

Le diagnostic prénatal

et la prévention des hémoglobinopathies

Bernadette Modell

Je vais parler de l'application des connaissances génétiques pour la prévention des hémoglobinopathies afin de relier les discussions de techniques nouvelles aux discussions de problèmes d'éthiques. Je pense surtout aux pays en voie de développement.

Pour commencer, quelle est la dimension du problème des maladies congénitales ? Le taux moyen est de l'ordre de 20 pour mille nouveaux-nés ; les plus fréquentes sont les malformations congénitales, puis les désordres chromosomiques, et après, les maladies génétiquement déterminées dont les hémoglobinopathies. Dans les pays en voie de développement, quand on commence à s'occuper des maladies congénitales, les premières à être aperçues sont les malformations, le mongolisme et les hémoglobinopathies.

La génétique et la santé publique

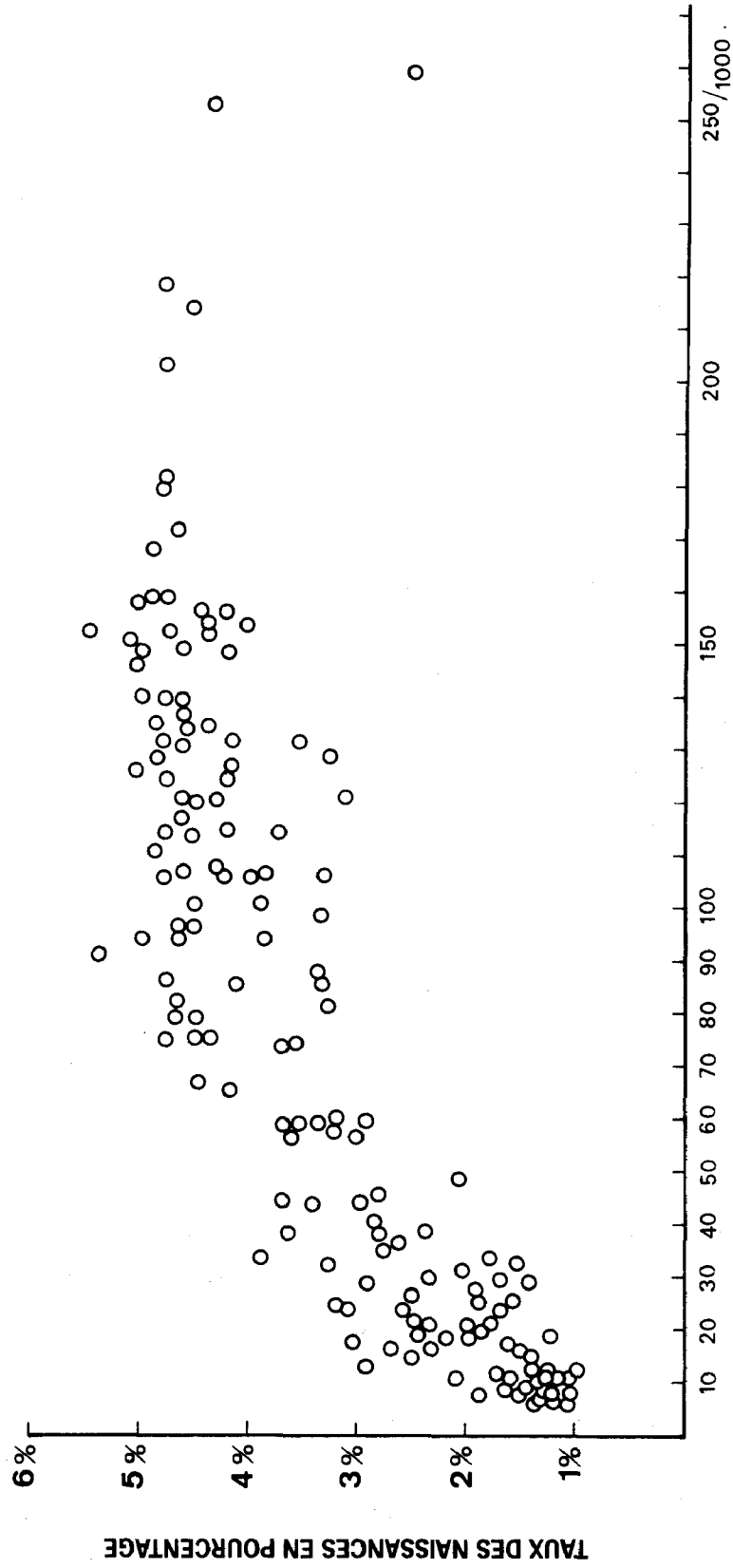
A quelle étape de développement les maladies

congénitales deviennent-elles importantes comme problème de Santé Publique ? La figure n° 1 ci-contre montre la courbe de développement de santé mondiale. En ordonnée, on trouve le taux des naissances et, en abscisse, le taux de mortalité infantile. Chaque pays du monde est représenté par un point. On voit, avec l'augmentation de mortalité infantile, l'augmentation des naissances qui ne s'arrête que lorsque les femmes ne peuvent pas porter plus d'enfants. On voit aussi que, dans tous les pays, *quand la mortalité infantile baisse, la natalité diminue également*. C'est ici l'objectif de l'homme civilisé : que les enfants survivent et que les populations se stabilisent. Naturellement, on trouve les pays européens à gauche en bas ; les pays de l'Amérique du Sud sur la pente de la courbe ; les pays de l'Asie et de l'Afrique du Nord sur l'inflexion de la courbe et les pays de l'Afrique qui ont la plus haute natalité et mortalité infantile à droite. Il faut remarquer que cette courbe est dynamique : presque tous les pays se déplacent plus ou moins vite à gauche, et chaque pays contient une telle courbe, avec la classe moyenne éduquée des villes à gauche, et les plus pauvres à droite.

On a déjà montré que le taux moyen de naissances d'enfants avec les maladies congénitales sévères - c'est-à-dire qui peuvent tuer - est à peu près vingt pour mille. Alors, la mortalité infantile ne peut tomber au-dessous de ce chiffre... à moins que l'on puisse diagnostiquer et sauver par traitement médical les enfants atteints.

Il apparaît qu'on commence à remarquer l'importance du problème quand la mortalité infantile a diminué jusqu'à environ 40-60 pour mille, et c'est à ce point que les pays commencent à développer des services de génétique générale. Ce qui revient à dire que, en évaluant la rapidité de la chute de mortalité infantile, on peut

TAUX DE NAISSANCE ET DE MORTALITE INFANTILE DANS LE MONDE



MORTALITE INFANTILE POUR 1000 NAISSANCES

Figure 1

prédire à quelle date la génétique deviendra une priorité. Dans les pays où il existe des hémoglobinopathies, comme le Maroc, leur reconnaissance comme problème est souvent le premier signe que le temps arrive de s'occuper du problème général des maladies héréditaires.

La prévention de la thalassémie :

En Méditerranée

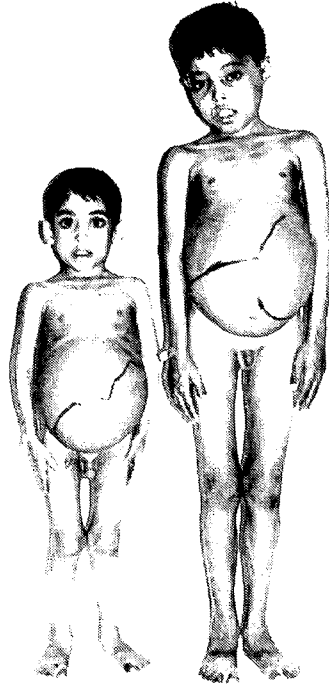
Comment s'occuper de ces maladies ? Nous avons parlé précédemment de deux méthodes qui, en fait, ne s'associent guère : traitement médical et diagnostic prénatal. En fait, il convient de dire que le traitement médical, s'il est parfois possible médicalement parlant, l'est rarement financièrement ou, même, logistiquement. Prenons ici l'exemple bien connu de la thalassémie : on peut traiter la thalassémie avec succès comme le montre la série de photos page 33 : voici deux enfants arabes pas bien traités ; la photo suivante montre les deux mêmes garçons après deux ans de bon traitement. Quand même, le prix en est très cher pour la société aussi bien que pour les patients. Ils ont besoin de transfusion de sang chaque mois et chaque jour d'injections de Desferal, un agent chelateur de fer très onéreux.

On parle alors de la médecine prédictive. A Chypre où la thalassémie est très fréquente, on a calculé il y a 20 ans pour 1990 que 40 % des habitants devraient devenir donneurs de sang (pour les thalassémiques seulement) et que les frais nationaux de traitements médicaux doubleront à cause de cette seule maladie.

Ainsi, et spécialement dans les pays en voie de développement, la prévention peut devenir aussi importante que le traitement ; et il est même possible qu'on ne puisse pas traiter les enfants affectés sans arrêter la naissance des autres.

ht 131cm

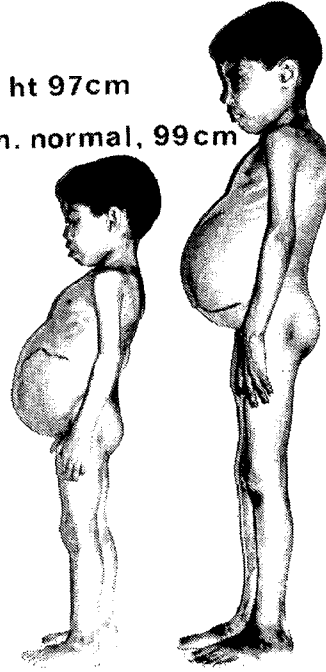
min. normal, 155 cm



5 YR

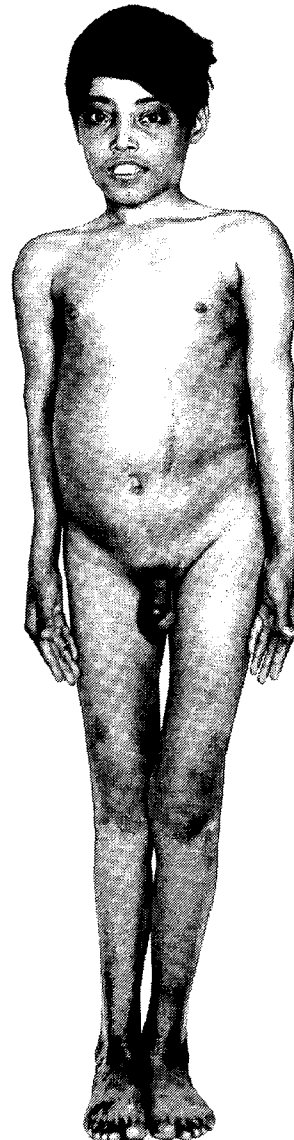
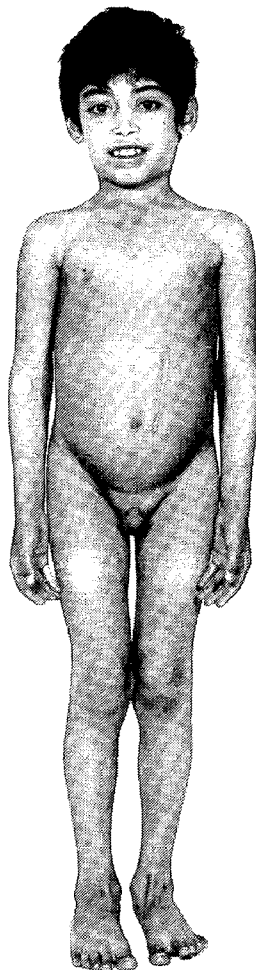
16YR

ht 97cm
min. normal, 99cm



5 YR

16 YR



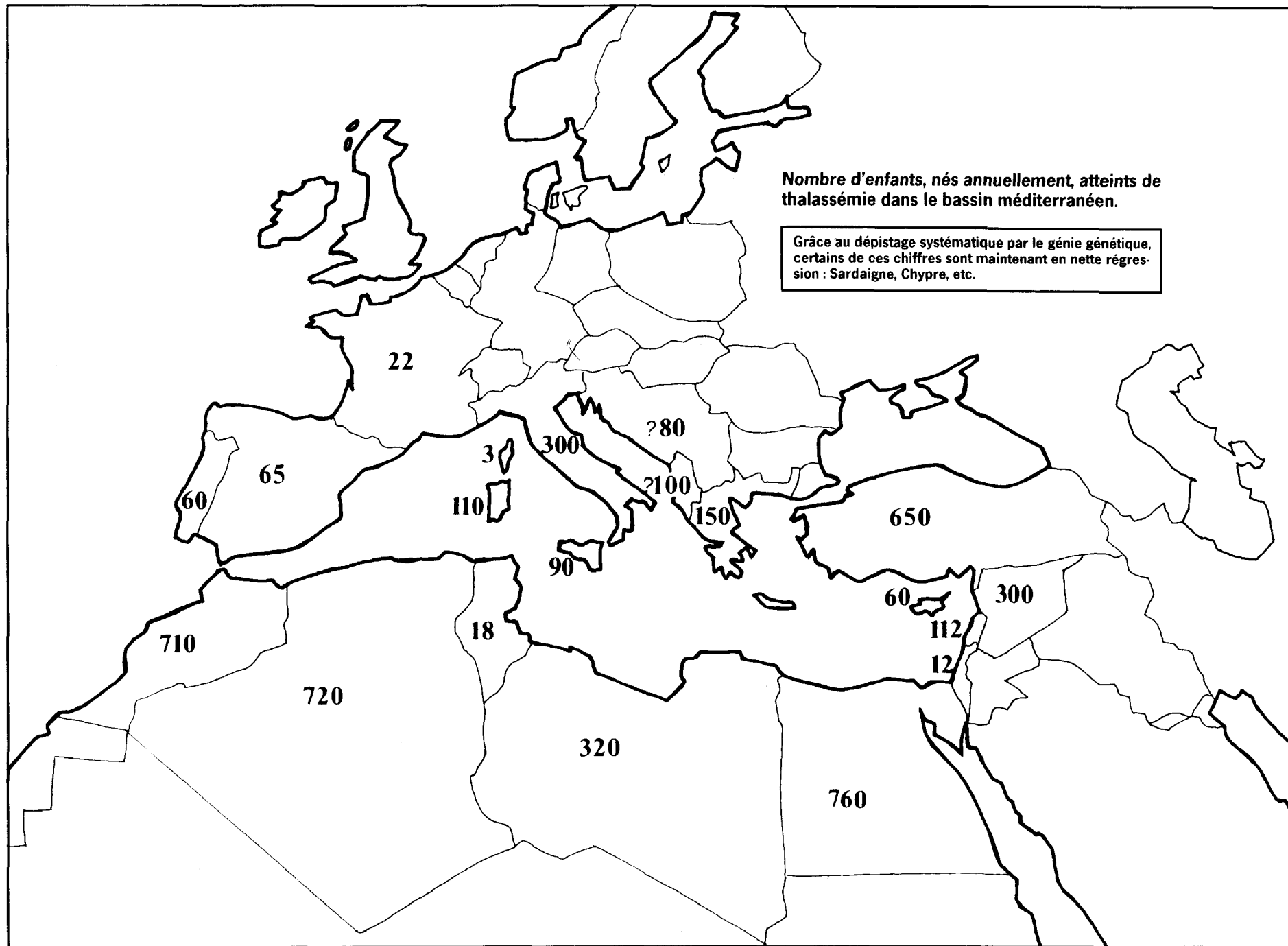
Que faire ? Heureusement, le diagnostic prénatal est devenu possible et il a été démontré que les familles à risques souhaitaient l'utiliser. En effet, ils n'osent pas se reproduire sans l'assistance du diagnostic prénatal.

La thalassémie est héritée comme trait récessif - c'est-à-dire que quand deux porteurs hétérozygotes* se marient, ils ont un risque de 25 % de porter un enfant atteint dans chaque grossesse. Les porteurs hétérozygotes sont facilement identifiés avant d'avoir eu des enfants. On peut les informer du risque et leur offrir le diagnostic prénatal. Jusqu'à récemment, cela dépendait de foetoscopie pour prendre du sang foetal à 18 semaines de grossesse et, si l'on trouvait un enfant affecté, on pouvait offrir aux parents un avortement, qui se faisait ainsi à peu près à 20 semaines de grossesse. C'est quelque chose de très triste et l'on se demande si les femmes le choisiraient ?

La vaste majorité des couples à risques, qui sont d'origines chypriotes, ont choisi le diagnostic prénatal, et toutes sont revenues pendant les grossesses suivantes. En effet, on a trouvé que les couples à risques, s'ils n'ont pas accès au diagnostic prénatal, n'osaient pas se reproduire, et que, dans bien des cas, les femmes qui se voyaient enceintes sans avoir eu accès à ce diagnostic prénatal, se faisaient presque toutes avorter sans savoir si l'enfant était sain ou malade. En bref, les Chypriotes à risques utilisent le diagnostic prénatal pour avoir une famille normale.

Enfin, ce n'est pas étonnant que cette approche se soit répandue dans la partie méditerranéenne la plus

* Cf page 49 : un Memento de génétique.



développée. Il existe des programmes de contrôle de thalassémie en Italie, en Grèce et à Chypre où la thalassémie est un problème de priorité de la santé. En Tunisie, un programme de détection est en cours et il débouchera sur le diagnostic prénatal. Le taux de naissances d'enfants thalassémiques est tombé très rapidement partout ; et à Ferrara (Italie du Nord), la maladie a tout à fait disparu depuis deux ans.

Et en Angleterre

Pourquoi en Angleterre avons-nous eu moins de succès ? Il y a en fait beaucoup de problèmes à livrer un tel service aux minorités ethniques dans un grand pays de l'Europe du Nord. On a vu une chute de naissances atteinte très remarquable autour de notre hôpital à Londres, et parmi les Chypriotes britanniques en général, mais il n'y a pas eu de chute parmi, par exemple, les Pakistanais britanniques. Les Pakistanais britanniques, c'est une population d'environ 200.000 personnes, immigrées récemment. Ils viennent directement de quelques endroits ruraux du Pakistan. Ils ne sont pas éduqués, ils ont des familles nombreuses et, en général, ils font des mariages consanguins. Par exemple, 55 % sont des mariages de cousins. Ainsi, on trouve assez facilement des familles où l'on transmet la thalassémie aussi bien que la mucoviscidose. En général, ces familles ne veulent pas avoir des enfants malades mais le diagnostic prénatal à 18 semaines est trop tard pour eux.

Heureusement, l'avance de la biologie moléculaire nous est venue en aide. On a étudié avec le Docteur John Old d'Oxford, les RFLPs* des populations à risques

* Cf l'article du Professeur Howard CANN.

divers en Angleterre, et on a trouvé qu'on peut très souvent faire le diagnostic prénatal pour la thalassémie parmi les Pakistanais par ce moyen. Cela nous a permis de penser à développer des approches pour obtenir des échantillons de tissu foetal plus tôt pendant la grossesse, par exemple, à neuf semaines de grossesse, en prenant des villosités choriales qu'on trouve tout autour du sac de gestation. En Angleterre, on utilise un petit cathétère en plastique qu'on met par le cervix de l'utérus pour prendre les échantillons qui permettent de faire le diagnostic précoce en utilisant l'ADN. On trouve que cette approche est acceptable pour beaucoup plus de nos familles musulmanes. Ainsi, il apparaît que les approches les plus "avancées" sont en réalité les plus appropriées pour les pays en voie de développement.

Il me semble que cette histoire est un modèle et peut nous aider à comprendre comment résoudre quelques problèmes éthiques de diagnostic prénatal. Par exemple, avec les progrès de compréhension et de pouvoir génétique basés sur l'ADN, on va bientôt diagnostiquer presque toutes les caractéristiques humaines, pathologiques ou non. Comment savoir pour quelles maladies offrir le diagnostic prénatal, et pour lesquelles le diagnostic des nouveaux-nés ? Il me semble que la réponse est de laisser les familles affectées nous guider. Pour eux, l'avortement d'un enfant voulu est une chose très sérieuse, même à 9 semaines de grossesse. La majorité d'entre eux, lorsqu'ils sont bien informés, font un choix profondément moral. Ainsi, le service médical doit prendre ses décisions non pas dans l'abstrait mais par consultation avec ces familles.

Mais il reste le problème éthico-social qui m'apparaît être le plus important de tous. Nous avons développé des techniques qui donnent la possibilité d'éviter la naissance des enfants avec des maladies

congénitales chroniques. Dès ce moment-là, les naissances qui continuent ne sont plus inévitables. Ainsi, pour chaque naissance, il existe maintenant une responsabilité. Cette responsabilité, il me semble, devrait appartenir aux parents ; mais ils ne peuvent l'accepter que si on les informe très tôt. Et nous ne réussissons pas encore à les informer. Jusqu'à ce que nous ayons réussi, cette responsabilité lourde continuera à appartenir aux médecins.

Si l'on veut offrir le diagnostic prénatal précoce, il faut contacter les femmes à risques avant 9 semaines de grossesse. Mais même en Angleterre, moins de 40 % de femmes enceintes se présentent à la clinique avant cette date. Alors il devient de plus en plus nécessaire d'informer le public et la profession médicale de la nature des risques génétiques en général et de ce qu'on peut offrir pour les prévenir. Ainsi, le premier problème éthique est celui de l'information générale.

*Bernadette MODELL
Consultant in Perinatal
Medicine (Londres)*