

La génétique, un moyen de lutter contre les handicaps ?

Marie-Louise Briard

Professeur honoraire de génétique

Résumé

Le diagnostic prénatal (DPN), les tests génétiques, comme l'assistance médicale à la procréation (AMP) représentent des progrès éclatants issus de la recherche scientifique menée déjà depuis un demi-siècle. L'évolution des connaissances ouvrant le champ à de nombreuses applications pratiques conduit à se demander si on peut réaliser tout ce qui est techniquement possible. Dans certaines situations, il y a des choix à faire. Mais qui est le mieux qualifié pour décider ? Selon quels critères établir un choix ? Comment ne pas tomber dans une pratique eugénique que pourrait générer les connaissances acquises en génétique : favoriser certaines caractéristiques jugées favorables, supprimer les personnes malades à défaut de ne pouvoir supprimer les maladies héréditaires quelle que soit leur expression ?

Conçu pour répondre à la détresse des couples confrontés à la douleur d'exposer à un risque génétique leur descendance, le DPN est devenu le moyen pour la majorité des professionnels spécialistes de la naissance pour faire échec à certains handicaps, même en l'absence d'antécédent. De ce point de

vue, l'action menée pour éviter la naissance d'enfants trisomiques est particulièrement instructive.

Une procréation sous assistance

Nos contemporains souhaitent limiter le nombre de leurs enfants et que ceux-ci soient indemnes de handicaps. Le conseil génétique pose à la personne, au couple qui en bénéficie comme au généticien qui le préconise, des problèmes de conduite et de comportement. Le patient attend du professionnel qu'il lui fournisse les clés de son avenir et de celui de ses enfants à l'égard desquels il a des responsabilités, l'aide à ne donner naissance à un enfant que quand il l'aura décidé, lui permette d'accéder au DPN et si besoin à une interruption de grossesse.

Le DPN entrepris pour éviter la naissance d'enfants handicapés favorise la naissance d'enfants indemnes qui ont une plus grande probabilité de naître que les premiers. Ainsi, en cas de maladies récessives autosomiques, un enfant indemne a trois fois plus de chances d'être attendu qu'un enfant atteint (risque de 1/4).

Le DPN n'est pas un acte banal. Il pose à n'en pas douter de nombreux problèmes éthiques qui ont trait :

- au désir d'avoir un enfant à tout prix ;

- au fantasme de l'enfant parfait que certains considèrent comme un droit ;
- à une tendance qui banalise l'interruption volontaire de grossesse ; de ce fait, les personnes concernées ne comprennent pas les réticences des professionnels au regard d'une IMG souhaitée en raison d'une maladie jugée peu grave ;
- à des conflits de valeur liés au fait qu'il est possible, grâce à la génétique moléculaire, de savoir précocement au cours de la grossesse si l'enfant attendu est porteur d'un gène délétère pour une affection qui se manifesterait plusieurs décennies plus tard ou sous une forme frustrée ;
- à un phénomène de société qui tend à rejeter des handicaps comme la trisomie 21 ;
- à la difficulté de poser un diagnostic fœtal après la découverte d'une anomalie échographique.

Si le DPN permet à certains couples d'accéder à une prévention personnelle, il ouvre, pour certaines pathologies, la voie à une action collective et accrédite l'idée qu'il est possible d'éradiquer certaines maladies génétiques comme l'ont été certaines maladies infectieuses dans les populations dites évoluées. Toutefois, la procréation étant privatisée, le couple peut en toute liberté décider de bénéficier ou non d'un DPN, de recourir à une IMG si l'enfant concerné est reconnu atteint de l'anomalie recherchée.

Quelle que soit la méthode utilisée afin de préciser le statut du fœtus, le DPN est encadré en France par la loi n° 94-954

complétée par la loi n° 2004-800 : détection d'une affection d'une particulière gravité, analyses cytogénétiques et biologiques pratiquées dans des laboratoires autorisés, consultation médicale préalable à tout DPN, création de centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal.

L'enfant à risque sous contrôle médical

Acte médical dans le plein sens du terme, le diagnostic prénatal est de nature particulière car il s'adresse en même temps à deux sujets dont l'un dépend biologiquement de l'autre. Les examens chez le fœtus et l'embryon ne peuvent être pratiqués qu'à travers la mère. Le DPN peut conduire à la non naissance de l'enfant s'il est reconnu atteint d'une affection considérée comme grave, non naissance décidée par un tiers. De plus, le prélèvement fœtal (liquide amniotique, villosités chorales, sang...) effectué pour assurer le DPN biologique peut être suivi par la mort in utero d'un fœtus indemne, même si le prélèvement est pratiqué par un opérateur compétent et bien entraîné.

1. Recourir ou non à un diagnostic prénatal (DPN)

Par DPN on entend l'ensemble des techniques qui permettent de reconnaître chez un embryon ou un fœtus, plus ou moins

précocement lors de sa vie utérine, la pathologie dont il est atteint, soit par l'étude de sa morphologie (échographie), soit par des examens biologiques.

Le DPN concerne les grossesses à risque accru connu en raison d'antécédents de maladie génétique ou d'une situation particulière (âge maternel avancé à l'origine d'un risque plus élevé d'anomalies chromosomiques) mais aussi éventuellement les grossesses dans lesquelles une anomalie fœtale a été identifiée à la suite d'un examen de dépistage réalisé au cours d'une grossesse sans risque *a priori*. Le champ est donc vaste puisque le DPN peut concerner toutes les grossesses, même en l'absence d'antécédent. Les bénéfices attendus tant sur le plan individuel, familial que collectif semblent grands.

Lorsque le DPN révèle que l'enfant à naître est atteint, il est proposé aux parents d'interrompre la grossesse s'il s'agit d'une pathologie considérée comme d'une particulière gravité et inaccessible au traitement. Beaucoup plus rarement, le DPN permet de mieux aménager la surveillance de la grossesse et les conditions de l'accouchement, d'envisager le traitement dès la naissance voire in utero (situation exceptionnelle).

Toutefois, la façon de penser de nos sociétés évolue, les mœurs changent et les espoirs placés dans les retombées des recherches faussent le jugement de certains parents ou futurs parents : ils n'envisagent pas la naissance d'un enfant qui ne serait pas conforme à l'image qu'ils ont de la « norme ». Pensant que chaque étape de son développement peut être contrôlée, ils attendent qu'une correction soit apportée en cas

d'écart à la norme. Dans le cas contraire, l'enfant ne peut naître et il est rejeté vers le néant.

2. Interrompre ou ne pas interrompre la grossesse

Le DPN est considéré comme le moyen de prévenir certains handicaps en évitant la naissance des enfants qui pourraient les développer. Mais il permet aussi de dévoiler potentiellement le destin biologique d'un enfant à naître. Quand le couple apprend que l'enfant qu'il attend va développer une maladie, parfois tardivement au cours de sa vie, il a un choix difficile à assumer. Sans lui contester une autonomie de décision, a-t-il le droit de tout demander ? Le médecin doit-il répondre positivement à toutes les demandes ? La société peut-elle tout laisser faire ?

Le concept d'une affection d'une particulière gravité, terme figurant dans le code de la santé publique à l'article L.2131-1 traitant du DPN et à l'article L.2213-1 traitant de l'interruption de grossesse pour motif thérapeutique, est vague et subjectif. Il porte à toutes les interprétations possibles pour l'enfant à naître. La maladie peut menacer sa vie, compromettre sa qualité de vie, l'affecter à la naissance, dans l'enfance, à l'adolescence ou à l'âge adulte. Qui est habilité à apprécier le degré de gravité ? Les parents, certes, mais sont-ils les premiers intéressés ? Les médecins ? La société ? Chacun a sa perception personnelle de la gravité d'une maladie en fonction de son propre vécu. En fait, celui qui est intéressé au premier

chef est l'enfant qui vient d'être conçu. Mais il est le seul à ne pas avoir voix au chapitre et ceux qui parlent à sa place pensent de bonne fois qu'ils le font dans son seul intérêt. Par ailleurs, quelle valeur accorder à l'estimation d'une gravité si l'on considère que les maladies génétiques ont une expressivité variable ? D'où l'incertitude sur la forme (sévère ou modérée) qui affecte l'enfant qui n'est pas encore né. Si, à la notion de gravité, on combine la notion de curabilité, on est encore plus embarrassé. Pour de nombreuses maladies, une prise en charge adaptée, de qualité, peut être proposée à défaut d'un traitement curatif valable. En outre, l'appréciation de la curabilité se fait d'après les éléments disponibles sur le moment. Comme beaucoup de maladies génétiques ne se manifestent qu'à distance de la naissance, il est possible que de nouveaux traitements efficaces soient développés par la suite.

La naissance d'un enfant handicapé bouleverse toujours le projet de vie des parents et l'on ne peut exprimer que de la compassion à l'égard d'un couple qui n'a pas la capacité de s'occuper de cet enfant. Le couple ne prend pas sa décision au seul prononcé du nom de la maladie. Quand elle est déjà survenue dans la famille, elle a une certaine réalité : elle est plus ou moins invalidante ; ses manifestations sont plus ou moins graves ; le pronostic vital est plus ou moins sévère. Le nombre d'enfants vivant au foyer ainsi que leur état de santé, la disparition précoce d'un enfant ou le vécu d'interruptions de grossesse dans le passé constituent autant de facteurs qui

confèrent à un couple sa vision propre des circonstances. À situation individuelle, un choix individuel doit être consenti.

L'encadrement légal du DPN peut poser des difficultés. Des demandes d'IMG sont émises face aux incertitudes relatives à l'avenir de l'enfant à naître et la décision de ne pas le laisser naître n'est plus prise par les parents devant la quasi-certitude d'une maladie grave non curable. Le médecin qui est confronté à la demande d'un couple non conforme à la loi et allant à l'encontre de son propre jugement peut être amené à accepter les arguments avancés quand ils s'avèrent fondés. Tout en leur apportant un accompagnement qui permette d'affronter ses difficultés, il peut le conduire à faire un autre choix. Toutefois, certaines demandes litigieuses posent le problème de la sélection des individus qui auraient le droit de vivre, tout en écartant ceux auxquels on le refuse.

3. Accéder ou non à un diagnostic préimplantatoire (DPI)

Qualifié de DPN ultra précoce par ses partisans ou de tri des embryons par ses détracteurs, le DPI a le même objectif que le DPN : permettre à un *couple à risque* de mettre au monde un enfant indemne. En fait, ils diffèrent l'un de l'autre : procréation artificielle contre procréation naturelle ; non transfert d'un embryon de 3 jours contre interruption du développement d'un embryon de 10 semaines ; obtention d'un nombre important d'embryons plusieurs fois dans une année avec tri entre ceux

qui sont exposés à être malades et les autres contre conception d'un enfant dont le développement sera interrompu s'il est reconnu atteint après un DPN.

Conscients de la détresse psychologique des couples ayant vécu le parcours douloureux des interruptions médicales de grossesse (IMG) répétées, les généticiens comme les obstétriciens ne peuvent qu'aider ceux pour lesquels le DPI apparaît la meilleure solution. Chaque cas doit être traité à titre individuel dans le respect de la loi et ne saurait être englobé dans une réflexion collective. Le DPI soulève dans la société plus de questions éthiques que le DPN et les discussions qui ont eu lieu sont axées sur les pratiques eugéniques qui pourraient en découler.

Le DPI peut être envisagé chez un couple infécond qui doit recourir à une assistance médicale à la procréation (AMP) et qui en outre peut donner naissance à un enfant atteint de maladie génétique, en rapport ou non avec la stérilité. L'avantage du DPI est d'éviter le transfert à l'aveuglette d'un ou plusieurs embryons atteints, ce qui conduirait à interrompre la grossesse quelques semaines plus tard après un DPN. Il s'agit d'un avantage certain si l'on considère que la fécondation in vitro (FIV) favorise les grossesses multiples et que la probabilité d'avoir au moins un enfant atteint est accrue : en cas de grossesse gémellaire, 75 % au lieu de 50 % pour une maladie dominante. Le couple infécond qui recourt à une AMP peut être enclin plus volontiers à demander un DPI dans des circonstances pouvant être considérées comme limites : l'un

des conjoints est porteur d'un gène de prédisposition à une maladie tardive sévère (cancer du sein par exemple) ou peut transmettre une maladie peu sévère ou à expression très variable.

Toute autre est la situation des couples féconds (les plus nombreux) qui attendent du DPI la possibilité d'avoir un enfant sain sans recourir à une IMG, à condition de produire un certain nombre d'embryons pour n'en retenir qu'un ou deux, ce qui peut apparaître dans ce cas comme une attitude plus eugénique que précédemment.

Le DPI apparaît comme une alternative au DPN pour les couples ayant eu à vivre des interruptions de grossesse itératives ou confrontés à une maladie liée à l'X. Toutefois, quand le DPI se limite à un diagnostic de sexe avec transfert d'embryons féminins, il favorise la naissance de filles conductrices pouvant avoir des fils atteints au détriment de la naissance de garçons indemnes à descendance épargnée. On peut s'interroger sur la légitimité d'une telle pratique qui reporte le problème des parents sur certaines filles qui auront à leur tour à gérer une situation difficile. Quand le DPI permet à la fois de faire le diagnostic de la maladie et de reconnaître le sexe, il a les mêmes indications que le DPN. Il ne devrait pas soulever de problèmes. Cependant, quand on dispose de plusieurs embryons féminins, on peut être tenté de ne pas transférer les hétérozygotes. Le même dilemme peut se poser pour le transfert préférentiel des homozygotes sains au détriment des

hétérozygotes quand le DPI concerne une maladie récessive autosomique.

Sournoisement, s'insinue l'idée qu'il est préférable de transférer des embryons indemnes de la mutation et de rejeter les porteurs sains quand on a le choix. Accepter de telles demandes ou prendre personnellement de telles décisions constitue une dérive eugénique qui conduit à sélectionner les embryons selon leur patrimoine génétique : on passe d'un eugénisme négatif (éviter la naissance d'un enfant voué à un handicap lourd, incurable) à un eugénisme positif (favoriser la naissance d'enfants non porteurs de gènes délétères).

D'autres problèmes délicats peuvent se poser. Ainsi le DPI peut apparaître comme une solution pour l'homme ou la femme atteint qui ne peut se résoudre à empêcher la naissance d'un enfant présentant le même handicap en interrompant une grossesse après un DPN mais qui, en même temps n'envisage pas de transmettre à ses enfants une pathologie mineure ou à révélation tardive. Le couple qui souhaite faire bénéficier d'une greffe de moelle un enfant malade né précédemment, attend du DPI qu'il favorise la naissance d'un enfant indemne de la maladie et en outre haplo-identique, afin qu'il puisse être donneur de moelle pour son germain. La même demande peut être formulée par des parents réclamant un DPI pour rechercher seulement une histocompatibilité quand la maladie du précédent n'est pas d'origine génétique.

Enfin, certaines personnes ne souhaitent pas connaître leur statut génétique alors qu'elles sont exposées à développer une

maladie grave comme la maladie de Huntington, et désirent avoir un enfant tout en rompant la chaîne. Pour elles, le DPI apparaît comme la solution idéale : elles laissent aux médecins le soin de ne transférer que les embryons reconnus non exposés grâce à l'étude de l'ADN par méthode indirecte (après étude familiale préalable) tout en leur laissant ignorer leur statut (habituellement, le DPN peut être réalisé par méthode directe en recherchant la mutation instable caractéristique).

Tant que le DPI se limite à pallier le risque de récurrence d'une maladie dans une famille, il ne peut y avoir de réelle dérive eugénique. Mais si, de pas à pas, de sollicitation en sollicitation, de comparaison en comparaison, on accède à des demandes de couples de plus en plus limites - afin de tenir compte de l'évolution sociale, de l'amélioration des techniques et des pratiques dans d'autres pays - on peut craindre de franchir la barrière érigée par la loi qui encadre les conditions de prescription et de réalisation du DPI afin d'éviter les dérives évoquées.

Malgré les problèmes éthiques et les craintes de dérive, le DPI représenterait une avancée considérable s'il pouvait être accessible à de nombreux couples. Toutefois, en raison de la complexité des maladies génétiques, il reste limité à un nombre limité de maladies et ne concerne que quelques couples.

Naître tout en étant exposé à un handicap

Pour de nombreuses maladies, il n'existe pas de DPN ou alors il ne peut être considéré comme entièrement fiable. De plus, certaines pathologies sont accessibles au DPN dont la réalisation n'est pas conforme à la loi car il ne s'agit pas *a priori* de maladies particulièrement graves ou si elles le sont, elles apparaissent tardivement au cours de la vie et de ce fait l'interruption de grossesse peut soulever des questions d'ordre éthique.

1. Procréer ou ne pas procréer sans DPN ?

Cette question se pose pour les couples qui apprennent que leur enfant peut être malade, qu'il n'existe pas de méthode fiable de DPN pour y faire face ou que le DPN étant difficile à mettre en oeuvre (par exemple s'il repose uniquement sur une échographie fœtale), il ne donne aucune garantie. Dans ces conditions, un couple qui ne souhaite prendre aucun risque peut décider de ne pas avoir d'enfant. Sa décision est orientée par l'évaluation du niveau de risque, le type de la maladie, l'âge d'apparition des premiers signes et ses conséquences éventuelles pour l'enfant s'il était atteint. À situation comparable, ce couple peut s'orienter différemment s'il a déjà

un enfant en vie (indemne ou malade), s'il a perdu un enfant ou s'il n'en a jamais eu.

La même interrogation concerne les couples qui pourraient accéder à un DPN existant, alors que la maladie est d'expressivité très variable, l'affection n'est pas *a priori* considérée comme grave ou a une faible probabilité de se manifester. Ils doivent décider d'avoir un enfant sans recourir au DPN. Si malgré tout ils souhaitent en bénéficier et le réclament, ils peuvent demander à interrompre la grossesse dans le cas où leur enfant serait atteint, ce qui soulève des questions éthiques.

2. Avoir ou ne pas avoir un enfant handicapé comme soi

L'homme ou la femme ayant une maladie génétique se pose la question du risque qu'il encoure d'avoir un enfant atteint du même handicap, même si les manifestations sont survenues tardivement après la naissance.

S'il a des apparentés atteints de la même maladie que lui, il s'est posé la question du risque pour ses enfants et a obtenu une réponse du généticien. Mais s'il est seul atteint, il peut ignorer dans quelle mesure ses enfants peuvent hériter de son handicap.

Les problèmes à gérer par la femme handicapée sont plus nombreux. Comme l'homme elle peut encourir le risque de transmettre son handicap, mais outre le risque génétique elle

peut avoir à gérer les incertitudes qui planent sur son propre avenir. La décision d'avoir un enfant repose alors moins sur la hauteur du risque encouru que sur la maladie elle-même et ses conséquences, le vécu du handicap qu'elle induit, l'adaptation dans la vie quotidienne malgré les difficultés rencontrées par la personne elle-même atteinte mais aussi par son entourage. Compte tenu des problèmes importants que doit résoudre la femme handicapée, nous prendrons son exemple pour aborder les questions d'ordre éthique qui peuvent se poser.

Convaincue qu'elle doit pouvoir être mère comme toutes les femmes malgré son handicap et malgré le risque de le transmettre, la femme handicapée doit faire face aux réticences de sa famille et de son entourage amical, toujours prêts à donner un avis et au regard des autres qui n'est pas toujours bienveillant. Informée à propos de son état du retentissement éventuel de la grossesse sur sa maladie, des difficultés auxquelles elle sera confrontée quand son bébé sera là, elle peut prendre avec son conjoint la décision qu'ils jugent être la meilleure.

Si un DPN est disponible, la question de l'interruption de grossesse se pose avec encore plus d'acuité que pour un autre couple, notamment s'agissant de la femme handicapée. Tout est confus dans l'esprit du couple concerné, avant qu'il prenne sa décision : recourir à un DPN ou laisser naître un enfant sans connaître son statut génétique avant la naissance ; recourir à une interruption de grossesse s'il s'avère atteint ou le laisser

naître tout en sachant qu'il va développer selon toute vraisemblance le même handicap, mais en ignorant son importance. En évoquant son enfance, sa jeunesse, les difficultés rencontrées pour s'intégrer dans le milieu scolaire, dans le monde du travail, la jeune femme se demande si elle peut donner naissance à un enfant atteint comme elle, voire sous une forme plus sévère (ou plus modérée) ? Peut-elle ne pas laisser naître son enfant en pensant à son passé alors qu'elle espère pouvoir mener la même vie que les autres femmes ? Son enfant pourrait lui faire plus tard des reproches qu'elle surmontera difficilement en constatant son handicap, surtout s'il est plus sévère que chez elle. Indemne de la maladie, il peut être troublé par le handicap de sa mère qui l'empêche de se déplacer normalement, de communiquer avec les autres et l'oblige à faire appel à son entourage pour les gestes quotidiens ? Il peut aussi juger que cette situation est naturelle et s'adapter plus facilement lui-même que sa mère, surtout s'il est bien accompagné.

Ayant mûri sa décision, le couple peut être jugé irresponsable par son entourage qui lui reproche d'avoir fait ce choix : il aurait pu ne pas avoir d'enfant biologique, en adopter un, recourir à une AMP avec don d'ovocytes. Ce choix fait en pleine connaissance de cause doit être accepté sans réserve s'il est réfléchi par le couple, mais tout en bénéficiant de l'accompagnement des professionnels.

3. Avoir ou ne pas avoir un enfant biologique

En l'absence de DPN, le couple peut recourir à l'adoption ou à une assistance médicale à la procréation (AMP) avec don de gamètes. Certains couples évitent ainsi la naissance d'un enfant malade ou handicapé : insémination artificielle avec don de sperme (IAD) en cas de maladie dominante autosomique touchant un homme, fécondation in vitro avec don d'ovocytes (FIVD) pour une maladie dominante maternelle ou une affection liée à l'X, IAD ou FIVD, indifféremment pour une maladie récessive autosomique. La première étant techniquement plus facile à réaliser, mais le couple préfère souvent recourir à un don d'ovocytes : biologiquement du père, l'enfant est porté par la mère, ce qui met en quelque sorte à égalité les deux parents dans la venue au monde de leur enfant.

Toutefois, il faut savoir laisser du temps au couple afin d'accepter cette solution qui consiste en fait à écarter de la procréation un des deux partenaires. Il doit prendre du recul. Si les explications personnelles sont correctement données, certains couples viennent spontanément à l'AMP dont ils parlent alors au spécialiste qui pourra répondre dans de bonnes conditions.

Bien informé, le couple peut analyser les avantages et les inconvénients mais doit aussi prendre en considération les chances limitées de succès, le nombre insuffisant de donneurs, le laps de temps important qui risque de s'écouler avant que ne se concrétisent ses souhaits. Plus tard, il devra gérer la

révélation des conditions de naissance de l'enfant avec des conséquences sur la recherche de ses origines.

L'enfant à naître sous surveillance!

Le risque de donner naissance à un enfant handicapé ne concerne pas exclusivement les couples appartenant à une famille où une maladie génétique s'est déjà manifestée, que ce soit chez l'un des conjoints (voire les deux), chez un ou plusieurs enfants, chez un apparenté (voire plusieurs). Ils leur faut pouvoir bénéficier d'un conseil génétique préconceptionnel et recourir à un DPN si celui-ci est disponible. Toutefois, en dehors d'antécédents identifiés, un couple peut avoir un enfant dont le handicap peut relever de cause génétique.

Conçu pour répondre à la détresse des couples confrontés à la douleur de faire courir un risque génétique à leur descendance, pour certains professionnels spécialistes de la naissance le DPN est devenu le moyen permettant de faire échec à certains handicaps, même en l'absence d'antécédents. De ce point de vue, l'action menée pour éviter la naissance d'enfants ayant une trisomie 21 est particulièrement instructive. Certains *couples à risque* d'avoir un enfant affecté d'une maladie récessive autosomique (drépanocytose par exemple) ou liée à l'X (fragilité du chromosome X) pourraient être identifiés avant la naissance du premier atteint et se voir proposer un DPN. Enfin la surveillance échographique peut bénéficier à tous les enfants à naître sans antécédent : la découverte de

malformations conduit à d'autres investigations fœtales pour établir au mieux diagnostic et pronostic.

Il convient de distinguer les choix individuels des politiques collectives. Les couples ayant une histoire personnelle attendent une solution à leurs problèmes, connaissent la maladie et certains peuvent bénéficier d'examens prénataux fiables. Les autres, c'est à dire la majorité des familles, se voient proposer pour leur enfant à naître le dépistage de maladies qu'ils ne connaissent que par la rumeur, dont le résultat ne relève souvent que d'une probabilité, notion difficile à assimiler. Certes ceux-ci ont le choix d'accepter les tests ou de les refuser une fois parfaitement informés. Mais comment refuser en pensant à l'avenir de son enfant ? Peu de parents acceptent de donner vie sciemment à un enfant exposé à un handicap lourd sans avoir cherché à bénéficier du dépistage des maladies qui pourraient être reconnues in utero.

1. Reconnaître des naissances à risque avant la grossesse

Chacun sait que l'âge élevé de la mère favorise la survenue d'une anomalie chromosomique de nombre (notamment de la trisomie 21). En France, un caryotype fœtal peut être réalisé systématiquement chez les femmes ayant 38 ans et plus en raison de leur risque plus élevé que chez des femmes plus

jeunes. Informées du risque accru pour leur enfant, elles peuvent bénéficier de cet examen, si elles le désirent.

Toute autre est la situation d'un couple sans antécédent particulier connu, qui pourrait recourir à un DPN après avoir accepté de pratiquer les examens permettant de savoir s'il est exposé à avoir un enfant atteint de certaines maladies.

Dans le premier cas, il s'agit de proposer un DPN sur l'argument de l'âge de la future mère, dans le second de proposer des tests aux futurs parents pour savoir s'ils se trouvent exposés à des risques. Ce dépistage en population dont l'objectif est de pouvoir proposer un DPN aux couples exposés, soulève des questions d'ordre éthique puisqu'il s'apparente à une pratique eugénique qui peut être organisée avant la conception, voire en début de grossesse à condition de disposer d'un test fiable. Ce dépistage est envisageable théoriquement dans des populations préférentiellement exposées pour quelques maladies (drépanocytose, thalassémie, maladie de Tay-Sachs). En revanche pour la mucoviscidose - une maladie récessive autosomique comme les précédentes et relativement fréquente en France métropolitaine contrairement aux maladies précitées - le dépistage est délicat en raison du grand nombre de mutations dans le gène CF : la découverte d'une hétérozygotie chez une femme testée en premier et l'absence de mutation chez son conjoint ne permettent pas d'exclure un risque résiduel. Celui-ci est alors d'autant plus difficile à gérer que le couple n'a pas sollicité le dépistage proposé par les professionnels, qu'il ne connaît pas l'histoire

naturelle de la maladie dont l'expression est par ailleurs imprévisible, qu'il aura des difficultés à gérer la découverte d'une hétérozygotie chez l'un des conjoints si l'on ne peut affirmer que l'autre conjoint n'est pas hétérozygote. Des professionnels ont aussi proposé de mettre en place un dépistage des femmes porteuses de prémutation du syndrome de l'X fragile (mutation instable) les exposant à avoir un enfant atteint ayant une mutation complète et exprimant la maladie. Mais les généticiens cliniciens connaissent les difficultés du conseil génétique pour cette affection (troubles cliniques plus ou moins sévère chez le garçon et manifestations plus modérée chez la fille), ainsi que la difficulté de la décision à prendre en cas de DPN positif.

On peut donc s'interroger sur la légitimité de mettre en œuvre des dépistages en populations, au regard des inconnus qui perdurent pour l'avenir des enfants affectés par ce type de maladies.

2. Reconnaître des naissances à risque pendant la grossesse

Le développement de l'échographie et l'amélioration de ses performances dans des mains expertes ont constitué une révolution. Outil important de la surveillance de la grossesse, l'échographie permet d'étudier la morphologie fœtale, de dépister des malformations graves comme mineures. Toutefois

certaines images sont ambiguës et leur interprétation erronée peut être lourde de conséquences. Cependant, la femme enceinte ignore souvent les objectifs, les performances de cet examen auquel elle fait confiance. D'une utilisation quasi systématique, il est devenu banal. Mais un faux négatif (anomalie non repérée qui aurait pu être découverte) est désormais vécu comme une erreur médicale inacceptable et génère le sentiment d'un préjudice qui doit être réparé.

La découverte d'une malformation fœtale doit faire évoquer la possibilité d'une anomalie chromosomique, notamment d'une trisomie 21. Elle est une indication de caryotype fœtal, que d'autres investigations doivent toutefois compléter. Le choix des examens est fonction des anomalies observées, il se détermine en concertation par l'obstétricien et le généticien.

La mise en évidence d'une anomalie fœtale ne constitue pas le seul signe d'appel pendant la grossesse à conduire à un caryotype. L'étude des marqueurs sériques maternels permet, au deuxième trimestre, de reconnaître certaines grossesses à risque de trisomie 21. Si leur taux conjugué à l'âge de la femme et au terme de la grossesse fait apparaître un risque élevé supérieur au seuil qui a été fixé (actuellement 1/250 en France), un caryotype est proposé.

La découverte d'un facteur de risque accru en cours de grossesse représente un traumatisme pour le couple qui n'avait pas prévu d'être confronté à ce douloureux problème à régler, très anxiogène. Il confond souvent probabilité de la survenue d'une pathologie avec certitude que l'enfant soit atteint. D'où la

nécessité d'un accompagnement médical et psychologique jusqu'à la décision et même au-delà. Cependant dans de nombreuses situations, les professionnels ne peuvent arriver à un diagnostic précis malgré les investigations. Le choix sera alors difficile et pourra être fait au détriment de l'enfant à naître dont la non-naissance apparaîtra comme une assurance à la famille qui se sent incapable d'assumer un enfant handicapé.

3. Faire naître un enfant trisomique 21...

Les couples ayant un enfant atteint de trisomie 21 ou dont l'un des deux conjoints a un remaniement chromosomique de structure impliquant le chromosome 21 peuvent avoir un enfant trisomique 21 avec une probabilité inférieure à 1 % dans le premier cas si la mère est relativement jeune et fonction du type du remaniement dans le second. Ils peuvent recourir à un DPN (caryotype fœtal).

Toutefois à l'issue de toute grossesse, même sans antécédent, peut naître un enfant ayant une trisomie 21. Le premier facteur de risque est l'âge de la mère, mais trois enfants atteints sur quatre naissent de mères jeunes (moins de 38 ans). Un caryotype fœtal peut être proposé systématiquement aux femmes enceintes âgées de 38 ans et devant certains facteurs de risque chez les femmes plus jeunes. Les professionnels se sont en effet attachés à déterminer des populations de femmes

enceintes à risque accru. Ainsi différentes méthodes de dépistage sont apparues afin de diagnostiquer le maximum de fœtus trisomiques 21. Cette quête de méthodes de plus en plus performantes est à bien y regarder eugénique, même si elle repose sur de « bons sentiments » : égalité d'accès aux méthodes disponibles quel que soit le milieu socioculturel du couple.

Après l'échographie de la 22^{ème} semaine permettant d'étudier la morphologie fœtale qui a défini la première population à risque, l'étude des marqueurs sériques a été considérée comme une avancée considérable. Cette méthode s'est rapidement diffusée mais a montré ses limites :

- reconnaissance d'un peu plus de deux trisomies 21 sur trois ;
- angoisse de la femme devant la découverte d'un risque accru de trisomie 21 tant que le résultat du caryotype n'est pas connu ;
- difficultés pour les couples à accepter la naissance d'un enfant trisomique 21 à la suite d'un dépistage négatif ;
- abandon d'enfants ayant une trisomie 21 dont les parents refusent la naissance ;
- découverte d'une anomalie des chromosomes sexuels à l'origine d'un cas de conscience pour les parents qui hésitent à le faire naître alors qu'il est peu exposé à un retard mental, mais essentiellement à une stérilité ;
- risque de perdre un enfant sain à la suite du prélèvement fœtal pour réaliser le caryotype.

Enfin, il apparaît que la mesure de la clarté nucale au 1^{er} trimestre pourrait déterminer une troisième population. Mais elle nécessite une parfaite maîtrise de la technique que très peu de spécialistes sont capables d'utiliser. Son grand intérêt est d'être précoce mais elle ne permet de déceler que 70 % des trisomies 21, d'où la nécessité de compléter ultérieurement cette mesure par l'étude des marqueurs.

Actuellement, le dépistage de la trisomie 21 se fait de façon séquentielle : mesure de la nuque, dosage des marqueurs, recherche de malformations à l'échographie. Il conduit à un nombre excessif d'amniocentèses (10 à 15% des femmes enceintes). L'avenir est donc d'établir un risque combiné qui tiendrait compte des diverses études.

On peut être étonné par l'acharnement des professionnels en charge de dépister le maximum de trisomies 21, au regard des conséquences de cette pathologie qui, certes s'avère grave, mais dont le pronostic peut être amélioré par une prise en charge précoce, rigoureuse et adaptée. L'avenir des enfants trisomiques 21 n'est sans doute pas aussi sombre qu'il apparaît. Il est temps de s'interroger sur l'avenir d'un fœtus trisomique 21 si on lui donnait la possibilité de vivre. Doit-on rester sur la mauvaise impression que chacun a concernant cette pathologie ? Une prise en charge adaptée améliore leur santé et participe à leur insertion sociale. Certains couples ne recourent pas au DPN ou accueillent l'enfant malgré le diagnostic in utero. D'autres acceptent mal sa venue au monde malgré des tests prénatals de dépistage négatifs.

4. Dépistage néonatal ou DPN

La même interrogation peut se poser à propos de la mucoviscidose ou de la drépanocytose pour lesquels il existe un DPN fiable. Il est proposé aux couples à risque qui ont déjà eu un enfant atteint.

Depuis quelques années, un dépistage de ces deux affections est fait après la naissance à partir du même prélèvement de sang (à 3 jours de vie). Il permet de réaliser le dépistage de la phénylcétonurie et de l'hypothyroïdie et d'éviter une arriération mentale chez les enfants atteints. S'il n'existe pas de traitement curatif pour la mucoviscidose et la drépanocytose, la prise en charge précoce adaptée améliore la qualité de vie des enfants atteints, ce qui a justifié en France la mise en place de leur dépistage à la naissance.

Malgré le dépistage, certains professionnels défendent la mise en place du repérage des couples à risque d'avoir un enfant atteint d'une de ces deux maladies pour leur proposer un DPN, faute de pouvoir les traiter efficacement. Si certains couples ayant déjà eu un enfant atteint ne peuvent assurer la naissance d'un autre enfant atteint d'une maladie qu'ils connaissent trop bien, les couples sans antécédents ne disposent pas toujours de tous les éléments leur permettant de prendre une décision éclairée.

Conclusion

Dépister les malades pour les prendre en charge et faire échec aux conséquences de la maladie représente un projet louable. Dans ce sens le dépistage néonatal répond à cet objectif car il permet de mener une prévention efficace grâce à un traitement précoce : un régime pauvre en phénylalanine en cas de phénylcétonurie permettra d'éviter le développement d'un handicap mental comme la supplémentation en hormone thyroïdienne en cas d'hypothyroïdie congénitale. Une autre approche consiste à éviter la naissance d'un enfant handicapé en reconnaissant préalablement les *couples à risque* d'avoir un enfant atteint et en leur proposant un DPN qui pourra se solder par une interruption médicale de grossesse (IMG) en l'absence d'un traitement possible. En raison du petit nombre d'affections pouvant faire l'objet d'un dépistage efficace, la lutte contre les maladies génétiques repose avant tout sur le conseil génétique préconceptionnel et la possibilité de réaliser un diagnostic chez un enfant pendant sa vie intra-utérine.

Il ne faudrait toutefois pas que la demande sociale accentue la pression exercée sur les généticiens, les incitant à renoncer au discernement indispensable à l'évaluation de la portée de leurs interventions. Pour toutes sortes de considérations, la tentation eugénique est bien présente dans nos pratiques, ce qui devrait inciter à une nécessaire prudence et à une concertation publique qui éclaire nos choix.

