothyroïdie congénitale (depuis 1978), l'hyperplasie congénitale des surrénales (depuis 1995) et la mucoviscidose (depuis 2002). Les dépistages de la phénylcétonurie, de l'hypothyroïdie congénitale et de l'hyperplasie congénitale des surrénales, qui ne sont pas des dépistages génétiques mais biochimiques, trouvent leur justification absolue dans la correction du trouble par un traitement spécifique. Ce n'est pas le cas pour la mucoviscidose. Son dépistage biochimique puis génétique a pour intérêt la prise en charge précoce des manifestations pulmonaires et digestives dans des centres spécialisés. Mais il n'y a pas jusqu'à présent de possibilité de correction médicale spécifique du trouble constaté.

* Dans les DOM TOM l'hétérozygotie de la drépanocytose concerne 10% des enfants, l'homozygotie moins de 1%. En Afrique subsaharienne la prévalence d'une telle hétérozygotie varie de 12 à 40% (Congo) avec une homozygotie globale qui est de l'ordre de 2%.

Près de 110 nouveau-nés (un sur 8 000) sont ainsi découverts chaque année en France porteurs d'une mutation de chacun des deux allèles du gène *CFTR* (doubles hétérozygotes ou homozygotes) et sont donc susceptibles de développer une maladie potentiellement grave, la mucoviscidose. Un nouveau-né sur 30, taux de prévalence habituel en France, est porteur d'une simple hétérozygotie (porteur sain), ce qui correspond à environ 26 000 nouveau-nés par an. Il y a environ 2 millions de porteurs sains en France.

Pour les porteurs de deux allèles mutés, qui risquent de développer la maladie (110 nouveau-nés chaque année) ces mutations ont été regroupées en six classes : trois classes où le développement précoce dans la petite enfance de formes graves de la maladie est très probable, et trois classes où le développement de la maladie a une forte probabilité d'être modéré et/ou tardif, à l'âge adulte. Mais ces mutations à elles seules ne permettent pas de prédire l'expression de la maladie : des gènes « modificateurs » (et des facteurs de l'environnement) peuvent, chez des personnes présentant les mêmes mutations alléliques *CFTR*, influencer la survenue et le développement de la maladie. Pour certains allèles *CFTR*, les personnes doubles hétérozygotes peuvent même ne pas développer la maladie. La mutation la plus fréquente en France est la mutation *F508del*. La présence de deux allèles portant la mutation *F508del* est en général corrélée avec le développement précoce d'une forme grave de mucoviscidose.

Seules 30 mutations du gène *CFTR* sur plus de 1 500 connues font l'objet du dépistage néonatal. Ces 30 mutations sont présentes dans 86% des cas, ce qui signifie que 14% des cas impliquant d'autres mutations connues ne sont pas actuellement détectés par le test génétique.

La probabilité, comme on l'a vu, pour un couple de deux parents hétérozygotes d'avoir un enfant homozygote est de 1 sur 4, d'avoir un enfant porteur sain du trait hétérozygote de 1 sur 2, et un enfant non porteur d'une hétérozygotie de 1 sur 4. Au moment où l'enfant est dépisté porteur sain hétérozygote (ce qui signifie donc qu'au moins un de ses parents biologiques est aussi porteur sain), la probabilité que ses parents donnent naissance à un enfant malade (comme la probabilité qu'une fois devenu adulte, il donne naissance à un enfant malade) est de 1/120, c'est-à-dire de 0.8%, comparé à une probabilité, dans la population générale, de 0.02%. En d'autres termes, la probabilité pour les parents de l'enfant porteur sain (comme pour l'enfant devenu adulte) en l'absence d'investigation génétique des conjoints, de donner naissance à un enfant qui n'a aucun risque de développer une mucoviscidose, est de plus de 99,2%. Dans la population générale, en l'absence de tout test, cette probabilité est de 99,98%. Si le risque est 40 fois plus élevé dans le cas d'une hétérozygotie révélée, ce risque reste cependant très faible en valeur absolue.

L'immense majorité des hétérozygotes ne sera pas découverte car le test génétique ne sera réalisé que chez environ 5 500 des 800 000 nouveau-nés (voir le dépistage, ci-dessous). Environ 400 nouveau-nés porteurs sains identifiés seront ainsi dépistés, sur un total de 26 000 nouveau-nés porteurs sains non identifiés, c'est-à-dire environ 1,5%. En d'autres termes, 98.5% des nouveau-nés porteurs sains hétérozygotes ne sont pas dépistés, et ni leurs parents ni leurs familles ne disposeront de l'information leur

permettant d'avoir accès à un conseil génétique concernant leur risque de donner naissance à l'avenir à un enfant atteint de mucoviscidose.

La Loi

L'article R.1131-5 issu du décret du 23 juin 2000 indique : "Lorsque l'examen [des caractéristiques génétiques] est effectué sur un mineur, il ne peut être prescrit que si celui-ci peut personnellement en bénéficier dans sa prise en charge ou si des mesures préventives ou curatives peuvent être prises pour sa famille".

Ainsi formulée, la loi interdit tout dépistage génétique chez un enfant s'il n'en tire pas un bénéfice direct concernant sa santé, sauf si des mesures de traitement ou de prévention relativement à la santé d'un membre de la famille peuvent en être dégagées.

Cependant l'interprétation que l'on peut faire du terme de "mesures préventives pouvant être prise pour la famille" est ambiguë.

En effet, soit la notion de prévention, dans l'esprit du législateur, signifie la prévention d'une maladie comme c'est le cas de rares maladies d'origine génétique, telle la phénylcétonurie, pour lesquelles une prévention est aujourd'hui réalisable qui empêche l'évolution vers la maladie. Cette définition de la prévention interdirait alors la réalisation d'un test génétique, dans le cas des mutations concernant la mucoviscidose et donc un consentement à ce test et une information sur les résultats concernant le statut de porteur sain d'un nouveau-né. En effet, dans ce cas, la seule utilité de l'information, et du conseil génétique, pour les parents de l'enfant dépisté ou les membres de la famille, concernerait non pas des mesures préventives concernant l'évolution de la maladie d'un enfant à venir, mais la décision éventuelle d'éviter la naissance d'un enfant qui risque de développer la maladie.

Soit la notion de prévention inclut, dans l'esprit du législateur, le conseil génétique dont pourraient bénéficier les parents et les membres de la famille, et qui leur permettraient de décider éventuellement d'éviter la naissance d'un enfant malade. Cette définition autorise alors la communication aux parents de l'information sur le statut de porteur sain de leur nouveau-né, sous condition qu'elle ait été précédée d'un consentement libre et informé spécifique, et de l'existence soit d'antécédents familiaux, soit de la présence de symptômes de la maladie génétique. Une telle position résulterait d'une lecture extensive de la loi de bioéthique du 6 août 2004 qui stipule dans l'article L1131-1 : « En cas de diagnostic d'une anomalie génétique grave posé lors de l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne, le médecin informe la personne ou son représentant légal des risques que son silence ferait courir aux membres de sa famille potentiellement concernés dès lors que des mesures de prévention ou de soins peuvent être proposées à ceux-ci. ». Dans le cas du dépistage de la mucoviscidose, le symptôme qui autorise la pratique du test, et conduit à la révélation du statut de porteur sain, est la positivité du test biochimique à la trypsine, c'est-à-dire, pour les

nouveaux-nés porteurs sains, le caractère faussement positif du test en ce qui concerne la maladie.

Indépendamment de ces ambiguïtés, il semble que la protection de l'intérêt de l'enfant soit à considérer comme l'élément majeur sur un plan éthique. En effet, le risque est que l'enfant soit en quelque sorte instrumentalisé puisque le fait qu'il soit porteur sain le transforme *de facto* en « messenger d'un mauvais présage », les parents étant avertis qu'ils devront prendre des précautions diagnostiques en cas d'une nouvelle grossesse. Le paradoxe est que l'annonce du résultat rassurant, quant au présent, du dépistage de la maladie – l'enfant n'est pas atteint de mucoviscidose – s'accompagne de l'annonce d'un résultat inquiétant pour le futur – les parents apprennent qu'ils ont un risque, minime, de donner, à l'avenir, naissance à un enfant malade.

Il est vrai qu'il existe une discordance entre les tests génétiques qui doivent faire l'objet d'un consentement, car ils sont porteurs d'une information prédictive, et les tests dits phénotypiques (c'est-à-dire établissant des caractéristiques morphologiques ou biologiques) qui peuvent être faits sans consentement, même s'ils traduisent une maladie d'origine génétique. Mais la différence est que, par nature, le test phénotypique, quand il est positif, renseigne non pas obligatoirement sur une maladie, mais sur une particularité du fonctionnement de l'organisme. En revanche, le test génétique met en évidence une séquence particulière d'un gène qui peut n'avoir strictement aucune traduction fonctionnelle.

On peut considérer que cette différence radicale, en termes de consentement, entre un test génétique et un test phénotypique est liée à une forme de « sacralisation » des gènes, et à une notion très répandue bien qu'erronée de déterminisme génétique absolu. Pourtant, cette différence pourrait aussi être comprise – ce qui n'est malheureusement souvent pas le cas – comme une protection de la personne contre une surinterprétation de résultats d'analyses génétiques dont la conséquence fonctionnelle est souvent loin d'être évidente.

Le dépistage

Le dépistage *néonatal* systematique de la mucoviscidose a été généralisé en France depuis 2002. Sa finalité est celle de l'organisation d'une prise en charge précoce de l'enfant dès sa naissance permettant, en l'absence de traitement curateur, d'améliorer significativement 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 ou TIR) pratiqué sur un prélèvement sanguin effectué dans les 3 premiers jours suivant la naissance. La détection d'un niveau anormal de TIR (supérieur à 65 mg/l) chez environ 5 500 nouveau nés sur 800 000 soit 0,68%, conduit à réaliser un diagnostic génétique fondé sur la détection d'allèles mutés, après consentement d'un ou des deux parents (trousse à 30 mutations). Les résultats de ce test sont dans un certain nombre de cas difficiles à interpréter

Le test de biologie moléculaire permet en effet de détecter :

1 - Les enfants porteurs d'une mutation de chacun des deux allèles du gène *CFTR* (environ 110 nouveau-nés soit 2% des résultats positifs du test biochimique). Le diagnostic sera confirmé par un test de la sueur³. La plupart de ces enfants développeront la maladie.

2 - Des enfants hétérozygotes c'est-à-dire porteurs sains d'un seul allèle muté, (environ 440 nouveau-nés soit 8% des résultats biochimiques positifs et 1,5% de l'ensemble des nouveau-nés hétérozygotes). Ces enfants seront convoqués pour un test de la sueur qui se révélera anormal dans 40 cas.

Environ 5000 nouveau-nés, c'est à dire 9/10^e des dépistés biochimiques, sont « hypertrypsinémiques » bien que non porteurs de mutation. Environ 450 d'entre eux qui présentaient un dosage de TIR* supérieur à 100mg/l au 3^{ème} jour de vie seront convoqués à la troisième semaine pour un nouveau dosage de TIR. En cas de résultat encore positif (environ 40 cas) ces enfants seront soumis à un test de la sueur qui se révélera anormal dans environ 15 cas.

Au total, environ 190 enfants, dont les 110 enfants porteurs d'une double mutation, auront un diagnostic positif de mucoviscidose, confirmé par le test de la sueur, avec un risque très important de développer la maladie.

En ce qui concerne les 440 nouveaux-nés détectés hétérozygotes porteurs sains, l'information sera communiquée aux parents pour qu'ils puissent avoir accès à un conseil génétique concernant leur propre statut, et donc leur risque de donner naissance à un futur enfant qui serait porteur d'une double mutation : sur ces 440 couples de parents, environ 15 seront tous les deux porteurs sains, et donc à risque de donner naissance à un futur enfant atteint de la maladie. Rappelons que d'une part, parmi les parents des 5 000 enfants qui avaient un test trypsine élevé, mais pas de mutation détectée au test génétique, environ 6 couples de parents seront néanmoins dans la même situation, mais n'auront pas accès au conseil génétique, et pourront avoir le sentiment de ne pas avoir de risque de donner naissance, à l'avenir, à un enfant atteint de la maladie. Et que, d'autre part, les 440 nouveaux-nés dépistés porteurs sains ne représentent que 1.5% des 26 000 nouveaux-nés hétérozygotes porteurs sains qui n'auront pas été dépistés, parce que leur test à la trypsine était normal. C'est-à-dire qu'environ 900 couples de parents, tous les 2 porteurs sains, et à risque de donner naissance à un futur enfant malade n'auront pas accès au conseil génétique, et pourront avoir le sentiment de ne pas avoir de risque.

III - Les questions éthiques posées par le dépistage de la mucoviscidose

1 - La finalité du dépistage

³ 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.

* Trypsine Immuno-Réactive

Autant l'hypothyroïdie et la phénylcétonurie peuvent être corrigées efficacement, de manière immédiate, à la suite du dépistage néo-natal, autant le bénéfice réel que peuvent tirer les enfants dépistés, en ce qui concerne la mucoviscidose, est moins facile à évaluer. Il semble d'après les informations dont on dispose au niveau international que la précocité du diagnostic dès les premiers symptômes cliniques, et la qualité de la prise en charge thérapeutique et de la surveillance soient les meilleurs critères de qualité et de durée de vie, plus que le diagnostic génétique néo-natal en soi. L'intérêt de ce dépistage dépend donc de la mise en œuvre d'une série de mesures médicales appropriées. La finalité du dépistage n'est pas, actuellement, la détection du statut de porteur sain, mais la détection d'un risque important de survenue d'une maladie potentiellement grave, dans le but d'éviter l'errance diagnostique et de permettre la prise en charge thérapeutique la plus précoce possible. Mais les techniques de détection des mutations génétiques recherchées entraînent obligatoirement la détection des porteurs sains. Du fait des modalités d'organisation des différentes étapes du test de dépistage, les parents ne sont informés qu'après la réalisation du test de la sueur (qui suit le test moléculaire, réalisé en cas de test biochimique positif) du fait que l'enfant est porteur sain. Cela suppose une disponibilité psychologique de la part des soignants pour fournir l'information et favoriser la réflexion des parents durant cette période.

2 – Les problèmes concernant le consentement libre et informé

On conçoit que cette cascade d'examen demandés en urgence, d'abord biochimique, s'il y a un 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 95% des enfants qui subissent de tels tests se révèlent en fait non atteints. L'évaluation qui semble actuellement en cours, concernant les conséquences psychologiques de ce dépistage néonatal systématique, devrait permettre de mieux mesurer la prudence avec laquelle on doit l'aborder.

Le dépistage néonatal d'une hétérozygotie permet de proposer aux parents un dépistage avant une nouvelle grossesse et éventuellement de fournir une information de nature génétique pour l'ensemble de la famille qui pourrait alors bénéficier d'un conseil génétique. Mais il s'agit d'une situation particulière où le dépistage chez le nouveau-né devient un moyen d'initier un dépistage familial alors que l'enfant lui-même n'en tirerait aucun bénéfice en termes de santé (un phénomène qui a été appelé « reverse cascade screening » ou dépistage à rebours en cascade). Le nouveau-né n'en tirerait un bénéfice éventuel, en termes de conseil génétique, qu'à l'âge adulte pour ses propres enfants à venir. Une information concernant l'enfant qui ne lui sera d'aucun intérêt avant l'âge adulte doit-elle être recherchée et communiquée à ses parents parce qu'elle pourrait avoir un intérêt ultérieur en ce qui concerne leurs propres enfants à venir ?

Le consentement au dépistage néonatal et les conditions de sa réalisation ne sont pas sans poser quelques questions nouvelles. Le dépistage génétique

doit être précédé d'un consentement libre et informé, confirmé par une étape de consentement écrit.

Ce consentement écrit est actuellement demandé, avant même la réalisation du test biochimique, à tous les parents des 800 000 nouveau-nés. Or seuls 5 500 d'entre eux (0.6%) subiront le test génétique (parce que le test biochimique aura été positif). Pour 99,4% des parents qui auront signé le consentement, le test génétique ne sera pas réalisé chez leur enfant. Dans de telles conditions, la procédure de consentement informé a-t-elle encore véritablement un sens ? En effet, il paraît évident que l'information sera d'autant plus sommaire, et la réflexion d'autant plus détachée de la réalité, que la probabilité de réaliser le test est infime. Or, la complexité de l'information génétique transmise avant et à l'issue des tests est quelquefois difficilement comprise par les parents.

De plus, ce consentement devrait en fait faire l'objet de deux consentements distincts. Le premier concerne le diagnostic chez le nouveau-né d'une maladie, la mucoviscidose. Le second concernerait l'accord des parents pour qu'un renseignement génétique, obtenu au cours de cette démarche diagnostique chez un nouveau-né non atteint par la maladie, mais pouvant avoir un intérêt en ce qui concerne un enfant à venir, leur soit communiqué. L'information préalable sur ces deux situations radicalement différentes demande un effort de communication non négligeable.

L'ambiguïté ici vient du fait que la réalisation pratique du test de dépistage de la maladie implique, d'un point de vue technique, de manière inévitable, la détection de la mutation hétérozygote (l'identification du statut de porteur sain). Il ne s'agit donc pas d'une découverte fortuite, qui demanderait de trouver une solution en urgence à un problème éthique inattendu : il s'agit d'une découverte dont on ne pouvait ignorer, dès qu'on mettait en route le dépistage, qu'elle serait faite de manière systématique, et dont on connaissait à l'avance la fréquence de résultats positifs.

Si le nouveau-né testé est hétérozygote il faudra beaucoup d'efforts pour ne pas créer une inquiétude excessive chez les parents, suscitant une lourde charge de travail en termes de conseil génétique. Si les parents ne sont pas convoqués, parce que le test biochimique a été négatif (ce qui est le cas pour environ 26 000 nouveau-nés hétérozygotes) cette absence de résultat risquera de leur donner le sentiment que l'enfant n'est pas porteur de mutation, et donc que les parents n'ont pas de risque en ce qui concerne leurs enfants à venir, alors que leur enfant peut être porteur sain mais sans résultat positif du test biochimique. Le CCNE a dans son avis n°83 insisté sur les difficultés d'une information génétique qui puisse être comprise simplement. Et, de manière paradoxale, le bénéfice que les parents pourraient tirer de l'information à partir de leur nouveau-né, pour leur propre statut, est limité, car un résultat négatif ne signifie nullement que les parents ne sont pas eux-mêmes porteurs sains. En d'autres termes, si l'absence de mutation chez le nouveau-né est une information sur son propre statut en tant que futur parent (pas parfaite, puisque 15 à 20% des mutations ne sont pas actuellement détectées), cette absence de mutation

n'est, en ce qui concerne le statut des parents, qu'une information en terme de probabilité de ne pas être tous deux porteurs de mutations, mais pas une information en termes de certitude. En effet un couple de parents porteurs sains a une probabilité d'1/4 de donner ultérieurement naissance à un enfant non porteur de la mutation, et une probabilité d'1/4, de donner naissance à un enfant malade.

3 – Le concept d'hétérozygotie

Il existe un risque de confusion permanente entre « anormal » et « hétérozygote » avec création d'un statut spécial, méconnaissant le fait que tous les êtres humains sont hétérozygotes pour la plupart de leurs gènes, et que la diversité des allèles (des mutations) est une caractéristique « normale » de l'espèce humaine, comme de toutes les espèces vivantes. Si ce polymorphisme n'existait pas, la reproduction sexuée n'aurait pas l'effet de brassage de diversité et d'émergence de nouveauté qui la caractérise. En d'autres termes, ce qui pose un problème médical, ce n'est pas la diversité génétique – il n'y a pas de forme « normale » d'un gène et de forme « mutée », tous les gènes ont subi des mutations au cours du temps – c'est le fait que certaines formes particulières de mutations soient associées, dans certains cas, à la survenue fréquente d'une maladie (les maladies monogéniques à transmission mendélienne et à pénétrance forte).

Il ne faut pas oublier que l'hétérozygotie pour un gène, quand elle n'entraîne pas en elle-même de maladie (ce qui est le cas de la quasi-totalité des maladies génétiques récessives) peut non seulement être neutre pour la santé, mais conférer un bénéfice dans certains environnements : ainsi l'hétérozygotie pour l'allèle en cause dans la drépanocytose confère une protection contre certaines formes de paludisme. On ne peut pas prédire l'effet bénéfique éventuel de la présence d'un allèle qui à lui seul ne provoque pas de maladie.

4 – Le problème de la non information

En ce qui concerne le nouveau-né, garder secrète cette information pendant une vingtaine d'années, et ne la révéler qu'à ce terme, en cas de demande de l'enfant devenu adulte, confine à l'absurde : en raison du temps écoulé, du risque de perte des archives et surtout du petit nombre d'hétérozygoties dépistées et compte tenu, dans le domaine de la mucoviscidose en particulier, de l'évolution des connaissances qui s'accompagne de l'apparition de nouvelles générations d'outils diagnostiques, ou de traitements préventifs ou curatifs.

En revanche, laisser une famille dans l'ignorance pose un problème éthique en ce qui concerne la recherche éventuelle de la mutation chez les deux parents, qui, si elle s'avérait positive (ce qui ne sera pas le cas dans plus de 99% des cas) pourrait conduire à un diagnostic prénatal ou préimplantatoire.

Entre l'ignorance et l'inquiétude, doit-on choisir entre deux maux et ne doit-on pas s'interroger sur les conditions et le moment où l'accès à une telle

information devrait être possible, et sur le sens même de ce dépistage, tel qu'il est aujourd'hui pratiqué ?

IV – Les contradictions

Un dépistage doit avoir un sens ; si la société considère que la mucoviscidose doit être dépistée de façon systématique à la naissance, mais que seuls des résultats apportant un bénéfice direct concernant la santé de l'enfant testé doivent être communiqués, la seule conduite cohérente n'est-elle pas de ne pas révéler l'hétérozygotie, ou de ne la révéler à l'enfant qu'à l'âge adulte, s'il en fait la demande ?

L'ambiguïté ici vient du fait que la réalisation pratique du test pour lequel il y a à la fois autorisation légale et consentement informé (le dépistage de la maladie) implique, d'un point de vue technique, de manière inévitable, la détection de la mutation hétérozygote (l'identification du statut de porteur sain), pour lequel il n'y a ni autorisation légale ni, de ce fait, demande de consentement informé. Il ne s'agit donc pas d'une découverte fortuite, qui demanderait de trouver une solution en urgence à un problème éthique inattendu : il s'agit d'une découverte dont on ne pouvait ignorer, dès qu'on mettait en route le dépistage, qu'elle serait faite de manière systématique, et dont on connaissait à l'avance la fréquence de résultats positifs.

Doit-on révéler à la famille, dans l'intérêt de ses futurs projets parentaux, les résultats d'un test dont la réalisation, et le consentement demandé aux parents concerne le diagnostic d'une maladie. La découverte d'un résultat obtenu sans consentement vaut-elle autorisation rétrospective à communiquer les résultats du test sans qu'il y ait eu consentement informé ? Ce qui est ici en jeu, c'est le principe même du consentement informé. En d'autres termes, tout ce qui devient possible devient-il pour autant rétrospectivement souhaitable ou autorisé ?

Un autre problème éthique concerne la question de l'équité. La découverte du statut de porteur sain chez un nouveau-né est un résultat obtenu au cours d'un dépistage systématique de la maladie. Même si le terme systématique est ici ambigu – le test biochimique est systématique, mais le test génétique fait théoriquement l'objet d'une procédure de consentement informé, et non d'une pratique systématique, en cas de test biochimique positif – il sous-entend implicitement que c'est le même bénéfice potentiel qui est offert à tous ceux – enfants et leurs familles – qui en font l'objet. Or la détection de l'hétérozygotie ne concerne qu'environ 1,5% des nouveau-nés porteurs sains, et donc 1,5% des familles dont un des deux parents au moins est porteur sain ; 98,5% des 26000 enfants porteurs sains, et donc des parents porteurs sains ne sont pas dépistés, et donc ne pourraient, en tout état de cause, être informés. En outre, révéler à seuls certains parents le statut d'hétérozygote peut leur donner le sentiment que l'absence d'information ou l'information d'un test biochimique normal traduise l'absence d'hétérozygotie de l'enfant, ce qui non seulement n'est pas le cas mais n'est pas majoritairement le cas.

Peut-on considérer qu'une information est suffisamment importante pour qu'il faille la communiquer, sans qu'elle ait fait l'objet d'un consentement, aux familles des nouveau-nés chez qui elle a été obtenue, par hasard, dans le cadre d'un dépistage systématique ? Et dans le même temps peut-on considérer que cette information n'a pas un intérêt suffisant ou qu'elle a trop d'inconvénients pour mériter que la mutation génétique soit recherchée chez des parents qui en feraient la demande en l'absence d'un résultat positif obtenu chez leur nouveau-né ? Il y a ici un affrontement entre les principes d'autonomie (celle de l'enfant) de bienfaisance (information éventuelle sur le futur d'enfants à naître) et de justice (attribution de moyens financiers qui pourraient être utiles ailleurs, par exemple pour l'amélioration de la prise en charge des enfants malades).

L'intérêt du dépistage pour un couple consanguin pourrait apparemment être supérieur à celui d'un couple qui ne l'est pas en raison de la probabilité accrue du port d'un tel gène par le conjoint en cas de présence chez l'autre. Cependant la rareté de telles situations doit plutôt conduire à un dépistage prénuptial qui devrait alors être recommandé dans cette situation.

V – Comment essayer de surmonter ces contradictions ?

Comment protéger au mieux l'enfant des pressions excessives et inutiles concernant son statut génétique ?

Modifier la loi ? Si l'on considère qu'il conviendrait de modifier la loi, en ce qui concerne les tests génétiques chez l'enfant, faudrait-il simplement la rendre plus explicite ?

Devrait-elle être plus restrictive ou bien faudrait-il autoriser, plus largement, la possibilité de réaliser chez l'enfant des tests génétiques qui sont sans bénéfice direct pour sa santé, mais peuvent avoir un intérêt concernant les enfants à venir de ses parents ?

N'y a-t-il pas dans ce cas un risque d'instrumentalisation de l'enfant, qui sera objet, sujet, et une source d'anxiété, sans que cette anxiété, dont il est à l'origine, ne concerne sa santé ?

N'est-ce pas dans cette tentation d'instrumentalisation, de volonté d'exploitation à tout prix d'un résultat d'un test dès lors qu'il est disponible, que s'exprimerait de la manière la plus aiguë l'obsession du dépistage génétique dans une société qui considérerait que ce qui compte, c'est d'obtenir à tout prix le résultat où et quand il est disponible ? Même si le moyen de l'obtenir fait inutilement peser sur un enfant les risques d'angoisse, de culpabilité, voire de stigmatisation ?

Remplacer le test génétique par des tests biochimiques ? Le remplacement des tests génétiques par des tests biochimiques, traduisant non pas la présence de séquences génétiques qui peuvent être sans conséquences pour la santé, mais l'existence de modalités particulières de fonctionnement du corps qui suggèrent le risque de développement de la maladie, poserait moins de problèmes éthiques en se centrant plus sur les malades que sur les porteurs sains. Cette stratégie ferait ainsi entrer le

dépistage de la mucoviscidose dans le même cadre que le dépistage de la drépanocytose, ou de la phénylcétonurie.

Ne pratiquer le dépistage biochimique qu'à la troisième semaine ? Ce délai permettrait de ne retenir que les chiffres supérieurs à 100 microgrammes par litre de trypsine immoréactive. Cette façon de faire ne retiendrait qu'un petit nombre d'hétérozygotes et ne laisserait pas passer les doubles hétérozygotes malades. L'inconvénient, mais il devrait pouvoir être contourné, serait la reconvoction de l'enfant au 21^{ème} jour de vie, plutôt que de profiter de son séjour en maternité pour pratiquer l'ensemble des dépistages. Mais, en dehors de situations exceptionnelles, il n'y a pas de nécessité d'examen en urgence. Cette procédure privilégierait le dosage biochimique et éviterait de tout confier au dépistage génétique.

Permettre dans l'immédiat, à leur demande, un accès des parents à des résultats présents dans une biobanque ? Celle-ci, gérée selon les nouveaux statuts des biobanques, c'est-à-dire avec curateur, serait dépositaire des résultats. Ceux-ci ne seraient pas donnés sous prétexte de leur simple existence, mais révélés en réponse à une demande spécifique. L'avantage, dans l'immédiat, de la mise en place d'une telle procédure serait dans la compréhension préalable des conséquences du résultat. Mais cette procédure qui permettrait une véritable information et un consentement n'en resterait pas moins une forme de consentement *a posteriori*, pour l'obtention d'une information pour laquelle, sauf à changer la loi, il n'y aurait pas eu de consentement *a priori*, avant la réalisation du test génétique. Or, le principe de consentement libre et informé ne perd-il pas son sens s'il devient, dans le cadre d'un dépistage systématique, une procédure rétroactive ?

Dissocier le dépistage de la maladie chez le nouveau-né du conseil génétique des parents dans le cadre d'un futur projet parental ?

Ne vaudrait-il pas mieux, dans ce cas, autoriser le dépistage, à leur demande, de futurs parents, plutôt que de faire de leurs nouveau-nés l'instrument d'une information qui les concerne, non pour leur santé, mais pour leur descendance, et la descendance de leurs petits-enfants ? Même si ceci peut apparaître comme un encouragement à un dépistage individuel pré-nuptial avec toutes les conséquences possibles sur le choix éventuel du conjoint.

Dans ce cas l'enfant sert de marqueur pour la famille. Cependant, la plupart des parents qui pourraient trouver un intérêt éventuel à ce marquage sont exclus de facto par ce dépistage qui ne concerne qu'un pour cent d'entre eux.

Le CCNE considère que les différentes tensions éthiques pourraient se résoudre par une procédure de consentement et d'accès à l'information qui dissocierait la connaissance du statut génétique parental de la connaissance du statut hétérozygote de l'enfant. Une telle dissociation serait porteuse de sens dans la mesure où elle concilierait la confidentialité concernant les particularités génétiques de l'enfant sans conséquences pour sa santé et l'information délivrée aux parents sur la possibilité de réaliser, dans le cadre d'une procédure de consentement libre et informé, un test concernant leur

risque de donner ultérieurement naissance à un enfant risquant de développer une maladie grave et actuellement incurable.

Le CCNE considère qu'une telle approche n'aurait de sens que si l'information délivrée aux parents avant leur consentement au dépistage néonatal de la mucoviscidose explique que si le statut de porteur sain était éventuellement mis en évidence chez leur nouveau-né, il ne leur serait pas communiqué avant une étape préalable de réflexion pour les raisons exposées plus haut. Et il faudrait que les parents soient aussi informés qu'un résultat négatif chez leur nouveau-né n'exclut pas qu'ils puissent être tous les deux porteurs sains et à risque à l'avenir de donner naissance à un enfant malade.

Recommandations

1 – Pour la mucoviscidose

Face à ce résultat génétique imposé par le dépistage des formes homozygotes qui révèle en même temps le statut hétérozygote,

1.1. Le CCNE recommande avant tout que le bénéfice d'un dépistage ait des conséquences pratiques pour le sujet dépisté. S'il semble exister un tel bénéfice à l'occasion du dépistage généralisé néonatal des formes homozygotes, c'est-à-dire du statut de futur malade, cela ne doit pas conduire à ouvrir le champ du dépistage de l'hétérozygotie.

1.2. Etant donné que le dépistage de la maladie (statut d'homozygote ou de double hétérozygote) conduit obligatoirement à la détection de porteur sain (statut d'hétérozygote), le CCNE recommande que la révélation systématique du statut de porteur sain d'un nouveau-né ne soit pas encouragée, compte tenu de l'absence d'intérêt direct pour l'enfant. Il s'agit de ne pas transformer un être humain en un être enfermé dans son statut génétique, avec le risque de sacralisation du gène que cela comporte. Le CCNE recommande donc que l'information délivrée aux parents avant leur consentement explique que le statut de porteur sain pourra éventuellement être mis en évidence chez leur nouveau-né, mais ne sera pas automatiquement communiqué, avant une étape d'information et de réflexion, pour les raisons exposées plus haut.

1.3. Le CCNE recommande que cette non révélation aux parents du statut hétérozygote puisse s'accompagner dans la formule de consentement d'une information selon laquelle les résultats du test conservés dans une biobanque pourraient leur être communiqués par le responsable de celle-ci, à leur demande spécifique après compréhension des enjeux. Le CCNE recommande aussi que le statut des biobanques ainsi créées pour ces prélèvements systématiques soit précisé par un code de bonnes pratiques, transparent. Le cas particulier de parents consanguins justifierait plus le dépistage prénuptial plutôt que le dépistage à l'occasion de la naissance d'un enfant.

1.4. Le CCNE propose, tout en soulignant les dangers de toute politique de dépistage systématique généralisé des porteurs sains, qu'une étude

prospective limitée, soit menée concernant les conséquences psychologiques, sociales et médicales d'une possibilité pour de futurs parents, de réaliser, dans le cadre d'une véritable procédure de consentement libre et informé, un test permettant de connaître leur statut éventuel de porteur sain, comme il l'avait proposé, dans son avis n° 83. Le CCNE considère qu'une telle recherche abordant de cette façon les différentes tensions éthiques permettra non pas de résoudre celles-ci mais d'apporter des informations qui soient plus de l'ordre de la psychologie collective vis-à-vis du risque génétique que de l'ordre de la médecine. Elle permettrait d'ouvrir la réflexion sur les modalités les plus appropriées d'accès aux tests génétiques pour les futurs parents qui en feraient la demande.

1.5. Le CCNE propose que l'on n'oppose pas de façon aussi tranchée les tests biochimiques et tests génétiques. Il y a en effet toute une gradation de situations qui ne permettent pas de limiter la réflexion éthique aux seuls tests génétiques. Néanmoins, les anomalies biochimiques ont une plus grande probabilité dans le domaine de la mucoviscidose de traduire des modalités particulières de fonctionnement du corps qui suggèreraient le risque de développement de la maladie. Il est nécessaire d'encourager de manière forte la recherche visant à mettre au point des tests biochimiques nouveaux et plus fiables car la protéomique fait des progrès spectaculaires en offrant de nouvelles possibilités d'identification de protéines à partir de quantités de matériel extrêmement faibles. Cette stratégie ferait entrer le dépistage de la mucoviscidose dans le même cadre que le dépistage de la drépanocytose, ou de la phénylcétonurie.

2 – Pour la drépanocytose

Le CCNE recommande le maintien des pratiques de dépistage actuelles, mais en les assortissant d'une explication précise de leur signification réelle et l'intérêt du test électrophorétique.

* * *
* *
*

En conclusion le CCNE recommande que toute politique de dépistage systématique à la naissance, ou avant la naissance, ne soit mise en œuvre qu'après une évaluation la plus complète possible de l'ensemble de ses conséquences, et notamment de ses effets collatéraux, afin d'en prévenir tout aspect susceptible de faire naître des tensions éthiques. Le dépistage de la mucoviscidose est emblématique d'une approche ayant conduit *a posteriori* à la reconnaissance de problèmes éthiques, alors qu'ils étaient *a priori* prévisibles (et même inéluctables), mais non envisagés.

* * *
* *
*

Réflexions prospectives

En outre, le CCNE souhaite que son avis dépasse le questionnement initial de la saisine. Il a en effet observé que la pratique tend à induire un glissement de l'offre de tests proposés aux parents d'un nouveau-né en bonne santé pour dépister une maladie grave, vers une problématique plus large: celle de la divulgation d'une information fournie fortuitement par le test utilisé et concernant le risque éventuel pour une infime minorité des parents concernés de concevoir, dans l'avenir, un enfant qui développerait éventuellement cette maladie. La généralisation probable à court terme et la diminution importante des coûts des tests génétiques fondés sur les méthodes d'analyse globale des chromosomes de la plupart - voire de l'ensemble des gènes - vont considérablement accroître cette offre et généraliser démesurément la mise en évidence de cas d'hétérozygotie ou de particularités génétiques sans signification directe pour la santé, et donc sans bénéfice direct pour la personne, le fœtus, voire l'embryon. La conséquence en serait une subordination de la réflexion éthique au développement technologique: les données générées automatiquement et en quantité croissante par les examens, y compris préimplantatoires ou prénataux, ne pourront échapper à une divulgation hors de toute réflexion éthique aux ayant droit définis par la loi - même si cette divulgation présente pour eux plus d'inconvénients que d'avantages.

Quel consentement, pour quelle information, pour quel test, chez quelle personne?

Notre société vit actuellement une situation paradoxale. En effet, elle est très prudente, voire réticente, vis-à-vis de la généralisation d'un accès systématique des futurs parents à des analyses génétiques avant la conception d'un enfant et pendant la grossesse. Mais dans le même temps elle incite à réaliser de telles analyses dès lors qu'un test génétique a révélé, par hasard (comme c'est le cas lors du dépistage néonatal de la mucoviscidose) qu'il existait un risque, même minime, de donner naissance à l'avenir à un enfant atteint de la maladie. Inciter 1.5% des parents ayant donné naissance à un enfant porteur sain (et qui ont une probabilité de plus de 99% de donner naissance à un autre enfant qui ne sera pas atteint de la maladie) à pratiquer ce test, tout en demeurant réticents à donner aux autres parents accès à ce même test s'ils le souhaitent, crée une situation dans laquelle le choix souhaitable est guidé par la technique elle-même, mais non par une véritable réflexion sur la liberté des futurs parents de décider de l'opportunité ou du moment de réaliser un tel test. Permettre à des développements techniques de priver les parents de leur liberté de choix en les mettant devant un fait accompli apparaît ainsi contraire d'une démarche fondée sur une réflexion éthique.

Dissocier, autant que faire ce peut, le temps des informations concernant l'état de santé de l'enfant qui vient de naître du temps des informations concernant l'état de santé éventuel des enfants à venir.

Développer l'accompagnement des enfants atteints de maladies génétiques incurables ou de handicaps physiques ou mentaux

Il ne peut y avoir de véritable consentement libre et informé à la réalisation de tests génétiques ou chromosomiques comme actuellement pour la détection de la trisomie concernant des enfants à venir que si, en contrepartie, la société garantit qu'elle fera tout son possible pour soulager la souffrance, prendre en charge et accompagner l'enfant atteint d'une maladie incurable ou d'un handicap important. C'est à cette condition que les parents pourront alors choisir de le faire naître ou non.

Le problème que pose actuellement le dépistage systématique de la trisomie chez les femmes enceintes n'est pas tant celui d'un accès à l'information sur les tests disponibles que la pression de la notion même de dépistage systématique sur le consentement libre et informé: le choix de ne pas réaliser le test est ainsi assimilé à un «refus», et peut donner le sentiment que la décision d'interrompre ou non la grossesse relève d'une mauvaise interprétation des résultats.

Malgré des lois récentes, notre pays connaît, dans ce domaine, de cruelles insuffisances dans la prise en charge d'enfants lourdement handicapés. Pour ces raisons il paraît essentiel de ne pas dissocier la réflexion sur l'utilisation anténatale des tests génétiques d'une prise de conscience de l'urgence de développer un accompagnement digne des personnes atteintes de maladies génétiques incurables et de handicaps physiques et mentaux.

Prendre conscience des conséquences éthiques des développements technologiques en cours

Dans le cas du dépistage néonatal de la mucoviscidose, le glissement du dépistage de la maladie au dépistage du statut de porteur sain est lié au fait que l'utilisation d'une technique de recherche de la présence de deux allèles mutés du gène *CFTR* (qui signe le statut de risque de développement de la maladie) met aussi en évidence, par sa nature même, la présence d'un seul allèle (statut de porteur sain): la mise en évidence de deux allèles comporte nécessairement l'identification individuelle de chacun d'eux. Il s'agit d'un glissement étendant simplement le nombre d'exemplaires observés (1 ou 2) de certains allèles d'un même gène. Si le problème posé apparaît complexe, il est paradoxalement simple par rapport aux problèmes éthiques que risquent bientôt de poser les développements extrêmement rapides des techniques d'analyse génétique, leur disponibilité, la réduction importante de leur coût, et la simplifications des méthodes permettant de les réaliser à partir d'une seule cellule.

Actuellement, on peut en effet réaliser facilement le séquençage d'une partie importante, ou de l'ensemble, des gènes, lui associer une analyse de la structure de l'ensemble des chromosomes (le caryotype), et réaliser à l'aide

de puces à ARN une étude de la manière dont ces gènes sont utilisés par la (les) cellule(s) qui a (ont) été prélevée(s).

Si ces techniques sont mises en place dans le cadre du dépistage à la naissance de maladies d'origine génétique, une partie importante des résultats obtenus lors d'un tel dépistage ne sera pas interprétable d'un point de vue médical. Faudra-t-il alors communiquer toutes les informations obtenues au risque d'inquiéter les familles et de les submerger d'informations sans signification ni utilité, traduisant certes la singularité d'un nouveau-né, mais n'ayant pas d'intérêt pour sa santé ? Dans de telles conditions, la notion de consentement libre et informé à la pratique d'une analyse génétique aurait-elle encore un sens, s'il s'agit d'un consentement à n'importe quelle information, même ininterprétable en termes de santé ? Faudra-t-il au contraire cacher aux parents des résultats sans aucun rapport avec la santé de l'enfant ? Ou faudra-t-il, comme l'envisagent aujourd'hui certains, que ceux qui réalisent ces tests « masquent » une grande partie des résultats pour ne lire, et ne communiquer, que les seules données interprétables correspondant aux maladies pour lesquelles le dépistage aura été proposé ?

Dans la mesure où des méthodes permettent désormais d'isoler, par une simple prise de sang, des cellules fœtales circulantes dans le sang d'une femme en début de grossesse et d'analyser les propriétés du génome au niveau d'une seule cellule, la réalisation de telles analyses génétiques globales devient possible non seulement lors d'un diagnostic préimplantatoire (DPI), avant implantation d'un embryon, mais aussi chez la mère en cours de grossesse. On peut ainsi imaginer l'angoisse causée dans ces circonstances par la divulgation d'une information globale, donnée sans discrimination et surtout si elle est peu ou pas interprétable en termes de santé.

En d'autres termes, si la communication des résultats du dépistage néonatal de la mucoviscidose, obtenus à partir d'une technique d'analyse génétique ancienne et relativement limitée, pose déjà des problèmes éthiques qui, bien que prévisibles, n'avaient même pas été anticipés, on peut imaginer la dimension autrement redoutable des difficultés éthiques que poserait la mise en place, sans réflexion préalable, de techniques d'analyse bien plus performantes si l'on acceptait comme seul guide de conduite l'idée que tout ce que la technique révèle de manière aveugle doit obligatoirement être pris en compte et communiqué.

L'espace de la démarche éthique de consentement libre et informé se situe ainsi entre l'absence d'accès à une information disponible et l'obligation d'accès à des informations non pertinentes et non demandées – entre le droit de savoir et le droit de ne pas savoir -.

Cette question renvoie aussi au statut de l'accès aux données médicales personnelles. Son but réel est-il l'information du malade, la protection du corps médical contre des poursuites judiciaires, ou encore une

simple concession à l'obsession contemporaine de tout savoir - même si ce savoir est inutilisable et traumatisant ?

Les avancées scientifiques et technologiques risquent de nous amener à fonder le choix de nos conduites, non pas sur une réflexion éthique, mais sur l'obtention de données générées automatiquement par la mise en place de nouvelles techniques, si elles n'ont été ni prévues, ni planifiées. Une réflexion prospective approfondie des professionnels et de l'ensemble de la société est donc souhaitable sur les modalités appropriées d'accès aux tests génétiques et d'information quant à leurs résultats, afin qu'elles contribuent au mieux à la protection de la santé et de la dignité de la personne, et pour éviter que leur utilisation sans réflexion préalable n'entre en contradiction avec la dimension éthique de la médecine.

Le 11 janvier 2007

Contribution d'un membre du Comité

Les conclusions prospectives qui accompagnent l'avis du CCNE sur les « questions éthiques posées par la délivrance de l'information génétique néonatale à l'occasion du dépistage de maladies génétiques » appellent plusieurs remarques.

Cet avis attire à juste titre l'attention sur la nécessaire réflexion éthique préalable à toute application des progrès de l'étude du génome au dépistage et/ou au diagnostic. Par contre, certaines de ces conclusions reflètent une vision quelque peu partisane. Ainsi, l'avis s'inquiète du risque de « pression » nuisible au consentement libre et informé lors du « dépistage systématique de la trisomie 21 ». De façon implicite, il établit un lien entre dépistage, interruption de grossesse d'une part et prise en charge insuffisante du handicap dans notre société d'autre part. Rappelons pourtant quelques éléments. Le dépistage de la trisomie 21 par les marqueurs sériques maternels est systématiquement proposé, (et non pas systématique). Les conditions du dépistage sont encadrées par l'agence de Biomédecine, les femmes bénéficient d'une prise en charge pluridisciplinaire permettant d'apporter à chaque étape du processus décisionnel (proposition du dépistage, réalisation, éventuelle étape diagnostique, ...) éclairage et accompagnement. De fait, environ 20 % des femmes ne recourent pas au dépistage de la trisomie 21. Il est de plus troublant d'observer que les femmes de conditions socio-économiques les plus défavorisées recourent moins souvent au diagnostic prénatal de la trisomie 21 et décident plus souvent de continuer leur grossesse lors d'un diagnostic de trisomie ⁴. Enfin, la simultanéité de la mise en place du dépistage (1997) et de la prise de mesures -certes encore bien insuffisantes- en faveur des handicapés contredit l'idée d'un lien entre incitation à l'interruption médicale de grossesse et défaut d'accompagnement des patients handicapés.

L'avis s'inquiète d'une utilisation potentiellement non réfléchie des outils de la génomique consécutive aux progrès extrêmement rapides de cette technologie et à un abaissement de son coût. Cette question ne doit bien sûr pas être écartée, mais il apparaît néanmoins qu'une large utilisation (dépistage) est inenvisageable à court ou moyen terme. Les coûts atteignent encore aujourd'hui plusieurs dizaines à centaines de milliers d'euros par individu et seront encore de plusieurs (dizaines de) milliers d'euros demain... Si les interrogations sont donc à long terme légitimes, il faut rappeler que les bornes de la médecine prédictive existent déjà : ne sont justifiés que les tests dont les résultats sont susceptibles d'engendrer une intervention médicale utile. Une étude systématique du génome d'un embryon, d'un nouveau-né ou d'une personne de tout âge ne s'inscrit donc pas dans ce cadre.

La réflexion à notre sens doit plutôt se porter sur les conditions de protection des personnes à propos de la diffusion de caractéristiques

⁴ Khoshnood B et al. Am J. public Health 2006, 96, 2139-2144. Etude française concernant les femmes résidant à Paris et la petite couronne (période 1983-2002).

génétiques à l'égard de l'environnement social (assurance, employeur, banque...).

Faut-il se focaliser sur la réflexion éthique concernant les tests de nature génétique ? Rappelons que les examens de dépistage effectués en cours de grossesse à l'origine de la détection d'une anomalie conduisant à une interruption médicale de grossesse sont dans l'immense majorité des cas (> à 90 %) de nature non génétique⁵. Ils peuvent aussi engendrer des situations délicates. L'accompagnement individualisé et pluridisciplinaire des couples confrontés à des circonstances douloureuses, parfois limites paraît représenter la réponse la plus adéquate.

Le CCNE est dans son rôle en attirant l'attention sur les questions éthiques soulevées par la mise au point de nouvelles méthodes de recueil d'informations biologiques issues de la génomique (ou non ...) et par leur utilisation notamment au cours de la grossesse et à la naissance. Il doit cependant se garder par des considérations un peu théoriques, solennelles et dramatisées, d'apparaître comme éloigné de la réalité de la médecine fœtale actuelle et sans doute de demain.

⁵ Etude du club francophone de médecine fœtale 2004-2005