

3èmes Journées d'études "Sciences, innovations technologiques et société" du Comité de Recherche 29 de l'Association Internationale des Sociologues de Langue Française du 19 au 21 mai 2010

Namur, Facultés Universitaires Notre-Dame de la Paix

<p style="text-align: center;">Le dépistage néonatal de la mucoviscidose en France : un objet de controverses bioéthiques</p>
<p style="text-align: center;">Langeard C¹ Minguet G² Guéganton L³, Cam P⁴ Faquet C⁴, Lombrail P⁵, Rault G³</p>
<p>1 : Post-doctorante en sociologie, Laboratoire d'Analyse des Problèmes Sociaux et de l'Action Collective (LAPSAC), Université Bordeaux 2, chloelangeard@yahoo.fr</p>
<p>2 : École des Mines, Nantes, Guy.Minguet@emn.fr</p>
<p>3 : Centre de Référence Mucoviscidose du CHU de Nantes</p>
<p>4 : Observatoire de la vie étudiante, Université de Nantes</p>
<p>5 : Pôle d'Information Médicale, d'Évaluation et de Santé Publique, Nantes</p>

Introduction

Tests de diagnostic préimplantatoire sur les premières cellules de l'embryon, tests prénataux au cours de la grossesse, tests de prédisposition génétique à des maladies (graves, voire incurables), tests et techniques d'imagerie pour dépister le plus précocement possible d'éventuelles maladies... Ces *technologies biomédicales innovantes* – définies comme des configurations inédites (matérielles, scientifiques, institutionnelles, épistémologiques) caractérisées par de nouvelles entités (marqueurs, signature génétique, mutations de gène) dont la genèse, l'exploration, la représentation, découlent simultanément de processus biologiques et moléculaires comme de signes pathologiques – sont le théâtre de vifs débats. De multiples volets sont discutés – leur efficacité, leur sécurité, leur coût -, leurs effets désirables comme indésirables mais aussi leurs effets sur les conceptions ancrées de la personne, de son intégrité corporelle, celles de la vie et de la mort comme des frontières entre elles. Immanquablement, le débat porté par les professionnels s'impose et évolue en y associant les usagers-malades¹.

Les dépistages néonataux généralisés par des tests d'analyse biologique et chimique relèvent de ces innovations sources d'incertitudes². Parmi ceux-ci, celui de la mucoviscidose constitue un objet d'enquête d'autant plus riche que sa mise en place et sa stabilisation procèdent de toute une série de questionnements qui porte sur son efficacité en termes de politique publique de santé (rapport bénéfices/inconvénients), sa validité scientifique (place de l'administration de la preuve scientifique en biomédecine) et l'articulation entre approche thérapeutique et sélection fœtale (politique du vivant)³. Plus encore, la mise en place du

¹ Akrich M., Méadel C. et Rabeharisoa V. (2009), *Se mobiliser pour la santé. Des associations de patients témoignent*, Paris, Les Presses de l'École des mines ; Castel P., (2006), « Les recommandations de bonnes pratiques comme objet heuristique pour la sociologie de la médecine », *Sciences sociales et Santé*, Vol. 24, n°2, p. 105-112.

² Callon M., Lascoumes P., Barthe Y., (2001), *Agir dans un monde incertain. Essai sur la démocratie technique*. Paris, Le Seuil.

³ Vailly J., (2007), « Dépister les nouveau-nés. Évolutions, débats et consensus », *Médecine /Sciences*, Vol. 23, n°3, p. 323-326.

Dépistage Néonatal systématique de la Mucoviscidose (DNM) par les pouvoirs publics en 2002 fait de la France un des pays pionniers en la matière. S'ensuit la création de Centres de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose (CRCM) chargés de l'annonce du diagnostic, suite au DNM et au test de la sueur, d'une part ; de coordonner les soins des patients, d'autre part. Les professionnels exposés à l'annonce de la mucoviscidose, au suivi médical et à la prise en charge des patients se retrouvent à traiter et à décider de diagnostic, de pronostic. Ces activités déterminantes affectent (a) pour le diagnostic l'énoncé de la nature de la maladie incurable, ce qui implique forcément une conception de la forme de vie pour le malade qui sera désormais la sienne, (b) pour le pronostic, l'énoncé de l'anticipation quant à l'expression, quant à la durée, quant aux causes, quant aux effets sur la manière de vivre cette maladie orpheline en société.

Cette présentation sur fond d'enquêtes empiriques entend interroger d'une part, le DNM comme objet de controverse et d'autre part, les usages et conséquences sociales de cette technologie biomédicale innovante⁴.

1. Le dépistage néonatal de la mucoviscidose : un objet technique et scientifique controversé

Le dépistage néonatal est une politique de dépistage de masse destinée à toucher tous les nouveaux-nés d'un pays dans le but de détecter une ou plusieurs affections, le plus souvent héréditaires, à des fins de prévention secondaire. Pour être éligible au dépistage néonatal, une maladie est censée répondre à des critères homologués par l'Organisation Mondiale de la Santé, critères repris d'une taxinomie établie par Wilson et Jungner⁵. Dans ce cas précis, retenons que l'affection dépistée doit être grave et d'apparition précoce, d'une fréquence suffisante (supérieure à 1/20 000 naissances), accessible à un traitement efficace au stade pré-clinique, détectable par un test donnant lieu à un taux faible de faux positifs (pour éviter l'angoisse parentale et la consommation importante de ressources) et à un taux quasi nul de faux négatifs, peu coûteux, applicable à grande échelle (plus de 800 000 naissances par an en France) ; le dépistage doit être accepté par les parents tout comme, s'il est positif, l'analyse génétique permettant d'identifier la mutation en cause lorsqu'elle est nécessaire, comme c'est le cas dans la mucoviscidose ; tout résultat positif doit conduire à la prise en charge immédiate du nouveau né dans un but d'amélioration du pronostic et, enfin, tout programme de dépistage organisé doit être évalué régulièrement.

⁴ Cette communication s'appuie sur un programme de recherche qui réunit des professionnels de la santé (médecins, infirmières, généticiens, psychologues), des sociologues et des statisticiens. L'étude « Facteurs favorisant ou limitant la mise en œuvre des recommandations d'annonce du diagnostic de la mucoviscidose suite à un dépistage néonatal », financée conjointement par l'association Vaincre La Mucoviscidose et par la Fondation de France, a démarré en février 2008. Elle se déroule selon deux phases : 1. questionnaires auprès des 34 CRCM en France, 2. entretiens individuels et *focus group* au sein de 15 CRCM.

⁵ 1- la maladie représente un problème important de santé publique ; 2- elle est détectable à un stade précoce, avant ou tout au début de l'apparition de symptômes cliniques ; 3- son évolution est connue ; 4- il existe un traitement efficace préventif ou curatif de la maladie ; 4- on dispose d'un test de détection fiable au stade pré-clinique ; 5- ce test est acceptable par la population en général et recueille l'assentiment du sujet testé ou, si c'est un enfant, de ses parents, qui doivent bénéficier d'une information claire sur la nature du test, la signification des résultats et les possibilités thérapeutiques ; 6- le malade dépisté peut être examiné, traité et suivi dans le cadre de structures médicales performantes ; 7- le programme de dépistage doit pouvoir être pérenne ; 8- le coût du dépistage doit être modéré et ne pas excéder celui de la prise en charge du malade. J.M.G. Wilson, G. Jungner, (1968), "Principles and practice of screening for disease", Geneva, WHO.

La mucoviscidose fait partie, depuis 2002, des cinq maladies dépistées de manière systématique dès la naissance⁶, du fait qu'il s'agisse d'une maladie génétique, autosomique et récessive, de fréquence relativement élevée (1/4500 naissances). Le test de dépistage est le dosage dans le plasma de la trypsine immunoréactive (TIR)⁷. La singularité du DNM réside dans son entorse relative aux critères établis par Wilson et Jungner en ce qu'il ne conduit pas à un « traitement efficace démontré » de la maladie, la mucoviscidose ne bénéficiant toujours pas à l'heure actuelle de traitement curatif.

1.1. Les protagonistes et objets médiateurs de la controverse

Parmi les principaux protagonistes qui nourrissent la controverse sur le DNM, on compte :

- une frange de médecins généticiens réfractaires au dépistage de masse en général ;
- l'institution de la Haute Autorité de Santé (HAS), investie d'une mission d'état des lieux du DNM après cinq années de fonctionnement, portant un jugement critique ;
- le Comité Consultatif National d'Éthique (CCNE)⁸, lui aussi critique,
- l'Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant (AFDPHE), qui a en charge l'ensemble des dépistages néonataux et à l'initiative du programme expérimental du DNM lancé en 1989, favorable ;
- les pionniers bretons du DNM, favorables;
- des pédiatres, généticiens, biologistes, pour la plupart professionnels au sein des CRCM, favorables;
- et enfin, des associations engagées en faveur des malades, des familles, de la recherche et de l'éducation thérapeutique comme l'association Vaincre La Mucoviscidose qui constitue un groupe de pression non négligeable sur les pouvoirs publics, favorables ;

La controverse a donné lieu à une scénographie incarnée par une variété de protagonistes. Les médiations, ci-dessous, vont jouer un rôle prépondérant dans les échanges comme dans la publicisation des faits :

⁶ Parmi les cinq maladies dépistées, on compte : l'hyperphénylalaninémie et l'hypothyroïdie congénitale depuis 1978, l'hyperplasie congénitale des surrénales depuis 1996, la drépanocytose chez les enfants à risque potentiel (africains et antillais) et la mucoviscidose depuis 2002.

⁷ Ce dépistage a lieu 3 à 4 jours après la naissance du bébé, par le dosage sanguin Trypsine Immuno- réactive. Quelques gouttes de sang sont prélevées chez l'enfant au niveau du talon, recueillies sur papier buvard. Un second prélèvement sanguin sert pour une recherche génétique: elle permet de confirmer le diagnostic et de déterminer la forme de mucoviscidose présente. En cas de valeurs élevées (> 65µg/L), le diagnostic est vérifié par la recherche de mutations sur le gène de la « *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator channel* » (CFTR). Pour tenter d'établir une corrélation génotype/phénotype, les mutations ont été regroupées en six classes selon l'anomalie engendrée sur le gène de la CFTR. La mutation est dite sévère si aucune protéine CFTR fonctionnelle n'est produite (classes I, II, III), modérée ou « *mild* » le cas échéant (classes IV, V, VI). Cette recherche de mutations examine un ensemble d'environ 30 mutations couvrant 90% de celles observées en France grâce à des kits de tests génétiques. La plus fréquente d'entre elles (66%) est la mutation *F508del*. En cas de diagnostic positif, l'enfant est adressé à un CRCM, chargé d'assurer le test de la sueur, mis en place depuis 1952, lequel permet de vérifier l'expression phénotypique de la maladie. Si le test s'avère positif (concentration de chlorure supérieure à 60 mmol/L), une prise en charge globale multidisciplinaire associant pédiatre spécialisé, infirmière puéricultrice, kinésithérapeute, diététicienne, psychologue et biologiste généticien fait suite à l'annonce du diagnostic.

⁸ Situées dans l'espace de la bioéthique, le Comité national consultatif d'éthique rend des Avis qui, s'ils n'ont pas valeur d'obligations, contribuent à l'encadrement normatif des pratiques médicales. Selon la loi du 6 août 2004, « Le Comité Consultatif National d'Éthique pour les sciences de la vie et de la santé a pour mission de donner des avis sur les problèmes éthiques et les questions de société soulevés par les progrès de la connaissance dans les domaines de la biologie, de la médecine et de la santé. »

- par les publications scientifiques qui font état des résultats et du bilan du DNM ; elles participent aux avancées fondées sur des données acquises (*matters of fact*) et elles explicitent les interrogations en chantier (*matters of concern*)⁹ ;
- par les dispositifs d'expertise qui alimentent les professionnels et les réseaux provenant d'instances telles que l'HAS et le CCNE ;
- par les protocoles de validation et de labellisation des centres agréés ;
- par les conférences de dissémination, exposées par les spécialistes éminents au nom de l'AFDPHE et des CRCM qui justifient le bien-fondé du dépistage ;
- par la communication dans les médias lors des colloques de la spécialité, lors des débats éthiques (forums, auditions, conférences), lors de manifestations de sensibilisation (les Virades de l'espoir).

1.2. Les expressions de la controverse

Les *détracteurs* sont remontés contre les tests de dépistage en général et recommandent l'interruption du dépistage de la mucoviscidose¹⁰. Le motif est essentiellement dicté par l'absence de stabilité et d'assurance du dispositif au regard de l'équilibre avantages/inconvénients. Le manque de preuves scientifiques du point de vue médical concernant le bénéfice apporté aux malades constitue un point de tension non négligeable. Autrement dit, au vu de « *l'absence de bénéfices démontrés, de cohortes suivies en parallèle sur des vices pulmonaires* » (Médecin), le suivi de tout nouveau-né par un praticien expérimenté ferait rapidement reconnaître la maladie sur l'hypotrophie et les infections respiratoires à répétition. Par ailleurs, le test utilisé a une spécificité insuffisante générant ainsi des faux positifs, tous les enfants porteurs de la mutation ne présentent pas une affection grave (le retentissement sur le phénotype des diverses mutations est variable et imprévisible) et il n'existe pas de traitement curatif. Enfin, l'annonce du diagnostic est source d'angoisse pour les parents et le pronostic reste profondément incertain. Notons que ce sont ces mêmes arguments qui mirent fin au programme expérimental du DNM lancé en 1989 par l'AFDPHE.

Les *tenants* du DNM, dont les pionniers rassemblent les acteurs biomédicaux bretons¹¹, et depuis les professionnels des CRCM, arguent de l'équilibre largement favorable entre les avantages et les limites du dépistage, et les fruits de son héritage. Ils avancent :

- les bénéfices de la prise en charge précoce de l'enfant dans un centre spécialisé qui favoriserait l'allongement de l'espérance de vie grâce au suivi et à la prévention des complications par le traitement rapide de toute infection, la kinésithérapie respiratoire et les mesures d'hygiène de vie ;
- la détection secondaire d'un état d'hétérozygotie (porteur sain pouvant transmettre la maladie) chez les deux parents, leur permettant de recourir à un diagnostic prénatal de la maladie en cas de grossesse ultérieure ;
- la mise en œuvre d'une enquête familiale à la recherche de porteurs hétérozygotes qui pourront ainsi être informés.

⁹ Latour B., (2006), *Changer de société -refaire de la sociologie*, Paris, La Découverte.

¹⁰ Cette synthèse est issue de la consultation des publications spécialisées sur le sujet. Nous n'avons pas consulté directement de personnalités opposées au DNM.

¹¹ Vailly J., (2004), « Une politique de dépistage *a priori*. Le dépistage néonatal de la mucoviscidose en Bretagne », *Sciences Sociales et Santé*, Vol. 22, n°4, p. 35-60. L'auteur montre combien la politique régionale bretonne, à l'appui de divers arguments reposant davantage sur le registre de l'intime conviction que sur l'établissement de preuves scientifiques (le DNM offre la possibilité de proposer un diagnostic prénatal aux parents d'un premier enfant malade, la Bretagne relève d'un groupe dans lequel l'incidence est la plus forte et enfin une forte présomption du bénéfice thérapeutique lié à la précocité du diagnostic et de la prise en charge ainsi que de son organisation) a érigé la mucoviscidose au rang de problème social sur l'agenda du politique.

En outre, ils veulent tirer le meilleur profit du consensus politique national entre les acteurs concernés et de la position pionnière de la France sur la scène internationale, en se mobilisant pour sa dissémination au sein des autres pays.

Les praticiens sont critiques par rapport à l'argumentation paradoxale des adversaires du dépistage, laquelle s'exprime ainsi: « *pourquoi dépister dès lors qu'il existe des centres de soins et qu'il suffirait, lorsque les symptômes apparaissent et que la maladie s'avance, que les malades se fassent prendre en charge ?* ». Ces pionniers se souviennent d'une époque révolue, lors de laquelle l'isolement et la pratique mono-disciplinaire, la pénurie de moyens se conjuguèrent et la rencontre du pédiatre avec le malade se concluait par une annonce morbide. Aujourd'hui, la structuration du secteur, la mise en place de centres spécialisés et de protocoles standardisés, impulsés par le DNM leur apporte une forme de sérénité dans la gestion du processus d'annonce et de la continuité de la prise en charge.

A ce stade, la controverse se distribue entre :

- *les tenants d'une biologie et d'une médecine de principes* qui n'offrent comme prises à la réflexion que la seule interruption du DNM. Dans sa finalité, le DNM a été instauré dans « l'intérêt individuel, direct et immédiat de l'enfant malade »¹². De ce fait, les situations concrètes et les dilemmes occasionnés sont rabattus au niveau des CRCM, de l'expérience des annonceurs ;

- *les praticiens de centres impliqués dans le diagnostic*, puis dans le futur des cohortes de malades, des relations avec la famille, tout en admettant la portée et la limite de la technologie et de ses effets secondaires. A leurs yeux, la question est ailleurs : comme l'exprimait ce praticien, pionnier dans le domaine, pour qui il importait de peaufiner le « comment faire » et qu'il ne s'agissait plus de ressasser le « faut-il le faire ? »¹³. Certains demandent une évaluation de leurs pratiques vis-à-vis du DNM qui permettrait de mesurer son efficacité. Ces praticiens sont exposés à la réalité du dilemme de l'information à apporter, à l'équivocité des résultats et au fait que le dépistage n'offre pas toutes les prises aux certitudes diagnostiques comme aux assurances quant à l'expression phénotypique ultérieure.

A ces deux groupes qui ont activement participé à la construction d'un problème social, s'ajoutent deux instances qui entretiennent la dynamique de cette controverse en la reconfigurant socialement. Le rapport de la HAS¹⁴, ayant pour objet un état des lieux du DNM après cinq années de fonctionnement, met en avant de nombreux points à améliorer et avive la polémique. Les professionnels chevronnés ont vivement réagi en parlant d'une publication truffée d'« *erreurs grossières* » : « *les réflexions qui ont été faites par l'HAS étaient erronées sur un certain nombre de points précis. Ceci dit, ça a permis de relancer la discussion, de faire réagir les gens et d'affûter leur argumentation* », « *l'HAS, vraisemblablement, dans sa formulation montre bien qu'il y a encore des détracteurs de dépistage de la mucoviscidose, c'est clair* » (Médecins). Enfin, le CCNE se montre encore plus dubitatif quant à l'utilité du DNM : « *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*

¹² Ardaillou R., Le Gall J.-Y., (2007), « Le dépistage néonatal généralisé par des tests d'analyse biologique », *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, 35 367-374 ; Comité Consultatif National d'Éthique (CCNE), « Avis 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) », ronéoté, p. 7.

¹³ Farrell P.M., (2004), "Cystic fibrosis newborn screening: shifting the key question from "should we screen" to "how should we screen?", *Pediatrics*, n°113, p. 1811-1813.

¹⁴ « Le dépistage néonatal systématique de la mucoviscidose en France : état des lieux et perspectives après 5 ans de fonctionnement », Rapport de la HAS, janvier 2009.

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 »¹⁵.

2. Les enjeux bioéthiques autour du DNM : génétique et prédiction

L'existence d'une controverse perpétuelle sur le DNM explique que la mucoviscidose ne soit pas comprise dans la liste des maladies dépistées à la naissance dans tous les pays. Bien qu'une étude récente conclut après avoir dressé le bilan des risques et bénéfices que ce dépistage est justifié¹⁶, notons que l'introduction de méthodes de biologie moléculaire dans une stratégie de dépistage néonatal n'est pas sans révéler un certain nombre d'enjeux bioéthiques. Le DNM, outil parmi d'autres de la génétique médicale, n'est pas un examen biologique commun et il exige dans sa définition, ses indications, comme dans l'analyse et la divulgation des résultats, des principes relevant des domaines du juridique et de l'éthique.

L'introduction de la biologie moléculaire dans le dépistage néonatal entraîne comme effet secondaire la découverte aléatoire de faux positifs et de faux négatifs¹⁷ ainsi que la mise en évidence de formes frontières¹⁸. En ce sens, les progrès scientifiques et techniques de la médecine et de la biologie créent des conditions de l'incertitude¹⁹.

2.1. La question des faux positifs et des faux négatifs : de l'identification du malade à l'identification du statut génétique

L'inconvénient de tous les dépistages est qu'ils instituent de nouveaux statuts : celui de faux positif, le dépistage alarme des parents alors que l'enfant ne s'avérera pas malade ; celui de faux négatif, le dépistage laisse de côté des nouveau-nés pourtant malades.

La finalité du dépistage est de repérer les nouveau-nés atteints de mucoviscidose : ce n'est pas un dépistage d'hétérozygotes²⁰. Or, inévitablement, on repère des nouveau-nés hétérozygotes porteurs sains qui ont tendance à élever leur TIR, mais pas de façon exhaustive. Depuis la généralisation du DNM et afin de limiter le nombre de faux positifs adressés dans les CRCM, le protocole a été modifié à trois reprises avec l'augmentation des seuils de TIR²¹. Le but de ces modifications successives étaient à la fois de désencombrer les entités CRCM et les équipes pour des tests superflus, mais surtout de réduire le nombre de familles convoquées et angoissées sans motif.

¹⁵ Voir CCNE, *In Avis 97, op. cit.*, page 10.

¹⁶ Grosse S.D., Boyle C.A., Botkin J.R., Comeau A.M., Kharrazi M., Rosenfeld M., *et al.*, (2004), "Newborn screening for cystic fibrosis: evaluation of benefits and risks and recommendations for state newborn screening programs", *MMWR Recomm Rep.*

¹⁷ Les faux négatifs sont des porteurs qui ont le plus souvent deux mutations (homozygotes), atteints de mucoviscidose (le test sudoral est négatif mais les personnes sont malades, les symptômes s'expriment plus tard) et qui n'ont pas bénéficié du dépistage. Les faux positifs, hétérozygotes, sont des porteurs sains (leur test est positif, une mutation ou bien aucune, mais aux expressions « frustrés », « intermédiaires », « mineures ») ; les personnes ne sont pas malades.

¹⁸ Le repérage des formes qualifiées de « frontières » (une mutation dite modérée « *mild variant* » dominante associée à une mutation classique, élévation de Trypsine, pas de Tst élevé, sans symptôme apparent mais symptôme différé), mais dont on ne sait pas ce que sera l'expression phénotypique, c'est-à-dire la nature, l'ampleur et le moment de la manifestation clinique de la maladie.

¹⁹ Fox R., (1988), *L'incertitude médicale*, Paris, L'Harmattan ; Fox R., 1999, « Medical uncertainty revisited », In Albrecht G., Fitzpatrick R., Scrimshaw S., eds, *The handbook of Social Studies in health and medicine*, London, Sage.

²⁰ Roussey M., *Réflexions à propos de l'avis n° 97, concernant : « Question éthique posée par la délivrance de l'information génétique néonatale à l'occasion du dépistage de maladies génétiques (exemple de la mucoviscidose et de la drépanocytose)*. Ronéoté. Document personnellement transmis par M. Roussey, p. 6 et 7.

²¹ C'est la mise en place du 3^{ème} protocole en novembre 2004 qui a permis de diminuer le nombre initialement élevé de faux positifs.

La problématique des faux positifs se résume ainsi : comment réguler les interrogations de parents qui viennent pour un test avec un nouveau-né qui n'est pas malade ? Est-il indiqué de révéler aux parents le statut hétérozygote conféré à leur nouveau-né et avec quel retentissement ? A la première question, il se dégage que le stress n'est pas apparent. A la seconde question, le problème éthique est plus complexe. Il s'agit des hétérozygotes porteurs sains mais susceptibles de transmettre cette mutation à leur descendance (la recherche de mutations génétiques détecte en effet un grand nombre de porteurs d'une seule mutation). L'avis du CCNE recommande que la révélation systématique du statut hétérozygote pour la mucoviscidose d'un nouveau-né ne soit pas encouragée compte tenu de l'absence d'intérêt direct pour l'enfant²² et de son enfermement dans un statut génétique. Il ajoute que l'information délivrée avant le recueil du consentement devra préciser que le statut hétérozygote peut être dépisté, mais qu'il ne sera révélé qu'après une étape préalable d'information et de réflexion. Aussi préconise-t-il que les résultats soient stockés dans une biobanque, ce qui permettrait d'obtenir le consentement a posteriori de l'enfant devenu adulte. De même, le rapport de la HAS « recommande d'évaluer à long terme l'intérêt pour le nouveau-né concerné de l'identification précoce du statut d'hétérozygote sain pour la mucoviscidose »²³.

Toutefois, sachant que ces enfants hétérozygotes et leurs parents sont convoqués pour un test de la sueur, il est difficile de ne pas révéler cette information dès la naissance. De même, les parents d'enfants considérés comme hétérozygotes sont en droit de s'interroger sur leur propre hétérozygotie, notamment dans le cas où ils auraient l'intention d'avoir des enfants. Enfin, « en pratique, l'information du statut génétique de l'enfant n'appartient pas au médecin et si on applique les lois de bioéthique, le médecin prescripteur est obligé de donner le résultat. »²⁴ Si les parents signent bien au préalable un consentement écrit au dos du carton de prélèvement autorisant la recherche des principales mutations du gène de la mucoviscidose en cas de dosage élevé de TIR, en théorie après avoir lu les documents explicatifs de l'AFDPHE, et ceci en application des lois de bioéthique, il reste que la décision du médecin d'informer le statut d'hétérozygotie du nouveau-né à la famille est exigeante. Avec la judiciarisation qui tend à se généraliser, il est acquis que si le statut d'hétérozygotie de l'enfant n'est pas révélé aux parents et que ceux-ci donnent naissance après à un enfant malade avec un risque avéré, le risque que ces parents engagent une action en justice envers le médecin qui détenait l'information est important et ce serait la responsabilité individuelle du médecin qui serait mis en cause.

La question des faux positifs fait écho à une inégalité de traitement entre des nouveau-nés hétérozygotes dépistés parce qu'ils ont une TIR élevée et des enfants hétérozygotes non dépistés parce que leur TIR reste en dessous du seuil. « 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 »²⁵. Sur ce point, l'éditorial d'une revue académique²⁶ met en avant « la conséquence pratique » de ce DNM, à savoir « la multiplication des besoins en conseil génétique pour les parents et de la recherche des mutations concernées dans les familles ainsi identifiées. » Or, le conseil génétique fait remonter l'interrogation éthique le plus en amont dans l'enchaînement des actes

²² Avis n° 97 du CCNE, p. 16.

²³ Rapport de la HAS, *op. cit.*, p. 137.

²⁴ Roussey M., *op. cit.*, p. 4.

²⁵ Avis n°97 du CCNE, p. 6.

²⁶ Sarles J., Dagorn J.-C., (2006), « Dépistage néonatal de la mucoviscidose », *Pathologie Biologie*, Vol. 54, n°5, p. 263-265.

et des moments critiques de la vie, du néonatal au prénatal et le mot est lâché, à l'eugénisme. En effet, les futurs parents peuvent disposer d'un diagnostic prénatal permettant désormais de savoir si le fœtus est atteint ou non. L'exercice de la délivrance d'informations génétiques et cliniques à l'occasion du DNM pousse ainsi les professionnels à déborder le cadre strict de la technicité du diagnostic et de l'interprétation de résultats, de leur restitution aux familles.

2.2. La question des formes frontières : la mise en question d'une médecine prédictive

Une autre sérieuse difficulté se caractérise par la mise en évidence de formes dites « frontières », « frustrées », « atypiques » ou « équivoques », autrement dit de formes parfois très modérées de la maladie, parfois plus importantes. Les résultats du DNM sont positifs, toutefois le test de la sueur, intermédiaire, ne permet pas d'affirmer le diagnostic, les sujets sont porteurs de mutations dont les conséquences cliniques sont mal définies. Pour ces nouveau-nés, dont l'expression phénotypique des formes est le plus souvent atténuée, reste la question ouverte de l'annonce médicale, du conseil génétique familial, du suivi médical et soignant. En filigrane, c'est la définition même de la pathologie qui fait souci.

La définition de la mucoviscidose pose des problèmes dans certains cas d'autant qu'elle a été modifiée à l'occasion de la mise en place du dépistage néonatal²⁷. Il en résulte parfois une surmédicalisation, un risque de carcan, un interventionnisme aigu. L'attribution d'un statut génétique et/ou l'assignation dans une catégorisation conduit à une offre de prise en charge qui peut-être pesante et handicapante ; auquel cas il convient de la mesurer avec finesse. *« C'est des situations où l'on a beaucoup de doutes, et d'inquiétude, parce que... Enfin de doutes sur ce que l'on doit faire parce qu'engager dans un suivi de mucoviscidose standard... qui est un suivi très lourd, une prise en charge très lourde... un individu qui peut-être ne sera pas malade, ou pratiquement pas malade, bien ce n'est pas dénué de conséquences »*. (Médecin). Le dépistage et le diagnostic de mucoviscidose chez de tels enfants pose un problème très débattu actuellement qui se présente sous deux aspects : de nosologie et de définition.

Le travail de nosologie consiste à préciser l'évolution de leur phénotype avec le temps et à essayer de classer les formes cliniques en au moins deux catégories : "Mucoviscidose" et "CFTR Related Disorders", afin de proposer un protocole de suivi adapté. La plupart des cas rapportés, après plusieurs années de suivi, fait état d'un état clinique normal ou de signes très modérés. Seul le temps permettra de constater la survenue tardive de symptômes pouvant être imputés à un dysfonctionnement du CFTR. Cette question nosologique est difficile car elle conduit à classer en catégories arbitraires une variable continue des situations cliniques qui vont, en fonction du taux de protéine CFTR fonctionnelle (et d'autres facteurs génétiques

²⁷ Avant l'ère du dépistage, le diagnostic était posé lorsque se trouvaient associés un élément ou symptôme évocateur de mucoviscidose et un test de la sueur positif (chlore sudoral supérieur ou égal à 60 mmol/L). Dans le contexte du dépistage, le diagnostic de mucoviscidose est considéré comme pouvant être posé si sont associés une élévation du Trypsinogène Immuno-Réactif (TIR) au dessus du seuil et la présence de deux mutations du gène CFTR ou un test de la sueur positif avec chlore sudoral supérieur ou égal à 60 mmol/L. Il est donc possible (et pas rare) avec cette nouvelle définition d'avoir des enfants diagnostiqués comme mucoviscidose alors qu'ils ont un test de la sueur normal et aucun symptôme clinique évocateur de mucoviscidose lors de l'examen initial. C'est le cas d'enfants dépistés sur la base d'un TIR positif et d'un génotype 508delF/R117H (7% des dépistés) qui ont un test de la sueur rarement positif, le plus souvent intermédiaire et parfois (mais non rarement) totalement normal. Les changements de seuil de TIR et de l'organigramme n'ont pas augmenté significativement le nombre de faux négatifs. Selon les professionnels rencontrés, ils savaient dès le début du programme qu'« il pouvait exister des faux négatifs », même en couplant « TIR et étude du gène », et les seuils de TIR ont été choisis pour avoir un pourcentage inférieur à 5 %. Il est donc capital de connaître ces faux négatifs afin d'évaluer correctement la pertinence du programme de DNM. Les patients atteints de mucoviscidose diagnostiqués sur symptômes cliniques en dehors du DNM sont repérés par un questionnaire annuel adressé par l'AFDPHE à tous les CRCM. Les professionnels ne savent pas précisément les causes de cette présence d'un taux de faux négatifs : erreurs techniques, non dépassement du seuil.

associés ou environnementaux), de la normalité à une pathologie sévère. Le dépistage de tels individus est en fait un effet secondaire indésirable du dépistage. La maladie ne se révélant que plusieurs années plus tard, il n'est pas évident qu'il faille pour les professionnels en faire l'annonce de diagnostic dès la naissance.

Le second motif est relatif à la terminologie en usage. Les professionnels de la spécialité ne sont pas d'accord entre eux sur ce qu'il convient d'inclure ou non dans le mot mucoviscidose et ses dérivés. Leur rhétorique témoigne des hésitations langagières à propos des « formes » : « frontières », « modérées », « atténuées », « allégées », « frustrées », « intermédiaires », « équivoques », « atypiques ». Certains mobilisent des couples d'oppositions tel que : « mutations sévères vs mutations légères » reprenant "*severe mutation and light mutation*" propre à la discipline génétique. La raison de la performance²⁸ de ce langage est à la fois de classer par rapport à la « mucoviscidose classique » ce qui suppose en l'énonçant que l'on sait par convention ce que définit le « classique » – tout en conservant les précautions des guillemets, comme si le régime de connaissances acquises n'était pas vraiment stabilisé. Ces spécialistes ont des intérêts différents et tout un chacun lutte pour proposer et si possible imposer une terminologie (*CFTR Related Disorders* a été proposé pour remplacer le terme de "*forme frontière*") plutôt qu'une autre. Derrière ces conflits, il est question de propriétés cliniques, de différences, et d'indéterminations. Pour la médecine praticienne, la question critique est relative aux enchaînements qui structurent les échanges entre les équipes, les enfants et les familles ; et aux enjeux forts qui sous-tendent la prise en charge incluant l'annonce médicale, le suivi, le conseil génétique familial et des coûts.

La distinction préventif/prédictif surgit au tournant de ces innovations technologiques et des avancées de la biologie moléculaire²⁹. Les formes dites frontières marquent l'entrée dans une médecine prédictive³⁰, dite aussi « médecine probabiliste », sans que l'on connaisse l'évolution de ces formes, le mode de prise en charge idéal et le type de conseil génétique à proposer. On ne sait pas s'il est licite d'en faire le diagnostic puisqu'on n'est pas certain que le nouveau-né repéré développera ultérieurement la maladie compte-tenu d'une absence de corrélation formelle génotype-phénotype. Les prédictions deviennent alors source d'angoisse, sans bénéfice évident pour le malade potentiel, surtout s'il s'agit d'un fœtus dont les parents peuvent préférer éviter la naissance. Le DNM génère ainsi des malades potentiels qui s'ignorent : la biologie et la médecine définissent la maladie plus que l'expérience vécue du sujet.

Conclusions

La controverse éthique sur le DNM se présente sous un double visage : d'abord, le dépistage, en tant que technologie et outil des politiques publiques, a profondément transformé les rapports entre la médecine et les familles car elle touche aux sphères les plus intimes des personnes et est donc susceptible de raviver des inquiétudes ; ensuite, en ouvrant

²⁸ La notion de « performativité », empruntée à la pragmatique du langage, met en évidence le fait que les sciences en général, sociales en particulier, dans le cas examiné ici, ne se limitent pas à représenter le monde : elles le réalisent, le provoquent, le constituent aussi, du moins dans une certaine mesure et sous certaines conditions. Voir Muniesa F., Callon, M., 2009, « La performativité des sciences économiques », in STEINER P., VATIN F. (ed.), *Traité de sociologie économique*, Paris, PUF,

²⁹ Voir Dausset J., (1985/86), « Qu'est ce que la médecine prédictive ? », *Les Cahiers du MURS*, n°4 ; Aymé S. (coord.), (2001), « Médecine prédictive : mythe et réalité », *Adsp*, n° 34.

³⁰ Définition : c'est le dépistage chez un sujet sain en apparence, susceptible de développer une affection. Elle prédit un état pathologique avec probabilité, selon le caractère génétique dominant, récessif ou multifactoriel, alors qu'il existe peu ou pas de mesures curatives ou préventives. Voir Dausset J., (1985/86), *op. cit.*

le champ des possibles par ses constants perfectionnements, il a aussi occasionné de nouvelles incertitudes.

En revanche, au fil de ces analyses, il est aisé de constater la force des préoccupations des acteurs pour ce qui touche de très près aux effets collatéraux du dépistage, à savoir le dépistage des nouveau-nés hétérozygotes et des formes frontières de la maladie. Or, il s'avère que les formes équivoques débordent ces formes reconnues : elles interrogent l'exercice clinique dans toutes ses dimensions : la classification diagnostique, la suite pronostique de cette cohorte de nouveau-nés malades détectés, comme le suivi et l'approche thérapeutique ainsi qu'un conseil génétique familial plus ordonnés, plus adéquats. Aux limites des professionnels en face de ces situations difficiles correspondent les limites des consensus existants sur ces malades et par voie de conséquence, les limites sur les attitudes et discours des soignants tout au long du processus d'annonce et de prise en charge.

Deux leçons se dégagent de ce parcours. En premier lieu, cette technologie se présente comme une construction sociale, c'est-à-dire comme le résultat d'un travail incessant de configuration entre les registres du scientifique, du technique, du politique et de l'éthique, lequel travail s'arrime aux interactions des acteurs ne relevant pas uniquement de l'arène biomédicale. Celles-ci se sont effectivement déployées dans ces arènes à la confluence du monde de l'expérimentation et des équipes de soin, par le truchement des médias et des temps de rencontre professionnelles où circulent les professionnels et les associations de malades. En ce sens, elles constituent « un enrichissement de la démocratie »³¹ impliquant un constant réaligement des avancées de laboratoire et des pratiques cliniques, autour des entités biomédicales, des professionnels et des malades.

En second lieu, les enjeux bioéthiques sont étroitement associés aux dynamiques qui engendrent, ravivent ou encore modifient les controverses. Et cela est d'autant plus frappant dans le cas de la mucoviscidose, qu'il s'agit d'une pathologie grave, chronique, et qui enveloppe le sujet malade et sa famille une vie durant. Des disputes sur les définitions et les catégorisations de la maladie aux embarras occasionnés par les formes frontières, en passant par le questionnement du diagnostic prénatal au regard du dépistage néonatal, il ne fait aucun doute que l'ampleur prise par le dépistage de masse, ses effets secondaires prévus mais surtout imprévus, sont considérables. Davantage encore, au vu de l'ensemble des effets induits par le DNM, une question cardinale reste posée : l'objectif du DNM est-il de permettre un meilleur accès au soin, une meilleure prise en charge du malade ou bien est-il d'éradiquer la maladie ?

³¹ Callon, Lascoumes et Barthe, p. 49.