

## Reproduction et médecine prédictive

---

Marie-Hélène CAZES, Gil BELLIS, Alain PARANT

Institut national d'études démographiques (Ined), Paris

Dans le contexte actuel de basse, sinon très basse fécondité, de l'enfant considéré de plus en plus comme « enfant roi » et de progrès considérables dans la connaissance du génome humain et des technologies médicales, tous les éléments semblent réunis pour que la naissance d'enfants malades porteurs d'anomalies génétiques ou d'enfants anormaux victimes d'anomalies chromosomiques ou de problèmes congénitaux, pose de plus en plus question aux parents potentiels comme aux sociétés.

On parvient à mieux traiter ou au moins à prendre en charge les personnes atteintes de certaines maladies graves, dont l'espérance de vie à la naissance, il y a encore 40 ans, ne dépassait pas une dizaine d'années, mais se situe aujourd'hui autour de 30-40 ans.

Parmi ces maladies figurent, par exemple, la mucoviscidose et les hémoglobinopathies héréditaires, un vaste groupe de maladies autosomales récessives<sup>110</sup>, caractérisées par une atteinte de l'hémoglobine provoquant de graves anémies, qui incluent les thalassémies et la drépanocytose (ou anémie falciforme). Ces hémoglobinopathies représentent les pathologies génétiques les plus fréquentes. On estime qu'environ 250 millions de personnes en sont atteintes à travers le monde et qu'environ 300 000 patients homozygotes<sup>111</sup> naissent chaque année. Leur incidence est particulièrement élevée dans les populations du pourtour du Bassin méditerranéen, au Moyen-Orient, en Inde, en Asie de l'Est et en Afrique tropicale. Mais le traitement de ces maladies, très lourd, très contraignant et douloureux pour les malades, s'avère également très coûteux.

À côté de cela, les progrès réalisés en matière de dépistage et de diagnostic prénatal permettent, au moins sur le principe, de repérer les enfants atteints dès leur naissance (dépistage néonatal), voire d'éviter la naissance ultérieure de frères ou sœurs gravement atteints, en procédant à des interruptions médicales de grossesses (IMG) lorsque le fœtus a été identifié comme malade, suite à la réalisation d'un diagnostic prénatal.

Des programmes de ce type se sont développés dans plusieurs populations locales du pourtour méditerranéen caractérisées par des taux élevés de thalassémies (Grèce, Chypre, Turquie, Sardaigne...).

---

<sup>110</sup> Les gènes, chez les individus, sont toujours associés par paires, sur les chromosomes, du fait de la reproduction sexuée. Les maladies *autosomales* impliquent que la (ou les) mutation(s) responsable(s) de la maladie soi(en)t portée(s) sur l'une des 22 paires de chromosomes « autosomes », semblables pour les deux sexes chez l'Homme. Les maladies *récessives* nécessitent deux mutations du même gène, présentes sur chacune des paires de chromosome, pour que la maladie se manifeste ; elles sont donc transmises par chacun des deux parents.

<sup>111</sup> Dans le contexte de maladies récessives, les homozygotes sont les individus atteints par la maladie, qui possèdent la même mutation, responsable de la maladie, en deux exemplaires, l'un présent sur le chromosome d'origine paternelle, l'autre présent sur le chromosome d'origine maternelle.

Nous exposerons ici en détail, dans une première partie, ces expériences, dont la mise en œuvre remonte – pour la Sardaigne, par exemple – à plus de vingt ans.

À partir de ces expériences, nous nous interrogerons ensuite sur les prolongements que peuvent offrir – ou pourraient offrir – les technologies médicales de diagnostic prénatal. De tels programmes pourraient-ils s'appliquer et s'étendre dans l'avenir à d'autres maladies ? Jusqu'où peut-on aller dans l'évitement de naissances d'enfants affectés par une maladie grave ? Avec quelles conséquences économiques ? Quelles questions éthiques soulèvent (pourraient soulever) de tels programmes ? Quelles conséquences en résulterait-il en termes de patrimoine génétique des populations ?

Nous tenterons enfin d'analyser les limites posées par ces programmes de dépistage et conclurons par une synthèse de ces réflexions.

## **1. Diagnostic prénatal et dépistage des hémoglobinopathies :**

### **le cas des programmes mis en œuvre sur le pourtour méditerranéen**

Les hémoglobinopathies héréditaires regroupent tout un ensemble de maladies du sang : d'une part, les thalassémies ; d'autre part, l'anémie falciforme.

Les thalassémies représentent toutes les maladies caractérisées par une production réduite ou même nulle de l'une des deux chaînes globines qui composent le tétramère de l'hémoglobine (celui-ci étant formé, chez l'adulte, de 4 chaînes polypeptidiques : 2 chaînes  $\alpha$  et 2 chaînes  $\beta$  reliées à un atome de fer central). La réduction, voire l'absence de la production de l'une des chaînes globines (plus généralement la chaîne  $\beta$ ) crée un déséquilibre entre les chaînes, manifesté par un excès de chaînes non assemblées. Cela entraîne une détérioration de la membrane et une destruction prématurée des précurseurs des cellules sanguines. Selon le type de chaîne impliqué, on distingue des thalassémies de type  $\alpha$ ,  $\beta$  ou  $\delta$ . À ce jour, on a répertorié plus de 200 types de  $\beta$ -thalassémies.

L'anémie falciforme (appelée aussi drépanocytose) résulte, quant à elle, le plus couramment de l'homozygotie pour une hémoglobine anormale, dite S, qui est liée à une mutation sur le gène  $\beta$ . C'est la plus fréquente des maladies génétiques.

Ces maladies, toutes graves et invalidantes, provoquent des anémies sévères qui conduisent à une mort précoce si elles ne sont pas traitées.

On distingue, dans les  $\beta$ -thalassémies, trois états cliniques différents : celui de porteur sain (hétérozygote  $\beta$ -thalassémique), de thalassémie intermédiaire et de thalassémie majeure. Les troisièmes nommées nécessitent des transfusions de sang régulières associées à des prises de chélateur du fer et à la splénectomie (ablation de la rate). Un nombre limité d'entre elles peuvent bénéficier d'une greffe de moelle osseuse. L'espérance de vie des malades à la naissance ne dépassait pas une dizaine d'années dans les années 1960 ; elle atteint actuellement trente à cinquante ans, grâce à l'amélioration des soins qui restent cependant très lourds et très contraignants.

La pathologie moléculaire de ces  $\beta$ -thalassémies et les relations mutation-phénotype<sup>112</sup> sont actuellement en grande partie élucidées, même s'il existe une grande hétérogénéité clinique à l'intérieur de ces groupes.

La connaissance de ces maladies a permis le dépistage des porteurs<sup>113</sup> et l'introduction d'un diagnostic prénatal dans un certain nombre de populations méditerranéennes atteintes par ces maladies<sup>114</sup>. En effet, malgré la forte hétérogénéité moléculaire, dans chaque population à risque, les mutations prévalentes responsables de ces maladies sont en nombre limité. Généralement, 8 à 10 mutations rendent compte des lésions moléculaires sur les chromosomes, dans les populations méditerranéennes et asiatiques. Cependant, l'identification des porteurs sains, des phénotypes modérés ou même de  $\beta$ -thalassémies totalement silencieuses est toujours à approfondir et reste délicate car il peut exister des gènes modificateurs qui interviennent et altèrent le tableau clinique classique.

### 1.1. La mise en œuvre des programmes : l'information et l'éducation

Depuis les années 1970, des programmes de dépistage effectués chez des adultes parvenant à l'âge de la reproduction, ont été introduits dans les régions méditerranéennes incluant la Sardaigne, l'Italie continentale, la Sicile, la Grèce, la Turquie et Chypre (Angastiniotis et al., 1995, Cao et al., 1998, Cao et al., 2002, Loukopoulos, 1996, Tosun et al., 2006).

Ces programmes ont associé le dépistage à la mise en place d'un conseil génétique et d'un diagnostic prénatal. Ils s'adressaient soit aux couples ayant eu précédemment des enfants atteints (diagnostic rétrospectif), soit à des couples sans enfant (diagnostic prospectif).

Ils se sont accompagnés de campagnes intensives d'information et d'éducation sans lesquelles ces projets n'auraient pu aboutir, l'éducation ayant été essentiellement menée par l'intermédiaire des médias, journaux locaux, radio, télévision et magazines. Lors de la mise en place du programme, en Sardaigne par exemple, des conférences étaient organisées pour le grand public sur des sites industriels ou commerciaux. Les médecins de famille, obstétriciens, pédiatres, sages-femmes et infirmières ont tous été formés dans ce nouveau champ de la génétique préventive.

Des brochures d'information étaient présentées dans les bureaux des mariages en mairie, chez les médecins généralistes et les obstétriciens, ou dans les dispensaires. Ces brochures mettaient en avant le fait que l'état de porteur sain de  $\beta$ -thalassémie peut être

---

<sup>112</sup> Le phénotype désigne, de façon générale, l'ensemble des caractères morphologiques et physiologiques observables chez un individu. Dans le contexte des thalassémies, il désigne plus particulièrement l'ensemble des symptômes manifestés par l'individu.

<sup>113</sup> Individus porteurs d'une seule mutation, présente sur l'un des deux chromosomes d'origine paternelle ou maternelle et qui ne manifestent donc pas la maladie. On les qualifie souvent de « porteurs sains ».

<sup>114</sup> Le *dépistage*, défini comme la recherche, dans une population, de personnes possédant certains génotypes associés à une maladie qui se transmet aux descendants, porte sur tout ou partie d'une population en utilisant des méthodes non invasives. Le *diagnostic prénatal*, quant à lui, concerne les couples à risque (environ 5 % des grossesses en population générale) et s'appuie sur des techniques pouvant être invasives (risque d'environ 1 % de mortalité du fœtus).

aisément identifié avec une méthode de dépistage appropriée. Elles spécifiaient quelles personnes pouvaient bénéficier de ce test de dépistage, où il leur fallait se rendre et comment s'y prendre. Elles précisait que les hétérozygotes (porteurs sains) n'étaient pas désavantagés. Décrivant l'histoire naturelle de l'état de santé des homozygotes (les personnes atteintes), elles insistaient sur le fait que la maladie était sévère et nécessitait un programme continu de transfusions sanguines, combiné à une thérapie de la chélation du fer pour permettre la survie, la guérison n'étant possible que pour une proportion limitée d'homozygotes, grâce à la greffe de moelle osseuse lorsqu'il existe un frère ou une sœur disposant d'un groupe HLA (système génétique de compatibilité immunitaire) identique. Ces brochures précisait que l'état d'homozygote pouvait être prévenu sans danger, grâce à l'identification préalable des couples parentaux « à risque », lorsque chaque membre du couple est porteur. Ces parents avaient alors plusieurs options possibles, incluant notamment le diagnostic de leur fœtus avec la possibilité d'éviter de donner naissance à des enfants atteints en pratiquant une interruption médicale de grossesse (IMG).

Les associations de parents ont généralement eu une influence certaine en augmentant le soutien financier à la campagne d'éducation et en offrant une aide psychologique aux patients et aux familles. De plus, à Chypre notamment, l'Église catholique orthodoxe a apporté une contribution substantielle en demandant aux candidats au mariage de produire un certificat établissant que le test de porteur de la thalassémie avait été fait.

Des cassettes vidéo ont été diffusées dans les écoles secondaires pour former les enseignants sur les anémies héréditaires, en particulier les thalassémies. Depuis l'année 2000, cette formation éducative a été suivie par la proposition aux élèves de procéder à un test de « porteur », pratiqué en fin de cycle du secondaire. Cette procédure a indirectement conduit à accroître la conscience de la  $\beta$ -thalassémie chez les parents des enfants testés.

Depuis 1980, la campagne éducative a évolué. La seule activité éducative qui demeure est l'enseignement au sujet de la  $\beta$ -thalassémie dans les écoles secondaires et l'introduction des  $\beta$ -thalassémies en tant que sujet de cours pour les médecins, infirmier(e)s et obstétriciens.

À la suite d'une enquête d'évaluation du programme d'information menée en Sardaigne, on a pu constater qu'en début de programme, la majeure partie des couples étaient informés par l'intermédiaire des médias (44 %), des praticiens généralistes (33 %) et des obstétriciens (23 %). Cette tendance a changé dans les années 2000, puisque actuellement, l'information est donnée essentiellement par les médecins et atteint plus de 70 % de la population.

## **1.2. La population cible des programmes**

En règle générale, la population ciblée pour le dépistage dans ces programmes était celle des couples au moment du mariage, de la préconception ou lors de la première grossesse. Néanmoins, de nos jours encore, un nombre limité de couples demandent à être testés alors qu'ils attendent déjà un enfant, ce qui peut engendrer une anxiété importante.

À Chypre et en Sardaigne, le nombre de jeunes gens non mariés demandant à se faire dépister est en constante augmentation, reflet d'une prise de conscience accrue de la maladie et de la méthodologie préventive associée. Ce dépistage des hétérozygotes (porteurs sains) est

mené sur la base du volontariat. Celui des adolescents et des écoliers a été récemment introduit dans les deux pays. Un effort est fait pour informer le patient sur la signification de l'état de porteur et sur l'effet potentiel négatif associé à sa détection.

### **1.3. Le conseil génétique**

Le conseil génétique se concrétise sous la forme d'une consultation spécialisée non directive, généralement fondée sur un entretien en privé avec l'individu ou le couple. Elle vise à donner les informations de base pour permettre aux personnes de se déterminer sur un choix reproductif. Celui-ci inclut le contrôle des naissances, le choix du conjoint, l'adoption, le test du fœtus ou la sélection artificielle avec donneur. Un accent particulier est mis sur le détail de l'analyse fœtale, c'est-à-dire le procédé du prélèvement, les risques pour le fœtus, les échecs et les erreurs de diagnostic. Une brochure explicative est habituellement fournie, accompagnée d'une explication de l'histoire naturelle prévisible de la maladie fondée sur le génotype aux locus  $\alpha$ ,  $\beta$  ou  $\delta$ .

Dans les familles de Sardaigne ayant déjà eu des enfants non malades ou hétérozygotes, on propose et on procède éventuellement à un typage HLA de l'ADN du fœtus pour savoir si un frère ou une sœur aurait des allèles du système HLA identiques et serait donc donneur potentiel de moelle osseuse, la greffe de celle-ci pouvant constituer, pour les parents, une solution médicale alternative à l'IMG en cas de fœtus atteint.

Pour finir, dans l'entretien conseil, les porteurs sont informés sur les risques pesant sur leurs apparentés et on leur recommande de leur en parler et de les informer afin que ces derniers puissent éventuellement, eux aussi, procéder à un test. En Sardaigne, la plupart des apparentés ont opté pour le test.

### **1.4. Le diagnostic prénatal (DPN)**

Dans les années 1970, le diagnostic prénatal pour les  $\beta$ -thalassémies était déjà mis en œuvre avec succès. On prélevait alors du sang fœtal pour analyser la synthèse de la chaîne globine. Puis, grâce à la caractérisation moléculaire des  $\beta$ -thalassémies, à l'introduction de l'analyse des villosités choriales ainsi qu'au développement des méthodes d'amplification de l'ADN, il est devenu possible de tester le génotype du fœtus (détection directe des mutations) par une analyse du trophoblaste fœtal dans le courant du premier trimestre de grossesse. La dernière technique mise en œuvre depuis 1986 – prélèvement des villosités choriales transabdominales – se révèle la plus sûre et la plus fiable. Ses avantages sont la simplicité, la rapidité, une meilleure acceptation par les patients et un risque plus faible d'infection et d'hémorragie. Elle peut de plus intervenir à toute période de la gestation.

L'intérêt du diagnostic prénatal s'est ainsi fortement accru depuis que le diagnostic au cours du premier trimestre est devenu disponible. Mais la perspective de l'interruption médicale de grossesse qui peut lui être associée, engendre souvent un traumatisme pour les parents, notamment pour la mère, et pose des questions d'ordre éthique à de nombreuses cultures et religions.

### **1.5. Le diagnostic préimplantatoire (DPI)**

Du fait du traumatisme physique et psychologique engendré par une interruption médicale de grossesse, un certain nombre de couples fertiles peuvent avoir recours à la technique du diagnostic préimplantatoire (DPI), malgré la difficulté d'obtenir une grossesse par cette méthode (taux de réussite de l'ordre de 20 à 30 % seulement).

Le DPI consiste à rechercher l'anomalie génétique (ici, la  $\beta$ -thalassémie) sur des embryons obtenus par fécondation *in vitro*. Les embryons non porteurs de l'anomalie sont transférés dans l'utérus et les embryons atteints sont détruits. Le DPI n'exclut, pas au cours de la grossesse, les tests de dépistage usuels et donc, le recours à une IMG en cas d'apparition d'un handicap.

S'agissant de la Sardaigne, on relate l'expérience de 23 couples inclus dans un programme de DPI avec un total de 42 cycles expérimentés. Parmi ces couples, 12 présentaient des problèmes de fertilité, tandis que les 11 autres étaient fertiles. Sur les 42 cycles, 31 transferts d'embryons ont été menés (18 transferts provenant des patients infertiles ont abouti à 2 grossesses biochimiques ; 13 provenant des patients fertiles ont abouti à 4 grossesses cliniques) (Monni *et al.*, 2004).

### **1.6. L'efficacité des programmes de prévention**

Les programmes décrits ci-dessus se sont déroulés avec succès puisque la grande majorité des populations à risque a amélioré sa connaissance des  $\beta$ -thalassémies et pratiqué la prévention sans aucun effet négatif substantiel. Suivant en cela le conseil – suggéré mais non directif – qui lui avait été donné, elle a opté en faveur du diagnostic prénatal. Il s'en est suivi un déclin substantiel du taux de natalité avec thalassémies majeures.

En Sardaigne, par exemple, le bilan du programme en 1988 montrait que le dépistage des hétérozygotes avait concerné 11 % de la population totale et que sur les 664 fœtus homozygotes  $\beta$ -thalassémiques conçus pendant la période 1977-1988, 91,5 % avaient été diagnostiqués en prénatal et les grossesses interrompues. L'adhésion des couples à cette stratégie de dépistage a donc été très forte, mais le prix payé s'est exprimé en termes de perte de fœtus sains (4,2 %).

De 1977 à 2003, sur 6 566 diagnostics prénataux réalisés, 1 649 ont révélé des fœtus atteints et, parmi ces derniers, 1 628 ont été suivis d'une IMG (Monni *et al.*, 2004). L'acceptation de cette procédure augmente régulièrement, atteignant actuellement 99,3 %, et elle est fortement dépendante de la précocité du diagnostic mené au cours de la grossesse.

En quinze ans, la prévalence de la thalassémie (c'est-à-dire le nombre de personnes atteintes dans la population) a diminué de 90 %. En 2002, l'incidence à la naissance (c'est-à-dire le nombre annuel de nouveaux cas) de thalassémie majeure avait diminué de 40 à 2,5 pour 10 000 naissances vivantes (soit une baisse de près de 94 %), avec une prévention efficace de la grande majorité des cas qui se seraient, sinon, traduits par une naissance (Cao, *et al.*, 1998 ; Dommergues *et al.*, 2004). Les raisons les plus fréquentes du nombre limité de

naissances qui restent encore affectées par la thalassémie majeure dans ces régions s'explique par l'absence d'information, l'erreur de diagnostic, la fausse paternité ou par des attitudes de refus envers le diagnostic prénatal ou l'interruption de grossesse.

En revanche, le succès de ces programmes tient à plusieurs facteurs : une très bonne campagne d'information et d'éducation ; une distribution de la population en petits villages de 2 000 à 3 000 habitants ; un dépistage étendu aux apparentés des porteurs et des patients ; une prise en charge financière totale du programme (aucun frais pour les habitants) ; la mise à disposition d'équipements appropriés à la demande ; la présence d'une équipe très motivée.

## **2. Les prolongements possibles des programmes de dépistage**

### **2.1. La diversité des programmes**

Dans certains pays, comme au Canada (à Montréal) et aux îles Maldives, on étend la proposition de dépistage de la thalassémie à toutes les personnes célibataires. À Chypre ainsi qu'en République islamique d'Iran, c'est le dépistage prénuptial qui est institué en politique nationale, alors que la Grèce et l'Italie mettent l'accent sur le dépistage avant procréation (OMS, 2006). Ces approches doivent être appliquées conformément aux trois principes fondamentaux de la génétique médicale : autonomie de l'individu ou du couple ; droit à une information adéquate et complète ; respect le plus strict du secret médical.

Les techniques du diagnostic prénatal ne sont pas encore facilement transférables aux pays en développement. Malgré le fardeau particulièrement lourd des anomalies génétiques dans ces pays, la mise en œuvre de ces interventions pourrait être entravée par leur coût et le manque d'équipement et de personnel qualifié dans les milieux défavorisés (Oladapo, 2006). Le milieu culturel et les croyances populaires jouent également un rôle primordial dans l'acceptation de ces programmes.

Les programmes que nous avons exposés ici se sont adressés à de petites populations locales, caractérisées par de fortes prévalences de thalassémies, maladies graves – les plus fréquentes dans le cadre des maladies rares – qui constituent un important problème de santé publique et dont les conséquences économiques sont patentes. Dans ce cas, un consensus semble s'être dégagé en faveur de l'interruption médicale de grossesse, malgré la souffrance et le traumatisme qu'elle génère chez les parents et, plus particulièrement, chez la mère, et malgré les problèmes de conscience qui diffèrent selon la culture, la religion, les valeurs personnelles.

Ce genre de programmes sera appelé à se multiplier, au moins dans les pays développés, grâce aux progrès de la génétique, à l'amélioration des techniques et à la baisse éventuelle de leur coût. L'analyse des microchips (ou puces à ADN) permettra de développer des procédures de détection directe des mutations à une autre échelle et les techniques de prélèvement et d'analyse de l'ADN fœtal seront simplifiées et automatisées.

Dès lors, on peut imaginer que plusieurs autres maladies communes de nos populations, telles que la maladie de Wilson ou la polyendocrinopathie auto-immune de type 1, puissent être incluses dans des processus de dépistage des porteurs.

Le cas de la mucoviscidose en France est, à ce titre, exemplaire et va dans ce sens. Cette maladie génétique de l'enfance, la plus fréquente dans l'Hexagone, fait l'objet d'un dépistage néonatal national depuis 2003 afin de permettre une prise en charge précoce des nouveau-nés, une amélioration de la qualité et de la durée de vie des enfants atteints. Les familles à risque sont ainsi repérées dès la naissance du premier enfant atteint et peuvent procéder par la suite au diagnostic prénatal des grossesses ultérieures, éventuellement suivies d'interruptions de grossesse en cas de fœtus atteints.

La possibilité de détecter les parents porteurs (hétérozygotes, comme dans le cas des thalassémies) avant toute conception et d'éviter ainsi la naissance du premier enfant malade existe techniquement, mais ce dépistage en population générale n'est pas mené à cause de la très faible probabilité *a priori* d'être porteur et du coût économique que cela engendrerait à l'échelle nationale.

Avec les progrès théoriques liés à la connaissance génétique et les progrès pratiques liés à l'amélioration des techniques, on s'oriente vers une généralisation de ce genre de programmes. Dans ces conditions, de nombreuses questions viennent à l'esprit : jusqu'où peut-on aller dans ces processus de sélection ? Quelles en sont les implications ? Quels pourraient en être les avantages et les inconvénients ? Quels problèmes éthiques seront-ils soulevés ?

### **3. Les implications génétiques, économiques et sociales**

#### **3.1. Implications économiques et sociales**

Pour l'individu lui-même ou ses parents, il s'agit de limiter, sinon d'éviter, la souffrance associée à une grave maladie, la mobilisation affective, psychologique, économique (à l'échelle du ménage), professionnelle que sa venue au monde engendre, la perturbation ou le déséquilibre familial qui peuvent en découler.

On peut aussi noter que des familles, confrontées à une épreuve de ce type, déclarent parfois avoir connu, malgré les souffrances et les contraintes engendrées, des moments très forts dans leur vie, une intensité de vie, une richesse à côté de laquelle elles auraient pu passer sans cela.

Pour la collectivité, il s'agit de contenir, sinon d'éliminer, les coûts économiques associés à ces maladies quand elles nécessitent une prise en charge très lourde et de long terme, mais aussi quand, indirectement, elles empêchent l'un des parents ou des proches de s'intégrer pleinement sur le marché du travail et de participer activement à la vie économique du pays.

On ne saurait toutefois occulter le fait que ces programmes et ceux qui pourraient voir le jour demain ont, eux aussi, un coût. À titre d'exemple, le coût annuel du dépistage néonatal de la mucoviscidose, pratiqué en France depuis 2003, est évalué à 7 millions d'euros. Mais la généralisation d'un dépistage prénatal de cette maladie à toute la population française coûterait environ 100 millions d'euros. À titre de comparaison, sur la base d'un coût annuel de prise en charge d'un enfant égal à 23 000 €, les 5000 personnes actuellement malades de la mucoviscidose en France représentent une dépense totale de 115 millions d'euros (CCNE, 2004).



La question se pose également de savoir si ces programmes n'impliquent pas, à l'échelle de la communauté, une nouvelle forme d'eugénisme négatif qui cherche à diminuer et à raréfier les tares héréditaires.

### 3.2. Implications génétiques

Du point de vue génétique, les implications diffèrent selon le type de transmission, ou selon la maladie ou la mutation en jeu.

Dans le cas de *maladies récessives* graves, l'évitement des naissances d'enfants malades ne modifie pas l'évolution génétique « naturelle » lorsque ces enfants ne parviennent pas à l'âge de la reproduction, comme c'était le cas il y a encore quelques décennies. La sélection exercée par la communauté scientifique et médicale va alors dans le même sens que la sélection naturelle.

Ce qui change, c'est la prise en charge des premiers enfants atteints des familles, lorsqu'elles ne sont pas encore connues « à risque ». Ces enfants-là bénéficient d'une amélioration des traitements telle qu'ils parviennent (ou parviendront) à l'âge adulte et peuvent (pourront) envisager d'avoir des enfants. On peut penser que ces patients, devenus adultes, demanderont le test de dépistage pour leur conjoint et, en cas d'hétérozygotie de ce dernier, procéderont à un diagnostic prénatal sur leurs enfants à naître et à une éventuelle IMG. Les conséquences en termes d'augmentation de la fréquence du gène muté responsable seront très faibles. Et en admettant même que tous les « premiers patients » des familles à risque (qui sont en faibles effectifs) aient à leur tour des enfants, il faudrait des milliers de générations passées dans ce contexte pour que la fréquence du gène en jeu subisse une augmentation (Serre, 1997 ; Bellis, 1998).

Les *maladies liées à l'X* (dystrophie musculaire de Duchenne – DMD – ou de Becker, syndrome de l'X fragile) ont généralement des conséquences comparables en termes d'évolution des fréquences géniques. Ainsi, le conseil génétique associé au diagnostic prénatal de la DMD fait diminuer, dans une certaine mesure, la prévalence de la maladie mais l'incidence à la naissance reste la même ; seul le moment de la sélection est changé. Avant le diagnostic prénatal, la sélection naturelle se faisait autour de l'âge de 20 ans ; avec la sélection humaine (effectuée volontairement par l'homme), elle se fait avant même la naissance.

Dans le cas de *maladies dominantes* (exemple : dystrophie myotonique, hypercholestérolémie familiale...), liées à une seule copie d'un gène défectueux, la transmission se fait par un seul des parents et celui-ci a un risque sur deux, à chaque naissance, de transmettre la maladie. Celle-ci peut prendre des formes multiples, d'une expression clinique faible à une forme d'atteinte sévère. Le diagnostic prénatal, s'il est disponible, peut être mis en œuvre. Il permettra de dire si l'enfant est porteur de l'anomalie génétique, mais ne pourra pas donner une orientation sur l'expression de la maladie ni sur sa gravité à plus ou moins long terme. Or, décider d'avoir recours à un diagnostic prénatal (DPN) et accepter une interruption de grossesse sont des actes très traumatisants. Les problèmes éthiques soulevés peuvent être considérables : face à la diversité des conséquences de ces pathologies, à leur expression extrêmement variable, à leur début plus ou moins tardif, il est

difficile d'établir des généralités. Répondre à la demande ou proposer un DPN de maladie dominante pose questions, surtout lorsque la maladie ne survient qu'à l'âge adulte. En fait, ce sera surtout le vécu de la maladie dans une famille qui pourra légitimer de procéder à un DPN.

Il n'est guère envisageable, dans ces conditions, de voir surgir, à plus ou moins long terme, des programmes nationaux de dépistage et de DPN, comme dans le cas des maladies récessives.

Du point de vue théorique, un évitement systématique des naissances d'individus affectés d'atteintes génétiques à formes dominantes reviendrait à faire diminuer la fréquence du gène muté responsable. Ces mutations ayant déjà des fréquences faibles, la sélection humaine accentuerait le processus de sélection naturelle.

Dans le cas de *maladies polyfactorielles*, les enjeux techniques, économiques, éthiques sont encore plus complexes. Les rapports des bénéfices aux coûts (avantages/désavantages) aux plans économique et génétique, sont extrêmement complexes et difficilement maîtrisables. Et cependant, des maladies comme le diabète, l'hypertension, la schizophrénie pourraient bien être identifiées d'ici peu, au moins dans le cadre du diagnostic préimplantatoire.

Les débats engendrés par l'arrêt Perruche de la Cour de cassation du 17 novembre 2000 et ses prolongements juridiques successifs en disent long sur la complexité de ces questions. Cette décision judiciaire, en retenant la responsabilité d'un médecin qui n'avait pas décelé la rubéole de la mère enceinte, sous-entend que la naissance d'un enfant handicapé puisse constituer en elle-même un préjudice. Même si la volonté des juges a été d'indemniser l'enfant handicapé (et s'est trouvée par la suite réaffirmée dans des décisions récentes), une telle jurisprudence interroge et semble, à tout le moins, contestable au plan éthique.

## **4. Les questions et limites posées par la médecine prédictive**

### **4.1. Le programme français de dépistage néonatal des maladies génétiques**

En France, un dépistage néonatal systématique est actuellement pratiqué pour cinq maladies génétiques : la phénylcétonurie, l'hypothyroïdie congénitale, l'hyperplasie congénitale des surrénales, la drépanocytose, la mucoviscidose. Un traitement médicamenteux ou diététique est disponible pour prévenir les effets des quatre premières maladies, ou tenter de contrôler sa progression dans le cas de la mucoviscidose.

Le dépistage permet de détecter les couples parentaux à haut risque qui pourront, éventuellement, recourir au diagnostic prénatal lors d'une grossesse ultérieure.

Ce programme national de dépistage répondait totalement et strictement, à ses débuts, aux critères de Wilson et Jungner (1968) : maladies graves, fréquentes, dépistables et pour lesquelles on dispose de traitements. Après plus de 30 ans d'action, environ 25 millions de nouveau-nés testés et 8 000 malades repérés, on connaît aujourd'hui le succès total de cette prévention pour la phénylcétonurie et l'hypothyroïdie puisque le bébé atteint, repéré dès les premières semaines de vie et traité aussitôt, va éviter l'installation d'une encéphalopathie

sévère irréversible et rester au contraire un enfant « normal » pour devenir un adulte « normal ».

Avec l'hyperplasie des surrénales, l'objectif est différent puisqu'on évite surtout la mortalité très importante dans le premier mois de vie, mais la maladie répond encore totalement aux critères de Wilson.

Pour la drépanocytose, la réflexion a été quelque peu différente. Il s'est agi de mener une action de prévention sur les trois données suivantes : une maladie fréquente (la plus fréquente des maladies génétiques), une maladie pouvant être dépistée et une maladie dont on peut réduire la forte mortalité infantile, voire réduire l'incidence, puisque l'information des familles après le repérage d'un cas index (le premier enfant atteint d'une famille) par le dépistage permet d'envisager pour des grossesses à venir un diagnostic prénatal et une éventuelle interruption médicale de grossesse. Ce programme a conduit à enregistrer un taux quasi nul de mortalité précoce.

La mise en œuvre du dépistage de la mucoviscidose, en 2003, a permis, quant à elle, l'instauration d'une prise en charge précoce et d'un suivi répondant à un protocole rigoureux des malades qui permet d'améliorer nettement leur qualité de vie en évitant des épisodes d'aggravation dès le plus jeune âge et en retardant la détérioration des poumons.

#### **4.2. Le contrôle des programmes de dépistage**

En 1968, l'OMS énumérait dix questions à se poser avant de songer à implémenter un programme de dépistage. En 1998, elle réaffirmait que l'objectif principal du dépistage génétique était de prévenir la maladie ou de garantir un diagnostic et un traitement précoces, tout en insistant sur le caractère de volontariat et non d'obligation du dépistage.

Dans le cas du diagnostic préimplantatoire où, souvent, plusieurs gamètes sont fécondés, il pourrait être tentant de profiter de cette technique pour choisir des caractéristiques de convenance non liées à la santé (sexe, couleur des yeux, corpulence, intelligence ...). Des recommandations du Conseil de l'Europe ont été émises sur ces sujets entre 1990 et 1994.

En France, les premières lois sur la bioéthique ont été promulguées en 1994. Le législateur a prévu qu'elles soient révisées tous les cinq ans<sup>115</sup>. Elles autorisent le diagnostic prénatal et également, par dérogation, le diagnostic préimplantatoire, en définissant le caractère grave et incurable des affections recherchées et en excluant normalement tout diagnostic de convenance.

---

<sup>115</sup> Loi n°94-654 du 29 juillet 1994 relative au don et à l'utilisation des éléments et produits du corps humain, à l'assistance médicale à la procréation et au diagnostic prénatal « bioéthique », loi consolidée au 22 juin 2000. La loi a été revue le 6 août 2004. En 2009, des États généraux de la Bioéthique ont eu lieu, se soldant par un Rapport du Conseil d'État sur les lois de Bioéthique (68 pages) en juin 2009. Le projet de loi de révision de la loi de bioéthique a été présenté au Parlement en septembre 2010.

Le choix du sexe de l'enfant constitue un cas particulier : il n'est autorisé que dans les seuls cas de risque connu d'une pathologie grave liée au sexe (hémophilie, déficit en G6PD, agammaglobulinémie ou maladie de Bruton, dystrophie musculaire de Duchenne et de Becker, syndrome de l'X fragile).

Un atelier de travail international, organisé par la commission en matière de politique publique et professionnelle de la Société européenne de génétique humaine, s'est tenu en novembre 1999 à Amsterdam pour débattre des questions posées par la mise en œuvre éventuelle de programmes de dépistage génétique dans les populations d'Europe.

Cette commission a insisté sur la nécessité d'introduire des mesures de protection efficaces et acceptables, ainsi que des procédures normalisées d'organisation et de mise en œuvre de ces futurs programmes de dépistage génétique. Suite à cet atelier de travail, plus particulièrement axé sur le cas de six maladies, la commission a émis une série de recommandations reflétant le point de vue de la communauté scientifique (ESHG, 2003). Si l'orientation générale était plutôt à agir et à procéder avec prudence, les organisations de patients étaient, pour leur part, prêtes à donner une impulsion forte au dépistage génétique tandis que les décideurs politiques étaient beaucoup plus réticents. Ces derniers avaient à cœur de prévenir les problèmes potentiels que ces programmes pourraient faire surgir en matière d'avortement et d'eugénisme (Godard *et al.*, 2003). L'important, cependant, est de maintenir un équilibre entre « l'obligation professionnelle de soins » de la part des professionnels de santé et « l'autonomie ou le libre arbitre personnel » de la part des individus.

#### **4.3. Problèmes éthiques**

S'il est manifeste que de tels programmes de dépistage devront toujours être rigoureusement contrôlés, comme cela a été le cas jusqu'ici (lois bioéthique, ateliers internationaux) pour éviter que des dérives s'installent, le risque de dérive n'en existera pas moins et la réflexion devra sans cesse se poursuivre, au rythme de l'avancée des techniques.

Les questions soulevées sont nombreuses.

Dans une perspective de santé publique, peut-on envisager que ces programmes de prévention se généralisent ? Devrait-on dans l'avenir présenter, avant le mariage, son patrimoine génétique et celui de son conjoint aux autorités médicales ? Craindre de recevoir la désapprobation d'une union en cas de risque d'une maladie génétique, trop coûteuse pour la société et qu'il serait bon d'enrayer ? L'information sera-t-elle toujours objective, complète, intelligible pour que chacun se détermine en matière de reproduction et de descendance ? Le libre arbitre individuel pourra-t-il se maintenir ?

Le simple cas du dépistage prénatal de la trisomie 21, proposé systématiquement à tous les couples en France depuis 1996, illustre le fait que la liberté de choix des parents n'est pas si respectée qu'on le dit : en cas de test positif, les équipes médicales projettent, le plus souvent, le spectre des difficultés matérielles d'accueil et de soins à venir pour convaincre les parents d'accepter l'IMG, en leur accordant quinze jours de réflexion pour prendre leur décision (Coelho *et al.*, 2005).