

Avis sur les problèmes posés par le diagnostic prénatal et périnatal. Rapport.

N°5 - 13 mai 1985

Sommaire

Avis

- [1. L'utilisation du diagnostic prénatal](#)
- [2. Développement du diagnostic prénatal](#)
- [3. Dépistage d'une prédisposition](#)
- [4. Les conséquences du diagnostic prénatal](#)

Rapport

- [1. Les données](#)
 - [A. Les méthodes d'examen](#)
 - [B. Les maladies diagnostiquées](#)
 - [2. Les problèmes posés](#)
 - [A. Le diagnostic prénatal](#)
 - [B. Le diagnostic de prédisposition](#)
 - [3. Vers une politique de santé](#)
- [Conclusion](#)
-

Avis

Les malformations congénitales et les maladies héréditaires représentent, dans les pays industrialisés, une des premières causes de mortalité et de morbidité pendant l'enfance ; elles sont un malheur pour l'individu, une épreuve affective et un fardeau économique pour les familles et pour la société.

Les progrès de la médecine sont importants et rapides dans la compréhension du mécanisme de ces désordres. Depuis une dizaine d'années diverses techniques permettent le diagnostic prénatal d'un nombre important et croissant de ces anomalies. Ces techniques sont pleines d'espoir pour les parents qui, ayant déjà eu des enfants atteints d'anomalies, ou se sachant porteurs d'un risque de maladies héréditaires pour leur descendance, auraient renoncé à avoir des enfants : lorsqu'il permet de conclure à l'absence d'anomalie, le diagnostic prénatal est donc de nature à lever les angoisses des parents désireux d'avoir un enfant.

En revanche, le diagnostic prénatal peut aussi révéler l'existence d'anomalies qui sont actuellement hors d'atteinte des ressources thérapeutiques. En effet, les progrès de la médecine ne lui permettent pas encore de guérir bon nombre des affections héréditaires ; tout au plus, autorisent-ils une faible prolongation de la durée de la vie avec une amélioration limitée de sa qualité.

L'écart existant entre les méthodes de diagnostic et les moyens thérapeutiques peut faire craindre que le recours fréquent au diagnostic prénatal ne renforce le phénomène social de rejet des sujets considérés comme anormaux et ne rende encore plus intolérable la moindre anomalie du fœtus ou de l'enfant.

Au niveau individuel, le diagnostic prénatal confronte les parents et le médecin à la question redoutable du recours à l'interruption volontaire de grossesse.

L'application du diagnostic prénatal des anomalies génétiques du fœtus est donc étroitement liée aux problèmes moraux posés par l'interruption de grossesse.

La décision à prendre, c'est-à-dire le choix entre l'interruption volontaire de grossesse et la naissance d'un enfant plus ou moins profondément handicapé, met en cause la conception que chacun se fait de la vie et de la personne humaine.

La décision de poursuivre ou d'interrompre la grossesse appartient en dernier ressort aux parents en vertu de la loi. "Ainsi se trouve écarté le risque d'un eugénisme collectif". Cette décision doit prendre en considération un ensemble d'éléments de droit et de fait. En droit, aux termes de la loi du 17 janvier 1975, constitue un motif d'interruption de la grossesse, l'existence d'une "forte probabilité que l'enfant à naître soit atteint d'une affection d'une particulière gravité reconnue comme incurable au moment du diagnostic". Cette définition est à confronter aux situations de fait dont l'appréciation doit combiner quatre éléments : le degré de certitude du diagnostic, la gravité de l'affection encourue, l'âge de l'apparition des troubles et l'efficacité du traitement.

Eu égard à l'extrême difficulté des situations auxquelles peuvent se trouver confrontés ceux qui ont recours au diagnostic prénatal et au caractère éthique des questions qu'ils peuvent se poser, le Comité national d'éthique estime nécessaire de formuler des recommandations relatives à l'utilisation et aux développements futurs des méthodes du diagnostic prénatal.

1. L'utilisation du diagnostic prénatal

Depuis une dizaine d'années, le développement du diagnostic prénatal a été essentiellement fondé sur des techniques biologiques très fiables (cytogénétique, biochimie) et leur application a été développée par des associations regroupant les responsables des centres de diagnostics, en accord avec les autorités responsables. Dans ce cadre, quelques dizaines de milliers de diagnostics ont été réalisés et, chaque année, une proportion croissante de couples appartenant à des groupes à risque bénéficient de ces diagnostics.

Depuis quelques années, les techniques de visualisation du fœtus par échographie ont ouvert de nouvelles possibilités de diagnostic dont la précision dépend de la qualité des appareillages et de l'expérience des praticiens les utilisant.

Pour conserver à ces diagnostics biologiques et échographiques la qualité de rigueur qu'ils ont pu déjà avoir, il est recommandé d'organiser des Centres agréés de diagnostic prénatal, qu'aucune décision d'interruption médicale de la grossesse ne puisse être prise sans une consultation préalable d'un tel Centre. Celui-ci devrait être multidisciplinaire, comporter au moins un médecin généticien biologiste et un spécialiste d'échographie fœtale et être associé à un ou des laboratoires de biologie pouvant pratiquer les examens nécessaires.

Sur le plan pratique, il est urgent de former des médecins et des personnels techniques dans ces disciplines.

Sur le plan juridique, la décision d'interruption médicale de la grossesse pour malformation congénitale ou maladie génétique devant, d'après la loi du 17 janvier 1975, comporter l'accord signé de deux médecins dont un expert près les tribunaux, il est recommandé que l'un au moins de ces signataires soit un médecin compétent dans ces domaines et appartenant à un Centre agréé. Les mêmes règles doivent être appliquées aux interruptions décidées après des diagnostics réalisés avant la 12^e semaine de gestation.

La décision d'interruption de grossesse appartient aux parents dûment informés sur le résultat des examens. Il convient de prendre garde que l'information ne puisse être prise comme une pression exercée sur eux. Il ne saurait être fait grief aux parents de s'opposer au diagnostic prénatal ou à l'interruption de grossesse.

Enfin, afin d'éviter les utilisations médicalement injustifiées et les erreurs qui pourraient résulter de l'utilisation généralisée de "trousses" permettant le diagnostic du sexe ou de maladies génétiques dès la 9^e semaine de gestation, il est recommandé d'appliquer à ces

trousses de réactifs à portée génétique, une législation qui s'inspire des mêmes principes que celle qui s'applique à la mise sur le marché de nouveaux médicaments ou aux médicaments dangereux.

2. Développements du diagnostic prénatal

Compte tenu de l'espoir dont est porteur le diagnostic prénatal, de nouveaux développements sont souhaitables et prévisibles.

Les difficultés signalées ci-dessus conduisent à poursuivre avec la même prudence l'extension et la généralisation des nouvelles techniques.

C'est pourquoi il n'est souhaitable de favoriser le recours au diagnostic prénatal que dans les cas où la probabilité d'erreur de l'examen est suffisamment faible pour entraîner une certitude ou une quasi-certitude sur l'existence d'une anomalie génétique. Il est recommandé que les Pouvoirs publics n'encouragent le diagnostic prénatal en le finançant que dans ces hypothèses. Ce financement devrait permettre l'égal accès de tous à cette technique souvent très coûteuse.

Dans les cas où le diagnostic est fiable et la maladie fréquente et particulièrement grave, il peut être souhaitable d'encourager le développement des méthodes de diagnostic prénatal par des mesures générales : ainsi l'examen prénuptial ou prénatal pourrait, si les couples le souhaitent, comporter des analyses permettant de mieux préciser les facteurs de risque et éventuellement permettre le diagnostic des sujets porteurs de gènes de maladies récessives.

Un programme de santé publique comportant la collecte d'informations sur les hémoglobinopathies (drépanocytose et thalassémie) serait dès à présent possible dans certaines régions où elles sont fréquentes, ainsi que bientôt pour certaines maladies liées au sexe. Son extension pourrait être envisagée dès que possible au diagnostic d'autres maladies génétiques fréquentes, graves et sans thérapeutique efficace (par exemple la mucoviscidose) en tenant compte, notamment, du coût de tels examens.

3. Dépistage d'une prédisposition

Si le dépistage d'une prédisposition à certaines maladies, dont certaines sont relativement fréquentes et graves, pouvait être fait par des examens péri et post-natals, et peut-être dans quelques cas, par diagnostic prénatal, le Comité formule à son égard les mêmes recommandations, notamment concernant son financement, sa limitation aux maladies pour lesquelles on dispose de techniques assurant une certitude ou une quasi-certitude de dépister une prédisposition et où il existe une possibilité de traitement curatif ou palliatif efficace, s'il est appliqué précocement, et en tenant également compte de la fréquence et de la gravité de la maladie ainsi que du coût de l'examen. Enfin, le secret doit entourer les informations recueillies.

4. Les conséquences du diagnostic prénatal

Les maladies héréditaires qui sont aujourd'hui l'objet de diagnostics prénatals entraînent, en général, la mort des sujets atteints, avant l'âge de la reproduction.

Certains évoquent les conséquences dysgéniques des progrès médicaux qui empêcheraient le jeu normal de la "sélection naturelle" et accroîtraient le "fardeau génétique", d'autres s'élèvent contre l'eugénisme qui sous-tend une politique de santé dans le domaine de la génétique.

Toutes les études de génétique des populations montrent que, s'il est possible de réduire sensiblement la fréquence des naissances de sujets atteints de maladies héréditaires, la médecine, dans son état actuel, ne peut pas sensiblement modifier le patrimoine génétique.

Les nouvelles possibilités offertes par les diagnostics prénatals utilisées à bon escient et avec réserve ne peuvent qu'être bénéfiques pour les malades, leurs familles et la population toute entière.

Rapport

Pendant des siècles, la médecine s'est préoccupée de soigner. Aujourd'hui, elle s'est donnée comme but ultime de prévenir la maladie plutôt que d'avoir à la guérir. Pour y parvenir il faut la prédire : ainsi est née la médecine de prédisposition, premier acte d'une médecine préventive.

Cette attitude n'est, cependant, pas nouvelle.

- Les médecins généticiens s'efforcent depuis plusieurs années de faire, in utero, le diagnostic des malformations ou des maladies héréditaires transmissibles.

- Et les Pouvoirs publics ont depuis longue date mis en oeuvre des mesures collectives de prévention comme la vaccination.

Sur le plan éthique il s'est établi, dans une très large mesure, un consensus général sur les méthodes et les conseils des médecins généticiens.

Alors pourquoi ce renouveau d'intérêt pour ce domaine de la biomédecine ? Les faits nouveaux sont les suivants :

1. Par les nouvelles techniques de biologie moléculaire il est désormais possible de diagnostiquer in utero un certain nombre d'affections héréditaires très graves pour les individus touchés et leur famille. Cette méthode va certainement s'étendre rapidement à d'autres affections héréditaires dues à un défaut d'un seul gène.

2. Ce diagnostic peut, maintenant, être fait par un simple prélèvement par voie vaginale, d'un tout petit fragment de villosité placentaire contenant la molécule qui dicte le programme biologique héréditaire : l'ADN.

Ce prélèvement, s'il s'avérait sans danger pour le fœtus, pourrait être fait très précocement, dès la 10^e semaine de gestation.

3. Les biologistes connaissent des "marqueurs" de prédisposition à certaines maladies héréditaires plus complexes car dues à la malencontreuse présence simultanée chez un même individu de plusieurs gènes dont la combinaison est néfaste. Par le dépistage des individus porteurs de ces marqueurs on peut espérer prévenir la maladie, ou la traiter précocement, et donc instituer une médecine préventive.

4. Parallèlement, la maîtrise de la fécondation conduit les couples à demander que cette régulation quantitative soit complétée par une meilleure prévention des handicaps sévères à la naissance. Ces démarches, parfois ces exigences, surviennent au moment où se répand la banalisation de l'IVG.

Il n'est pas inutile de souligner l'importance sociale de ces maladies, les souffrances et les drames qu'elles infligent à des individus ou à des familles.

Les buts à atteindre sont clairs :

- soulager encore davantage les malades,
- permettre à des couples qui s'abstiennent volontairement de procréer, de pouvoir le faire dans de bonnes conditions, tout en :
- s'assurant de la qualité des soins et des conseils donnés,

- limitant les indications inutiles, abusives ou erronées de l'IVG,
- respectant le secret médical.

1. Les données

Pour plus de clarté, il faut distinguer :

- a) les anomalies chromosomiques (exemple : mongolisme) et les malformations congénitales qui ne sont pas héréditaires mais qui peuvent être diagnostiquées in utero.
- b) les maladies génétiques récessives ou dominantes liées ou non au sexe, dont beaucoup ne comportent que des traitements palliatifs (par exemple. : mucoviscidose, hémophilie, myopathie). Elles sont, le plus souvent, dues à l'altération d'un seul gène monogénique.
- c) les maladies qui surviennent sur un terrain génétiquement prédisposé et qui ne se développent que lorsqu'un facteur d'environnement s'y surajoute (par exemple, diabète insulino-dépendant, sclérose en plaques, spondylarthrite ankylosante). Ce sont des maladies d'hérédité plus complexe impliquant le plus souvent plusieurs gènes (polygéniques).

A. Les méthodes d'examen

Depuis plusieurs décennies, les médecins généticiens ont développé toute une batterie de méthodes et d'examens :

- pour diagnostiquer l'atteinte in utero le plus précocement possible,
- pour détecter les adultes porteurs des gènes pathologiques à l'état hétérozygote (c'est-à-dire à une seule dose),
- et, plus récemment, pour dépister la susceptibilité des individus à la troisième catégorie de maladies, les maladies à hérédité complexe.

Les méthodes d'étude du fœtus se sont progressivement améliorées et permettent de faire précocement un bilan très complet de l'état de l'enfant à naître.

- *L'échographie* à ultra-sons permet une vision détaillée de la morphologie du fœtus, de sa mobilité, et ceci, dès la 12-13^e semaine de gestation.
- *La foetoscopie*, ou vision in situ, grâce à une sonde introduite à travers l'abdomen, permet de repérer des anomalies plus fines (ne se fait pratiquement plus).
- *L'amniocentèse*, ou prélèvement par ponctions d'un peu de liquide amniotique se fait au début de la 17^e semaine. Elle permet de recueillir des cellules foetales.
- *Le prélèvement* direct du sang foetal, par ponction de la veine ombilicale exige des spécialistes parfaitement entraînés.
- *La choriocentèse*, ou prélèvement de trophoblaste provenant de villosités d'origine foetale unissant l'enfant au placenta de sa mère, est encore en expérimentation. Elle permettrait de prélever des cellules foetales dès la 8-10^e semaine de gestation et ceci par voie vaginale.

Les examens qui peuvent être pratiqués sur ce matériel foetal sont multiples :

- Visualisation des chromosomes à la recherche des grandes anomalies comme celle du mongolisme (90 % des diagnostics).
- Etude biochimique des protéines (par exemple, hémoglobine ou divers enzymes).

- Etude biochimique des gènes grâce à la biologie moléculaire (détection ou simple repérage des gènes défectueux).

L'arsenal des techniques et des examens s'étend chaque jour permettant de poser des diagnostics de certitude, de probabilité, ou parfois seulement de prédisposition.

Après la naissance, et chez l'adulte, certains de ces examens permettent, en particulier, de dépister les porteurs de gènes défectueux à l'état hétérozygote (c'est-à-dire situés sur l'un seulement des deux chromosomes homologues).

B. Les maladies diagnostiquées

Les progrès de la médecine ont conduit à une extraordinaire diminution de la mortalité des enfants dans les pays industrialisés (en particulier, les progrès dans la prévention et le traitement des maladies infectieuses).

Les deux premières catégories, citées plus haut, les malformations congénitales et les maladies génétiques, représentent maintenant, dans ces pays, une des causes les plus importantes de pathologie des enfants avec surtout :

- les maladies léthales avant l'âge de 20 ans, où la médecine reste sans traitement et où les soins n'ont pu aboutir qu'à une prolongation de la survie avec une médiocre qualité de vie ;
- les déficiences mentales profondes.

1. LES ANOMALIES CHROMOSOMIQUES

La trisomie 21 ou mongolisme (1 enfant sur 700), survenant surtout lorsque la mère est relativement âgée (38 ans), est l'anomalie chromosomique la plus fréquente. Mais il existe d'autres trisomies, trisomie 13 (1 enfant sur 9000), trisomie 18 (1 enfant sur 5000).

Les aberrations chromosomiques portant sur les chromosomes sexuels : le syndrome de Turner (1 enfant sur 2500), le syndrome de l'X fragile (1 enfant sur 1500 garçons).

2. LES MALFORMATIONS CONGÉNITALES

Le défaut de fermeture du tube neural (anencéphalie et spina bifida) et d'autres anomalies du système nerveux central (hydrocéphalie), (au total 1,4 sur 1 000).

Les malformations cardiaques (environ 4 sur 1000 enfants).

Les malformations des voies urinaires et des organes génitaux (environ 4 sur 1 000 enfants).

3. LES MALADIES GÉNIQUES

Selon leur mode de transmission, peuvent être classées en :

- *maladies dominantes* : un seul parent malade porteur du gène délétère qui est transmis à un enfant sur deux. Ces maladies sont rares (exemple : maladie de Huntington qui entraîne à 40 ans une démence inexorable).

- *maladies récessives* : c'est-à-dire dues à un même gène présent à simple dose (hétérozygote) chez les deux parents sains. Un enfant sur quatre est atteint car ayant reçu le gène défectueux de ses deux parents, donc en double dose (homozygote).

La mucoviscidose qui atteint 1 enfant sur 2 000 à 2 500, est la plus fréquente en France.

La phénylcétonurie (1 enfant sur 15 000).

Les hémoglobinopathies sont très graves. Ce sont : la drépanocytose, observée surtout chez les Antillais et les Africains ; la thalassémie, dans les populations méditerranéennes.

Les maladies héréditaires liées au sexe, c'est-à-dire au chromosome X (les hommes ont un chromosome X, les femmes en ont deux). Ces maladies se manifestent, donc, seulement chez l'homme qui a reçu un X porteur du gène délétère. Une femme portant ce gène sur l'un de ces deux chromosomes X n'est pas atteinte, mais elle est dite conductrice car elle transmettra la maladie à un fils sur deux.

- le syndrome de l'X fragile (déjà cité) ;
- les hémophilies A et B (1 sur 10 000 garçons) ;
- les myopathies (1 sur 5 000 garçons).

A coté de ces exemples bien caractéristiques, il y a un très grand nombre d'autres altérations géniques (on en dénombre jusqu'à 3000), qui sont certes rares, mais qui peuvent entraîner des situations individuelles et familiales non moins dramatiques.

L'ensemble des affections citées jusqu'ici représentent encore un fardeau considérable, pour les malades, leur famille et la société.

On estime, en effet, qu'environ 3 % de tous les enfants vivants ou morts-nés sont atteints de malformations congénitales ou de maladies génétiques.

4. ENFIN, LES MALADIES QUI SURVIENNENT SUR UN TERRAIN HÉRÉDITAIRE PRÉDISPOSANT À LA MALADIE.

Elles se transmettent d'une façon moins systématique et plus complexe. On peut citer (tableau 2) :

- le diabète juvénile insulino-dépendant ;
- la sclérose en plaques,
- les arthrites rhumatismales,
- les maladies auto-immunes, pour ne citer que les maladies les plus graves, médicalement et socialement, qui touchent, par un pourcentage élevé, la population.

5. LES POSSIBILITÉS DE TRAITEMENT

Malheureusement, parmi les maladies que l'on peut diagnostiquer in utero, rares sont celles qui peuvent bénéficier d'un traitement. Ceci a pour conséquence une attitude médicale différente de l'attitude habituelle de soins. Le diagnostic d'anomalie du fœtus conduit à envisager, avec les parents, une interruption de grossesse.

Mais l'expérience acquise depuis quinze ans, et portant sur plus d'un demi-million de diagnostics réalisés dans le monde, a montré que, dans toutes les indications, le nombre de résultats normaux excède, souvent de beaucoup, le nombre de diagnostics d'atteinte foetale.

Parmi les possibilités actuelles de traitement mentionnons que :

- Certaines malformations peuvent être traitées chirurgicalement à la naissance .
- Les effets désastreux de la phénylcétonurie (débilité mentale profonde) peuvent être évités par une diète particulière, suivie d'une façon rigoureuse durant les cinq ou dix premières années de la vie.
- L'hémophile peut désormais mener une vie normale mais au prix de traitements continus et extrêmement coûteux.

- Les hémoglobinopathies, malgré les progrès de la thérapeutique par transfusion, ont toujours un pronostic très sombre.

Mais, il existe un *décalage* évident entre nos moyens de détection et nos moyens de traitement. Il suffit de rappeler les drames familiaux que constituent : la mucoviscidose dont les enfants atteints s'acheminent progressivement vers la mort, en général avant l'âge adulte, les myopathies (de Duchenne et de Becker) aux conséquences analogues, le syndrome de l'X fragile qui conduit à une arriération mentale profonde, chez des individus par ailleurs de constitution parfaitement normale. Ces trois affections demeurent sans thérapeutique efficace.

2. Les problèmes posés

Pour plus de clarté, nous distinguerons :

- le diagnostic prénatal de malformations congénitales ou de maladies géniques ;
- le diagnostic, le plus souvent postnatal, de prédisposition à des maladies héréditaires complexes, quoique certains problèmes leurs soient communs.

A. Le diagnostic prénatal

Les problèmes qui se posent proviennent, en fait, des liens étroits qui existent entre le diagnostic prénatal et l'interruption de grossesse.

La loi sur l'IVG autorise expressément l'interruption de grossesse d'un fœtus malformé ou malade, alors qu'auparavant seul l'état de la mère était pris en considération.

Par contre, les problèmes qui se posent aujourd'hui sont :

- *d'ordre éthique*

- permettre aux parents de prendre leur décision en toute liberté, munis des informations les plus complètes et intelligibles possible ;
- permettre aux médecins d'opposer la clause de conscience, pour ne pas pratiquer l'IVG.

- *d'ordre logistique*

- assurer au public la qualité du service, et
- éviter les abus toujours possibles.

1. LE DIAGNOSTIC PRÉNATAL

L'expérience montre qu'il est pratiquement impossible de mettre des parents devant une incertitude ; le diagnostic prénatal n'est donc, en pratique, posé que s'il existe des moyens techniques d'arriver à une certitude ou une quasi-certitude.

Il serait donc souhaitable de ne l'étendre à d'autres affections que dans ce cas.

Ce problème se pose avec acuité à propos des méthodes de biologie moléculaire. En effet, les sondes d'ADN ne sont pas toujours des sondes directes, c'est-à-dire se fixant de manière spécifique sur le gène défectueux responsable de la maladie. Dans certains cas, la sonde est indirecte, c'est-à-dire se fixant sur un gène voisin sur le même chromosome. Selon la distance de ce gène au gène responsable, la probabilité qu'ils soient demeurés ensemble chez l'enfant est plus ou moins grande. Dans ce cas, le médecin généticien ne pourra que donner des probabilités. Mais on espère que prochainement la quasi-certitude sera atteinte pour les trois affections les plus répandues en France, la mucoviscidose, les myopathies et le syndrome de l'X fragile.

Dans les affections liées au sexe, le diagnostic du sexe du fœtus est un élément capital de décision. Le diagnostic du sexe est fait actuellement par l'étude des chromosomes des cellules prélevées par amniocentèse à la 18^e semaine.

On va prochainement pouvoir le faire souvent dès la 10^e semaine par prélèvement des villosités chorales. Ceci changera radicalement la situation, évitant les risques et le retentissement psychologique toujours très importants d'une interruption de grossesse tardive. Cette nouvelle technique apporterait donc une amélioration considérable dans le cas où il faudrait recourir à l'IVG.

Mais on imagine facilement qu'elle pourrait être aussi utilisée à des fins de convenance (diagnostic du sexe fait avant l'expiration de la limite autorisée pour l'IVG).

2. LE DÉPISTAGE DES HÉTÉROZYGOTES

Lorsque celui-ci est possible, il a l'immense avantage :

- de rassurer les individus qui ne possèdent pas le gène défectueux et en particulier les soeurs des petits malades atteints d'une affection liée au sexe ;
- de permettre aux femmes conductrices de recourir au diagnostic prénatal à chacune de leur grossesse.

Lorsqu'il est impossible, il conduit certains couples à une stérilité volontaire.

Le diagnostic prénatal, bien loin de conduire à un plus grand nombre d'interruptions de grossesse, permet donc déjà et permettra encore davantage un plus grand nombre de naissances souhaitées.

Jusqu'ici, la soeur d'un petit myopathe, dont elle a subi le calvaire jusqu'à la mort, refuse d'être mère d'un garçon. Demain, il sera possible de lui dire si elle est conductrice et si le garçon dont elle est enceinte est atteint ou non.

A quel moment le dépistage de l'hétérozygote devrait-il être fait ?

- systématiquement dans les familles à risque, soit au cours de l'examen prénuptial soit, à défaut, au début d'une grossesse ;
- le dépistage de l'hétérozygote peut être étendu à toute la population, qui en accepte les contraintes dans la mesure où la maladie est perçue comme un fléau (c'est le cas de l'hémoglobinopathie en Sardaigne ou à Chypre).

3. LE PROBLÈME DU SECRET MÉDICAL

Deux impératifs s'opposent :

- il est essentiel de respecter le secret médical concernant la présence, chez un individu ou dans une famille, d'un défaut héréditaire qu'il s'agisse de la présence d'un gène délétère ou d'un défaut chromosomique comme les translocations équilibrées

(1 pour 300 individus) ;

- à l'opposé, il est également essentiel que ces défauts soient repertoriés afin, d'une part, de pouvoir faire les recoupements nécessaires dans les familles et d'autre part, éviter la répétition inutile des examens.

A l'heure actuelle, de tels fichiers sont tenus par les centres spécialisés qui s'échangent entre eux les informations.

Mais la rapidité d'accroissement des connaissances risque de faire prendre à ces informations individuelles une ampleur insoupçonnée. Il faut donc envisager les moyens qui permettront à la fois de stocker ces informations et d'en limiter strictement l'accès afin qu'elles soient utilisées uniquement au bénéfice des malades, à l'exclusion des tiers qui pourraient en tirer des conclusions contraires à la liberté et à l'intérêt du malade (employeurs, assureurs).

B. Le diagnostic de prédisposition

Il s'agit ici de dépister à tout âge de la vie, mais plutôt dans l'enfance, voire même in utero, un "terrain" particulièrement susceptible à une certaine maladie.

Les groupes tissulaires HLA sont pratiquement les seuls "marqueurs" actuellement disponibles. On évalue la puissance de prédiction du test par la valeur du risque relatif (RR). Par exemple, les individus HLA-B27 ont 87 fois plus de chance d'être atteints de spondylarthrite ankylosante que les individus non B27. Un homme B27 a 600 fois plus de chance d'être atteint qu'un non B27. On note (tableau 2) qu'en dehors de cet exemple spectaculaire, le risque relatif est habituellement bas.

Cependant, ces tests peuvent rendre d'éminents services lorsqu'ils sont appliqués à des familles déjà éprouvées. C'est le cas actuellement pour l'hémochromatose idiopathique permettant d'instituer un traitement préventif aux enfants homozygotes. Ce pourra demain être le cas du diabète insulino-dépendant, maladie fréquente et grave, permettant ici aussi d'instituer une surveillance régulière et une prescription précoce d'un traitement efficace.

A l'heure actuelle, ces diagnostics ne peuvent être posés qu'avec une large marge d'incertitude car les gènes qui en sont les "marqueurs" sont seulement au voisinage des gènes responsables.

Mais cette technologie est riche d'avenir car les marqueurs génétiques deviendront de plus en plus précis et il se posera alors des problèmes analogues à ceux que nous venons d'envisager.

Il est bien évident qu'il est parfaitement inutile de révéler un terrain morbide et de provoquer certaines angoisses s'il n'y a aucune précaution particulière à prendre ou aucun traitement préventif où même palliatif.

De plus, les mêmes problèmes concernant le secret médical doivent être envisagés ici et être abordés dans le même esprit que précédemment pour éviter les abus qui pourraient être faits, par exemple par certains employeurs ou certaines assurances.

3. Vers une politique de santé

Celle-ci n'est dans l'immédiat nécessaire que pour le diagnostic prénatal mais pourrait plus tard le devenir pour le diagnostic de prédisposition.

Une politique de santé s'impose :

- afin de protéger les femmes enceintes des conclusions hâtives, voire erronées, portées à l'aide de toutes les méthodes de diagnostic prénatal et, en particulier, d'une simple échographie,

- afin que ces examens, souvent onéreux, soient mis à la disposition de tous, donc en veillant à une égalité de l'ensemble de la population vis-à-vis de ces possibilités de diagnostic,

- assurer la qualité des examens et des conseils génétiques.

A. On ne saurait donc trop recommander l'extension du nombre des *Centres de référence de diagnostic prénatal* (il en existe déjà une trentaine en France). Ces centres devraient être officiellement agréés, être particulièrement bien équipés en médecins et en techniciens compétents et en matériel adéquat.

La formation spécialisée de ce personnel devrait être organisée.

En ce qui concerne les anomalies chromosomiques, il serait souhaitable que les moyens soient donnés afin d'abaisser (à 37 ans) l'âge maternel à partir duquel le diagnostic cytogénétique est proposé aux couples.

En ce qui concerne les maladies géniques, la décision de leur financement devrait tenir compte :

- de la sévérité de la maladie ;
- de l'âge d'apparition des troubles ;
- de la fréquence dans la population ;
- de l'existence d'un traitement et de son efficacité ;
- du coût de l'examen.

B. De plus, il paraît judicieux qu'une réglementation intervienne sur la disponibilité et l'usage des "trousses de diagnostic génétique" qui existent déjà dans certains pays ; l'une de ces trousses concerne d'ailleurs le diagnostic du sexe, permettant de le déterminer à la 10^e semaine de gestation. Le diagnostic du sexe devrait rester un acte médical destiné à l'étude des maladies génétiques liées au sexe.

C. Pour préserver le secret médical et néanmoins aider aux diagnostics prénatals, il est essentiel de créer des registres spécialisés, informatisés mais dont l'usage devrait être rigoureusement soumis à réglementation.

Un dernier mot concernant les diagnostics de prédisposition. Ici encore, ne devraient être financés que les examens conduisant à des précautions ou à des traitements efficaces. Le diabète juvénile insulino-dépendant pourrait devenir une maladie à dépister systématiquement.

D. Enfin, il faut mesurer l'effet de la prévention sur la fréquence des maladies héréditaires et sur le patrimoine génétique humain.

Les maladies héréditaires qui sont, jusqu'à présent, l'objet de dépistage in utero sont des maladies qui entraînaient, en général, la mort des sujets atteints avant l'âge de la reproduction.

Certains évoquent les conséquences dysgéniques des progrès médicaux qui empêcheraient le jeu normal de la sélection naturelle et accroîtraient le "fardeau génétique", d'autres s'élèvent contre l'eugénisme que sous-tend une politique de santé dans le domaine de la génétique.

Toutes les études de génétique des populations montrent que la médecine ne semble pas capable, dans l'état actuel de nos connaissances, ni de détériorer sensiblement le patrimoine génétique, ni d'éradiquer les maladies héréditaires.

Conclusion

On peut affirmer que les réflexions du Comité consultatif national d'éthique sur les problèmes posés par les nouvelles technologies des diagnostics pré et postnatal viennent à leur heure, car les perspectives ouvertes sont d'une ampleur exceptionnelle.

Il faut espérer que ces nouvelles possibilités seront utilisées à bon escient et avec réserve au bénéfice des malades, de leurs familles et de la population toute entière.

La médecine de prédiction peut, en attendant que des thérapeutiques spécifiques soient découvertes, éviter bien des épreuves, soulager bien des souffrances.

Elle est le premier pas d'une médecine préventive personnalisée, donc plus économique et plus efficace.

Par qui doit être assurée la tenue des registres ?

La préoccupation de laisser le maximum de souplesse dans l'organisation et la tenue des registres, tout en assurant le maximum de garanties conduit, d'une part, à ne pas imposer de modalités juridiques ou administratives, d'autre part, à réserver la collecte et le traitement des informations à des organismes, quel qu'en soit le statut, en nombre limité, agréés par l'autorité publique après avis d'un Comité d'éthique.

Ce Comité d'éthique devrait :

- 1) s'assurer de la pertinence des recherches épidémiologiques ou des actions préventives en vue desquelles la collecte et le traitement des informations sont envisagés,
- 2) vérifier si ces recherches justifient cette collecte et ce traitement, compte tenu de l'intérêt des personnes individuellement concernées et de l'intérêt public en général,
- 3) s'assurer que les organismes chargés de la collecte et du traitement fonctionnent sous la responsabilité de médecins dont la compétence éprouvée et la haute autorité morale soient indiscutables,
- 4) vérifier que ces organismes fonctionnent dans des conditions satisfaisant aux prescriptions éventuellement édictées à cette fin.

Tableau I

Environ 3 pour cent de tous les enfants, vivants ou morts-nés, sont atteints de malformations congénitales

Parmi les plus fréquentes et les plus graves en France métropolitaine

a) Anomalies chromosomiques

1 nouveau-né vivant sur 175 est porteur d'une aberration chromosomique

Trisomie 21	1 sur 700
Trisomie 13	1 sur 9 000
Trisomie 18	1 sur 5 000

Syndrome de Turner	1 sur 2 500
Syndrome de l'X fragile	1 sur 1 500 garçons

b) Malformations congénitales

- Défaut de fermeture du tube neural (anencéphalie et spina bifida) et autres anomalies du système nerveux central (hydrocéphalie...)

1,4 pour 1 000 naissances

- Malformations cardiaques

environ 4 pour 1 000 naissances

- Malformations des voies urinaires et des organes génitaux

environ 4 pour 1 000 naissances

c) Maladies géniques

Mucoviscidose	1 pour 2000 à 2 500 naissances
Phénylcétonurie	1 pour 15 000 naissances
Myopathie de Duchenne	1 pour 5 000 garçons
Hémophilie	1 pour 10 000 garçons

Hémoglobinopathies
Drépanocytose
Thalassémie

Tableau II

HLA et maladies

Maladies	HLA	Fréquences (%)		Risque relatif
		Malades	contrôles	
Maladie de Hodgkin	A1	40	32,0	1,4
Hémochromatose idiopathique	A3	76	28,2	8,2
Maladie de Behçet	A3	41	10,1	6,3
Hyperplasie surrénalienne congénitale	B 47	9	6	15,4
Spondylarthrite ankylosante	B 27	90	9,4	87,4
Syndrome de Reiter	B27	79	9,4	37,0
Uvéite antérieure aiguë	B27	52	9,4	10,4
Thyroidite subaiguë	B35	70	14,6	13,7
Psoriasis vulgaris	Cw6	87	33,1	13,3
Dermatite herpétiforme	D/DR3	85	26,3	15,4
Maladies coeliaque	D/DR3	79	26,3	10,8
	D/DR7	également élevé		
Syndrome de Sjögren	D/DR3	78	26,3	9,7

Maladie d'Addison	D/DR3	69	26,3	6,3
Maladie de Basedow	D/DR3	57	26,3	3,7
Diabète insulo-dépendant	D/DR3	56	28,2	3,3
	D/DR4	75	30,5	6,4
	D à DR2	10	28,2	2
Myasthénie	D/DR3	50	28,2	2,5
	B8	47	24,6	2,7
LED	D/DR3	70	28,2	5,8
Glomérulonéphrite extra-membraneuses	D à DR3	75	20,0	12,0
<hr/>				
Sclérose en plaques	D à DR2	59	25,8	4,1
Névrite optique	D/DR2	46	25,8	2,4
Déficit en C2	D/DR2			
	B18			
Syndrome de Goodpature	D à DR2	88	32,0	15,9
Polyarthrite rhumastimale	D à DR4	50	19,4	4,2
Pemphigus juifs)	D à DR4	87	32,1	14,4
LED à l'hydralazine	D/DR4	73	32,7	5,6
Maladie d'Hashimoto	D à DR5	19	6,9	3,2
Anémie pernicieuse	D/DR5	25	5,8	5,4
Rhumatisme juvénile				
- pauciarticulaire	D/DR5	50	16,2	5,2
- polyarticulaire	D à DRw8	23	7,5	3,6