

Drépanocytose : aspects actuels du conseil génétique en France

Marie-Pierre de Torhout Lehougre¹, Bénédicte Gérard (benedicte.gerard@chru-strasbourg.fr)²

1 / Unité des maladies génétiques du globule rouge, CHU Henri Mondor, AP-HP, Créteil, France
2 / Laboratoire de diagnostic génétique, Hôpital civil, Strasbourg, France

Résumé / Abstract

Le syndrome drépanocytaire majeur (principalement sujets SS, SC et SB^o) constitue un enjeu sanitaire majeur en France du fait de son incidence : plus de 400 nouveau-nés atteints de cette maladie génétique naissent en France chaque année, correspondant à environ 1 600 grossesses à risque. Une réflexion nationale doit être menée afin de coordonner la prise en charge médicale des sujets atteints de cette maladie, le dépistage et l'information des sujets à risque. Le conseil génétique, nécessaire avant tout test de dépistage, doit être donné par des professionnels formés spécifiquement à la maladie drépanocytaire, à sa prise en charge et aux multiples enjeux, à la fois psychologiques, médicaux et éthiques, du conseil génétique.

Genetic counselling in sickle cell disease: new issues in France

In France, the sickle cell disease (mainly, SS, SC and SB^o) is a major health issue, because of its incidence: each year, more than 400 newborns are affected from sickle cell disease, corresponding to 1,600 pregnancies at risk. A national organisation should be taken in consideration to coordinate the medical care of the affected patients, the screening and genetic information of the carriers. Genetic counselling must be done before carrier testing by professionals educated specifically with sickle cell disease, its medical care, and psychological, medical and ethical issues of the genetic counselling.

Mots-clés / Keywords

Drépanocytose, maladie génétique, conseil génétique / Sickle cell disease, genetic disease, genetic counselling

L'enjeu médical

Chaque année, en France, le dépistage néonatal permet de détecter environ 400 cas de syndromes drépanocytaires majeurs (SDM, principalement sujets SS, SC et SB^o). Ainsi, en 2010, 341 nouveau-nés en métropole (dont 80% en Île-de-France) et 68 en provenance des DOM ont été dépistés puis pris en charge dans des centres spécialisés [1;2]. Il s'agit donc de la maladie génétique la plus fréquente en France, devant la mucoviscidose.

En amont de ce dépistage néonatal, une information claire et loyale devrait être donnée à tous les sujets à risque d'être porteurs sains d'une mutation S de l'hémoglobine. Aujourd'hui, la prescription de cet examen, qui détermine de fait un statut génétique mais au moyen de méthodes biochimiques, échappe aux règles édictées par les lois de bioéthique encadrant la prescription et la réalisation des examens des caractéristiques génétiques. Ces lois imposent l'information des personnes par des professionnels compétents (médecins et conseillers en génétique, appartenant à un réseau déclaré au ministère chargé de la Santé), l'anticipation des implications du résultat à venir pour l'individu ou sa descendance et la protection du patient contre une utilisation de l'information génétique à des fins discriminatoires.

Dans cet esprit, une information préalable devrait être donnée, par des professionnels compétents dans les domaines du conseil génétique et de la drépanocytose, en amont de toute recherche de mutation S chez un apparenté, ce qui constitue un enjeu sanitaire majeur vu l'ampleur des besoins.

Les dépistages

Cet enjeu sanitaire a été identifié en France dès 1994, et pris en compte en 2000 avec l'instauration du dépistage néonatal (DNN) de la drépanocytose. Aujourd'hui, 250 000 tests sont réalisés chez des nouveau-nés sélectionnés selon l'origine des parents. Ce DNN détecte la quasi-totalité des enfants drépanocytaires à la naissance et

pourrait permettre d'identifier 75% des couples à risque si l'on proposait un dépistage aux parents d'un nouveau-né dépisté hétérozygote AS (porteur sain de la mutation S).

Parallèlement à ce DNN, certaines maternités proposent une analyse de l'hémoglobine aux femmes enceintes originaires de régions à risque : en cas de découverte d'un statut maternel hétérozygote AS, un dépistage est alors proposé à son conjoint. Ce dépistage, idéalement proposé en tout début de grossesse, peut parfois être l'occasion de découvrir une pathologie de l'hémoglobine jusque-là passée inaperçue (drépanocytose SC, thalassémie, par exemple).

Suite à ce dépistage, les couples à risque avéré (25%) d'avoir un enfant drépanocytaire ne sont vus en consultation de conseil génétique que vers 5-6 mois de grossesse, délai lié à l'organisation des consultations en maternité et à l'attente des résultats des analyses. Les couples n'ont parfois aucune connaissance préalable de la drépanocytose et seront néanmoins confrontés à une décision très difficile : comment en effet choisir, si l'amniocentèse diagnostique un syndrome drépanocytaire majeur, d'interrompre une grossesse très évoluée sur la simple description d'un ensemble de symptômes cliniques, alors que le bébé ne présente aucune anomalie échographique? La difficulté est encore majorée par le fait que certains obstétriciens, confrontés à une demande tardive (après 22 SA), repoussent l'amniocentèse au-delà de 30 SA pour minimiser le risque fœtal, rendant du même coup l'interruption médicale de grossesse (IMG) quasi inacceptable.

Il n'existe pas actuellement en France de politique de dépistage en période préconceptionnelle des personnes potentiellement porteuses de cette mutation génétique. La question d'un dépistage systématique de porteurs sains de maladies génétiques a déjà été soulevée en France pour d'autres maladies (mucoviscidose notamment), mais de tels dépistages n'ont pas été mis en place pour des raisons éthiques et techniques (Avis n°83 et 97 du Comité consultatif national d'éthique).

Le conseil génétique

La consultation de conseil génétique constitue l'ultime étape d'un processus d'annonce qui a le plus souvent débuté ailleurs : parfois chez le médecin généraliste, médecin de PMI ou gynécologue de ville, le plus souvent lors de la prise en charge de la grossesse en milieu hospitalier.

Elle a pour but de donner ou de corriger des informations concernant la maladie, le mode de transmission et les possibilités diagnostiques, prénatales et néonatales, et constitue un préalable incontournable à la demande de diagnostic prénatal (DPN).

L'ajustement du vocabulaire aux capacités de compréhension de chacun est bien évidemment indispensable, mais ne garantit pas à lui seul cette bonne compréhension :

- d'une part, parce que la drépanocytose concerne une population extrêmement hétérogène, tant par ses origines que son niveau social et culturel, et que la représentation de la maladie est fortement corrélée à l'expérience individuelle [3];

- d'autre part parce que cette maladie est lourdement chargée de fantasmes, croyances, idées reçues et partout rattachée à la souffrance et à la mort. Les secrets et tabous dont elle est l'objet nuisent, sans aucun doute, à la transmission d'une information adaptée et favorisent certainement la persistance d'un savoir empirique ;

- enfin, parce que l'extrême variabilité phénotypique et le polymorphisme de la maladie rendent malaisé un exposé formel : le praticien sait ce que l'enfant pourrait avoir mais en aucun cas ce qu'il sera et deviendra.

Seule une connaissance précise de la pathologie dans ses nombreux aspects garantira la justesse du propos médical. Or, on le constate trop souvent, les premières explications données sont tantôt lénifiantes ou dilatoires, tantôt dramatisées, mais ne reflètent pas la réalité.

Notons que les enjeux pour le moins particuliers rencontrés par les cliniciens en charge de

ce dispositif ont conduit bon nombre d'équipes à s'attacher la présence d'un psychologue clinicien [4].

Se découvrir AS et « un couple à risque »

Si la découverte du trait S ne suscite pas d'inquiétude particulière chez le clinicien, il en va très différemment pour celui qui le porte : en se découvrant porteur et transmetteur, le sujet est confronté à une problématique qui concerne dans le même temps son héritage familial et sa descendance et qui suscite, dans l'instant, une inquiétude parfois forte pour sa propre santé. Être porteur mais non malade est souvent un paradoxe difficile à comprendre.

Lorsque cette révélation a lieu durant la grossesse, elle constitue d'emblée une menace pour le futur enfant et mobilise le clinicien autour d'enjeux beaucoup plus décisifs et délicats : informer la future mère en l'incitant à avertir son conjoint et encourager le couple à se rendre, au plus vite, auprès du spécialiste pour bénéficier d'un conseil génétique.

Le diagnostic prénatal quand et pourquoi ?

Un DPN est proposé en France aux couples dont l'enfant présente un risque d'être SS ou SB°. De même, lorsque le statut biologique du père est inconnu, un DPN peut parfois être justifié si le père est originaire d'une région du monde où la prévalence du trait est très élevée.

Le DPN n'est, en règle, pas proposé pour des risques de type SC ou Sb⁺, associés à des formes généralement plus modérées de drépanocytose. Toutefois quelques très rares exceptions (2 en 25 ans, dans des contextes d'antécédents graves dans la fratrie) sont faites ; les demandes doivent alors être spécifiquement argumentées et acceptées par le centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal (CPDPN). En effet, les lois de bioéthique précisent que le DPN ne doit être réalisé que « dans le but de détecter une affection d'une particulière gravité reconnue comme incurable au moment du diagnostic ». Le rôle du CPDPN est alors d'étudier ces demandes avec le médecin en charge du conseil génétique et le psychologue et d'apprécier le risque d'une atteinte sévère de l'enfant à naître. La recevabilité de la demande sera également évaluée en fonction de l'intensité de la détresse des parents, de leur capacité à accepter ou non la naissance d'un enfant porteur de cette maladie, et de leur compréhension des motivations de leur demande.

En France, selon le rapport de l'Agence de la biomédecine, 214 DPN de drépanocytose ont été effectués en 2009 : 65 fœtus étaient atteints et 45 IMG ont été réalisées sur cette indication (70% des cas). Le DPN et l'IMG ne constituent donc pas l'unique recours face à un risque de

drépanocytose : dans beaucoup de cas, les parents se connaissant à risque pour cette maladie choisiront de ne pas réaliser de DPN. Ou bien, en cas de fœtus atteint, ce couple choisira la poursuite de la grossesse et l'accueil de l'enfant atteint. Cette maladie génétique bénéficie en effet d'une prise en charge médicale spécifique qui améliore de façon constante l'espérance et la qualité de vie des sujets atteints, rendant de fait très difficile le choix d'une IMG. Les parents d'un enfant atteint d'une forme très symptomatique de la maladie, et qui consultent très précocement pour l'organisation d'un DPN lors d'une nouvelle grossesse, auront, eux, plus souvent recours à l'IMG en cas de résultat péjoratif.

Le mécanisme d'élaboration de ces décisions et l'impact de tels choix sur les couples sont actuellement analysés dans le cadre d'une étude réunissant anthropologues, psychologues et médecins spécialistes¹.

La possibilité de réaliser un DPN (et le cas échéant une IMG) dépendra essentiellement de la précocité de la recherche du trait drépanocyttaire chez les parents et de la réactivité du professionnel qui le découvre. Avec le ressenti des mouvements fœtaux et l'éveil de l'attachement, cette question engagera la future mère beaucoup plus dramatiquement. La demande de DPN peut parfois correspondre à un souhait d'évacuer le danger qui pèse sur l'enfant, sans réellement envisager la possibilité qu'il soit malade. La mise en perspective, par le spécialiste, de l'examen et de ses risques – avec son but ultime : savoir pour recourir le cas échéant à l'IMG – relance fortement mais nécessairement l'enjeu de la recherche.

La consultation de conseil génétique prendra, bien évidemment, des allures radicalement différentes lorsqu'elle s'adressera à des personnes déjà touchées par la maladie, soit elles-mêmes soit un proche. La demande de DPN sera alors corrélée positivement à une connaissance précise de la maladie. Notons toutefois que, malgré toutes les précautions, l'expérience de l'IMG plonge inévitablement les mères et les pères dans une détresse qui a ceci de particulier qu'à la douleur de la perte s'ajoute la culpabilité de la décision, rendant l'expérience d'autant plus difficile à revivre.

L'émergence de la tentation de la guérison : la recherche de compatibilité

Les techniques de plus en plus performantes de diagnostics et de soins offrent non seulement

l'espoir mais la possibilité de se libérer d'un destin familial tragique. Les succès grandissants de l'allogreffe de moelle, avec donneur intrafamilial HLA identique, amènent de plus en plus de parents à évoquer l'espoir d'une compatibilité HLA lorsque survient une nouvelle grossesse. Or, il semble très important aux conseillers généticiens de dissocier les enjeux du DPN de l'enfant à venir et son éventuelle compatibilité pour fournir une source de cellules thérapeutiques (sang de cordon) à son aîné malade, afin de ne pas participer à la tentation de concevoir un enfant dans le but d'en soigner un autre.

Le diagnostic préimplantatoire (DPI) a encore dernièrement renforcé cette attente en légalisant le double DPI (Loi de bioéthique du 6 août 2004). Le fœtus doit alors répondre à la double exigence d'être indemne de la maladie et HLA-compatible avec l'enfant malade. Le DPI permet non seulement de s'affranchir de l'IMG mais d'espérer aussi la guérison de l'enfant malade. Malheureusement, les délais d'attente avant la réalisation du DPI sont souvent très longs (jusqu'à 2 ans), et cette approche donne, d'après les experts, de faux espoirs aux parents : en effet, après chaque cycle de stimulation, seul 1 embryon sur 5 sera compatible avec les critères attendus (bien moins que pour les autres indications), ce qui diminue d'autant les chances de grossesse avérée. D'ailleurs, depuis 2004, une seule naissance a été rapportée en France après double DPI, ce qui confirme sa difficulté de réalisation.

Ces nouveaux enjeux sont de plus en plus présents lors des conseils génétiques. Ils obligent les praticiens à une réévaluation permanente des questions éthiques qui s'y rattachent en tenant compte de l'évolution positive du pronostic clinique de la drépanocytose grâce à la recherche, mais aussi de l'évolution générale de notre société où la maladie et le défaut chez l'enfant s'avèrent de moins en moins tolérés.

Ces nouvelles demandes obligent le monde médical à rester particulièrement vigilant aux conséquences futures pour l'équilibre du couple et de ses enfants nés et à naître, en tenant compte des espoirs légitimes de parents fortement éprouvés par la maladie drépanocyttaire de leur enfant.

Références

[1] Bardakdjian-Michau J, Roussey M. Le dépistage néonatal de la drépanocytose en France. Bull Epidemiol Hebd. 2012;(27-28) :313-7.

[2] Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant (AFDPHE). Bilan d'activité 2010. Paris: AFDPHE; 2010. 96 p. Disponible à : http://www.afdphe.org/ewb_pages/a/administration-1347.php

[3] Lainé A. (dir). La drépanocytose. Regards croisés sur une maladie orpheline. Paris: Karthala; 2004. 331 p.

[4] Lehougre MP, Roméro M. Annonce du diagnostic et retentissements psychologiques sur la famille. MT Pédiatrie. 2008;11(1):17-24.

¹ Lainé A. Les choix des personnes et couples à risque face aux tests génétiques et à l'intervention sur le vivant : le cas de la drépanocytose (projet en cours). Agence de la biomédecine et AP-HP (ABM; appel d'offres 2009 « AMP, diagnostic pré-implantatoire, diagnostic génétique).