



La lutte contre les maladies génétiques dans les pays méditerranéens. Une approche des politiques de santé par la génétique des populations

Gil Bellis, Alain Parant

► To cite this version:

Gil Bellis, Alain Parant. La lutte contre les maladies génétiques dans les pays méditerranéens. Une approche des politiques de santé par la génétique des populations. Populations et crises en Méditerranée, FrancoAngeli, pp.263-283, 2021. hal-03188704

HAL Id: hal-03188704

<https://hal.science/hal-03188704>

Submitted on 2 Apr 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

LA LUTTE CONTRE LES MALADIES GÉNÉTIQUES DANS LES PAYS MÉDITERRANÉENS. UNE APPROCHE DES POLITIQUES DE SANTÉ PAR LA GÉNÉTIQUE DES POPULATIONS

Gil Bellis^{*}, Alain Parant^{**}

Cet article se propose d'examiner les caractéristiques de quelques maladies génétiques présentes dans le bassin méditerranéen contre lesquelles certains pays ont décidé de mener des actions de lutte et de prévention. Les succès obtenus par ces politiques de santé ont cependant engendré des difficultés inédites et d'ordres divers qui peuvent s'apparenter à des crises, notion considérée ici dans son acception étymologique et qui revêt une valeur heuristique puisque le mot emprunté au grec *krisis*, qui signifie « décision », a eu lors de ses premiers usages au XIV^e siècle et jusqu'au XVII^e siècle un sens médical puis un sens politique à partir du XVIII^e siècle⁽¹⁾. Une approche des politiques de santé par la génétique des populations peut ainsi consister à présenter les facteurs qui sont à l'origine de la fréquence de ce type de maladies dans les pays de la zone géographique étudiée, à spécifier la trajectoire des fréquences géniques sous l'effet des actions humaines, enfin à donner sens à quelques enjeux de société dans le domaine de la santé.

I. Les maladies génétiques dans les pays méditerranéens

Chez l'Homme, les interactions qui existent entre les gènes eux-mêmes ou entre les gènes et certaines caractéristiques de l'environnement sont sous-jacentes à bien des aspects de la santé et de la maladie. S'agissant des maladies

^{*} Institut national d'études démographiques, Paris, France (bellis@ined.fr).

^{**} Futuribles International, Paris, France (aparant@futuribles.com).

(1) *Nouveau dictionnaire étymologique et historique*, Larousse, Paris, 1964, p. 212.

génétiques, les anomalies structurelles qui en sont la cause et leur mode de transmission conduisent à différencier quatre groupes : les maladies monogéniques (encadré 1), les maladies mitochondriales, les maladies par aberration chromosomique et les maladies multifactorielles. Ces pathologies sont généralement chroniques, évolutives et graves ; certaines apparaissent dès l'enfance, d'autres ne sont diagnostiquées qu'à l'âge adulte. Elles conduisent aussi à des incapacités et pertes d'autonomie plus ou moins complètes et mettent souvent en jeu le pronostic vital des personnes qui en sont atteintes. Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), 7,6 millions d'enfants naissent chaque année dans le monde avec une maladie génétique (OMS, 2005). Bien qu'elles soient devenues un problème de santé publique en raison de leur létalité, ces maladies ne répondent pas totalement aux critères habituels des épidémies : si elles sont relativement limitées dans l'espace, elles sont néanmoins présentes de longue date au sein des populations humaines ; avec des données d'incidence et de prévalence stables, elles ne sont pas cycliques ; elles ne sont pas dues à des micro-organismes pathogènes externes mais à la transmission par voie héréditaire d'un gène délétère, d'une anomalie de nombre ou de structure des chromosomes, ou également de polymorphismes génétiques susceptibles d'interagir avec les conditions du milieu.

Dresser le tableau complet de la morbi-mortalité due aux maladies génétiques dans les populations méditerranéennes reste difficile à établir : le manque de relevés systématiques, les études épidémiologiques éparses, l'absence d'observatoires ou de registres de populations de malades expliquent en partie cette difficulté. Un aperçu très général de la morbidité peut néanmoins être donné par les motifs de consultations dans les services de pédiatrie des hôpitaux, où la part des maladies génétiques parmi l'ensemble des consultations varie de 8 à 20 % selon les pays méditerranéens. Une revue de la littérature et l'exploitation de bases de données spécialisées⁽²⁾ permettent de préciser davantage la situation de la morbi-mortalité en Méditerranée : selon la Classification internationale des maladies (CIM 10), près de 75 % des maladies génétiques diagnostiquées sont inscrites dans quatre chapitres seulement parmi les vingt-deux de l'OMS : maladies du sang et troubles du système immunitaire (chapitre III), maladies endocriniennes, nutritionnelles et métaboliques (chapitre IV), maladies du système nerveux (chapitre VI), malformations congénitales et anomalies chromosomiques (chapitre XVII). À ne considérer que les quelque 1 600 maladies monogéniques répertoriées⁽³⁾, qui sont les classiques maladies

(2) Sources : Centre for Arab Genomic Studies ; Online Mendelian Inheritance in Man ; Orphanet.

(3) Source : Catalogue for Transmission Genetics in Arabs (CTGA) database.

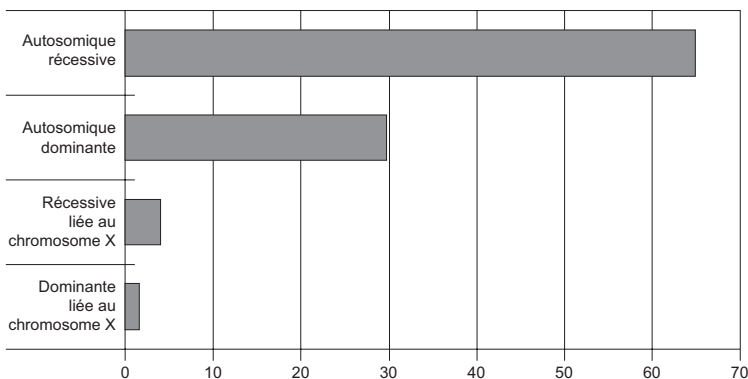
Encadré 1. Les maladies monogéniques

Le vocabulaire de la génétique étant quelque peu spécialisé, il convient de préciser le sens d'un certain nombre de termes et de notions. Un gène est un segment de la molécule d'acide désoxyribonucléique (ADN) situé à un endroit précis d'un chromosome, le locus, dont l'activité aboutit à la synthèse d'une protéine. Une modification survenant dans le segment d'ADN provoque une mutation du gène qui dès lors devient permanente, transmissible et responsable d'une protéine défectueuse pouvant être, selon la nature du défaut fonctionnel, à l'origine d'une maladie dite monogénique car en rapport avec un seul gène muté. Toutes les mutations se produisant dans le segment d'ADN vont donner lieu aux différentes versions, ou allèles, du même gène. Les gènes se présentant toujours par paires en un locus sur des chromosomes homologues, les compositions génétiques peuvent se présenter différemment : si les deux allèles sont identiques, le génotype est homozygote ; si les deux allèles sont différents, le génotype est hétérozygote. Chez l'Homme, une maladie monogénique sera dite autosomique si le gène qui en est responsable se situe sur l'une des vingt-deux paires d'autosomes, ou chromosomes non sexuels ; elle sera dite liée au sexe si le gène se situe sur le chromosome X. La maladie sera également qualifiée : de dominante si elle s'exprime chez les sujets hétérozygotes (la présence d'un seul allèle délétère est suffisante) ; de récessive si elle s'exprime chez les sujets homozygotes (la présence de deux allèles délétères est nécessaire).

héréditaires qui se transmettent selon les lois de Mendel, on observe la situation représentée sur la figure 1.

Cette situation est singulière dans la mesure où l'on observe en Méditerranée une prépondérance des maladies autosomiques récessives dont la proportion avoisine 65 %, alors que les maladies autosomiques dominantes représentent près de 30 % et toutes celles liées au chromosome X environ 5 % ; cette répartition se démarque en effet de celle qui est observée chez les populations d'origine européenne, où les maladies monogéniques récessives, dominantes

Figure 1. Hérité des maladies monogéniques en Méditerranée (en %)



et liées à l’X représentent respectivement 45 %, 40 % et 15 % (Baird *et al.*, 1988). Quelques-unes de ces maladies méditerranéennes sont présentées dans le tableau 1. La drépanocytose⁽⁴⁾ et la β -thalassémie (deux maladies autosomiques récessives provoquant des hémoglobinopathies) ainsi que le déficit en Glucose-6-phosphate déshydrogénase (maladie récessive liée au chromosome X responsable d’une enzymopathie) atteignent des prévalences élevées (1 à 15 cas pour 100 000 habitants) et se trouvent principalement en Afrique du Nord, au Proche-Orient, dans la péninsule anatolienne et en Europe du Sud. La mucoviscidose (maladie multiviscérale, autosomique récessive) est distribuée dans de nombreux pays mais sa prévalence la plus élevée (environ 12 pour 100 000) est observée en Europe de l’Ouest et du Sud. Deux pathologies présentent ensuite de plus faibles prévalences ; on les retrouve en Europe du Sud, dans les pays du Maghreb, au Liban et en Israël : la maladie de Charcot-Marie-Tooth (transmission dominante liée au chromosome X provoquant des atteintes neurologiques, dont la prévalence est de 1 à 9 pour 100 000) et l’hypercholestérolémie familiale (transmission autosomique dominante, se manifestant par une augmentation des taux sanguins de cholestérol, de prévalence 0,1 à 0,9 pour 100 000, surtout présente en Israël au sein des communautés juives ashkénazes). Enfin, le syndrome de Bardet-Biedl (transmission autosomique récessive provoquant troubles oculaires, obésité et atteinte de la

Tableau 1. Quelques maladies monogéniques présentes en Méditerranée

Maladie	Code OMIM Chapitre CIM 10	Hérédité	Pays
β -thalassémie	141900 - III	Autosomique récessive	Algérie, Chypre, Egypte, Grèce, Liban, Maroc, Sardaigne, Sicile, Syrie, Tunisie, Turquie
Drépanocytose	603903 - III	Autosomique récessive	Algérie, France
Mucoviscidose	219700 - IV	Autosomique récessive	Algérie, Croatie, Espagne, France, Grèce, Italie, Liban, Lybie, Maroc, Syrie, Tunisie, Turquie
Syndrome de Bardet-Biedl	209900 - XVII	Autosomique récessive	Liban, Lybie
Hypercholestérolémie familiale	143890 - IV	Autosomique dominante	Espagne, France, Israël, Italie, Liban, Syrie, Tunisie
Déficit en Glucose-6-phosphate déshydrogénase	305900 - III	Récessive liée à l’X	Algérie, Egypte, Liban, Lybie, Syrie, Tunisie
Maladie de Charcot-Marie-Tooth	302800 - VI	Dominante liée à l’X	Espagne, France, Italie, Liban

(4) En France métropolitaine, la drépanocytose n’est présente que chez les populations d’origine africaine et antillaise.

fonction rénale) est présent au Liban et en Lybie (sa prévalence est estimée à 0,7 pour 100 000) alors que partout ailleurs dans le monde elle ne concerne que quelques cas dans des familles.

Deux concepts relevant du domaine de la génétique des populations sont fréquemment évoqués pour expliquer les prévalences élevées de bon nombre de ces maladies létales : un régime de reproduction de type consanguin chez certaines populations et l'effet d'une force évolutive particulière, la sélection.

1.1. Le rôle de la consanguinité

La consanguinité est un régime de reproduction fermé où les unions se font entre individus apparentés, c'est-à-dire entre individus ayant au moins un ancêtre commun. Il peut s'agir d'isolats, qui sont des populations d'effectif limité vivant dans des espaces géographiques isolés et contraintes à l'endogamie, mais aussi – le plus souvent – de contextes culturels ou religieux où les systèmes d'alliances traditionnels prescrivent un choix du conjoint devant s'effectuer en fonction de la proximité parentale des prétendants au mariage. Cette dernière situation prévaut notamment dans le monde arabe, de tradition patriarcale, où le mariage préférentiel pour un homme consiste à épouser une cousine parallèle patrilatérale (une fille d'un frère de son père). Ce type d'union est favorisé car il anticipe le droit à l'héritage dont bénéficient les parents agnatiques d'un homme. En effet, les biens fonciers et immobiliers (ensemble constituant le douaire) réservés par le mari à sa femme lui sont versés au moment du veuvage ou du divorce ; la femme en devient alors propriétaire, les transmettra ensuite par héritage à ses enfants, de sorte que la totalité des biens reviendra en dernier lieu à la famille du mari. Ces pratiques, qu'elles soient inscrites dans les modes de vie, les prescriptions culturelles ou religieuses, ont une conséquence biologique : deux individus apparentés ayant contracté une union ont souvent les mêmes allèles hérités de leurs ancêtres communs et un individu issu de cette union est dit consanguin. L'expression mathématique de la consanguinité, formalisée par Gustave Malécot, consiste à considérer les chaînes du réseau généalogique par lesquelles deux copies d'un allèle identique provenant d'un même ancêtre – il s'agit dans ce cas de deux copies sans mutation – ont pu être transmises par les parents à leur enfant. Le coefficient de consanguinité f_I d'un individu, égal au coefficient de parenté Φ_{PM} de ses père et mère, s'écrit :

$$f_I = \Phi_{PM} = \sum_i \left(\frac{1}{2}\right)^{n_i+1} (1 + f_{A_i}) \quad (1)$$

avec n_i : le nombre de chaînes de parenté reliant P à M par un ancêtre commun ; f_{A_i} : le coefficient de consanguinité de l'ancêtre commun à P et M pour

la chaîne de parenté i , toutes les chaînes de parenté étant sommées. On obtient ainsi pour deux cousins germains par exemple un coefficient de parenté égal à 0,0625 ou 1/16. On obtient également le coefficient moyen de consanguinité F d'une population comme égal à la moyenne des coefficients individuels f_i .

Une propension aux unions entre apparentés dans une population entraîne une augmentation des génotypes homozygotes – ceci pouvant se produire sur l'ensemble du génome des individus –, ce qui provoque en particulier une occurrence de maladies récessives rares⁽⁵⁾ plus importante que dans une population où les couples se formeraient au hasard. En effet, pour un allèle a de fréquence q , la probabilité d'apparition des génotypes homozygotes récessifs composant la structure génétique d'une population panmictique⁽⁶⁾ est de :

$$R_{aa} = q^2 \quad (2)$$

alors que dans une population consanguine elle est égale à :

$$R_{aa} = (1-f) q^2 + fq \quad (3)$$

d'où un accroissement relatif du risque d'apparition de maladies récessives valant :

$$\frac{(1-f)q^2 + fq}{q^2} \quad (4)$$

le risque d'apparition d'une maladie récessive donnée étant d'autant plus élevé que la fréquence q de l'allèle récessif a est basse.

En Méditerranée, les niveaux de consanguinité les plus élevés sont observés dans les pays du Sud (Algérie, Tunisie, Lybie, Égypte) et de l'Est (Israël, Liban, Syrie) où la fréquence des mariages consanguins⁽⁷⁾ – des unions entre cousins germains, le plus souvent – est supérieure à 20 % (Bittles *et al.*, 2015). Dans ces pays, les valeurs les plus élevées sont observées dans les communautés rurales d'Algérie (34 % de mariages consanguins), de Syrie (36 %) et d'Égypte (39 %) ainsi que chez les musulmans du Liban (30 %) et d'Israël (41 % chez les Druzes). En corolaire, les coefficients moyens de consanguinité sont élevés et varient de $F = 0,0169$ (ruraux d'Algérie) à $F = 0,0265$ (ruraux de Syrie). L'un des effets majeurs de cette consanguinité dans les populations est le seuil de visibilité franchi par certaines maladies rares comme le syndrome de Bardet-Biedl : la fréquence de l'allèle récessif délétère responsable est estimée à 0,26 % (Tadmouri *et al.*, 2009), ce qui donne, d'après l'expression (2), une probabilité de 0,0068 % d'avoir un enfant atteint pour un couple de non apparentés, alors que cette probabilité passe, d'après (3), à 0,17 % pour un couple formé de

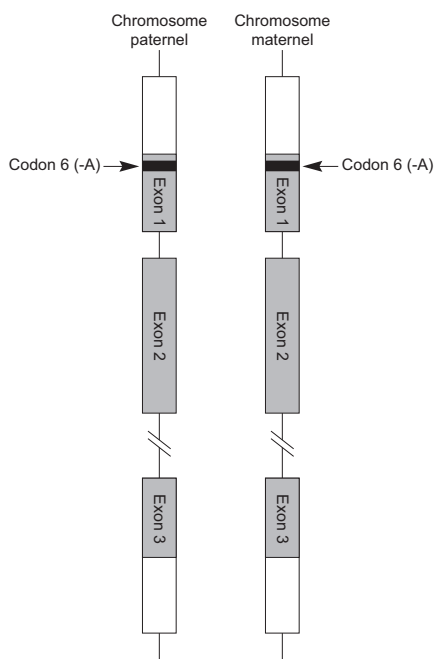
(5) Une maladie est dite rare lorsqu'elle touche moins de 50 personnes pour 100 000 dans une population.

(6) La panmixie désigne un système de reproduction sexuée où les croisements entre individus s'effectuent au hasard.

(7) Par extension, ce terme désigne les unions entre individus apparentés.

deux cousins germains soit, d'après (4), un risque vingt-cinq fois supérieur de donner naissance à un enfant malade. La consanguinité responsable des génotypes homozygotes s'observe également au niveau moléculaire : dans le cas notamment de la β -thalassémie, pour laquelle près de trois cents mutations du gène de la β -globine sont connues, une étude menée sur des sujets thalassémiques en Algérie (Bennani *et al.*, 1993) a mis en évidence que quatre mutations représentaient à elles seules 86 % des gènes séquencés⁽⁸⁾, la proportion de génotypes homozygotes – constitués de deux mutations identiques au même locus – étant de 65 % (figure 2).

Figure 2. Chromosome 11, gène de la β -globine (représentation simplifiée).
Exemple d'un génotype homozygote pour la mutation Codon 6 (-A)



I.2. Le rôle de la sélection

La sélection, théorisée par Ronald Fisher, est le phénomène qui se traduit, pour une population particulière et dans des conditions de milieu définies, par la survie et la reproduction différentielles des individus selon leur constitution génétique. Pour en rendre compte, une valeur sélective, notée w , est attribuée

(8) Il s'agit des mutations IVS1-110 (G-A), Codon 39 (C-T), Codon 6 (-A) et IVS1-1 (G-A).

aux génotypes pour exprimer que ces derniers induisent chez les individus qui en sont porteurs des caractéristiques physiologiques particulières affectant leur viabilité, leur sur-représentation à l'âge de la reproduction et leur contribution aux descendants de la génération suivante. Pour un gène ayant deux allèles, A de fréquence p et a de fréquence q , les trois génotypes possibles sont AA , Aa et aa qui seront de fréquences respectives p^2 , $2pq$ et q^2 si aucune valeur sélective n'entre en jeu. Dans le cas contraire, les valeurs sélectives w_1 , w_2 et w_3 attribuables respectivement aux trois génotypes conduisent aux fréquences alléliques p' et q' suivantes :

$$p' = \frac{w_1 p^2 + 0,5 w_2 2pq}{\bar{w}} \quad (5)$$

$$q' = \frac{w_3 q^2 + 0,5 w_2 2pq}{\bar{w}} \quad (6)$$

où $\bar{w} = w_1 p^2 + 2w_2 pq + w_3 q^2$ représente la valeur sélective moyenne de la population. Sous l'effet de la sélection, la variation de la fréquence d'un allèle, q par exemple, d'une génération à la suivante sera égale à :

$$\Delta q = q' - q = \frac{w_3 q^2 + 0,5 w_2 2pq}{\bar{w}} - q \quad (7)$$

ce qui, avec $p + q = 1$, se transforme en :

$$\Delta q = pq \frac{(w_1 - w_2)p + (w_2 - w_3)q}{w_1 q^2 + 2w_2 pq + w_3 q^2} \quad (8)$$

Le signe de Δq donne le sens de l'évolution du patrimoine génétique de la population pour le gène considéré : la fréquence de l'allèle a augmente d'une génération à la suivante quand $\Delta q > 0$, diminue quand $\Delta q < 0$, atteint l'équilibre quand $\Delta q = 0$.

La mucoviscidose peut illustrer ce phénomène de sélection. L'incidence de cette maladie est d'environ 1 sujet atteint pour 2 500 naissances – les sujets atteints sont homozygotes aa –, la fréquence de l'allèle récessif délétère dans la population des porteurs sains – sujets hétérozygotes Aa – étant de $1/25$, soit 4 %. Parmi les quelque 2 000 mutations du gène responsables de la mucoviscidose, l'une d'elles, très ancienne, datant probablement de l'âge du bronze (Farrell *et al.*, 2018), représente 70 % environ des allèles⁽⁹⁾. Pour expliquer cette configuration, marquée par une incidence particulièrement forte pour une maladie génétique létale et une fréquence élevée de porteurs sains⁽¹⁰⁾ chez qui prédomine une mutation apparue il y a près de 4 000 ans,

(9) Il s'agit de la mutation F508del du gène CFTR.

(10) En probabilité, le risque pour un couple hétérozygote (porteurs sains) d'avoir un enfant homozygote (malade) est de 1 sur 4 à chaque conception.

plusieurs hypothèses ont été proposées sur un avantage sélectif qui s'est maintenu au fil des âges chez les sujets hétérozygotes. Chez ces derniers, la très légère viscosité des liquides de surface tapissant certains organes (poumons, pancréas, ensemble hépatobiliaire) les protégerait des diarrhées infectieuses dues à la bactérie responsable du choléra (Gabriel *et al.*, 1994) ou pourrait également les protéger de la diffusion dans l'organisme de la bactérie responsable de la tuberculose (Poolman *et al.*, 2007). Dans les populations actuelles où la mucoviscidose est présente, il est admis que l'on a $\Delta q = 0$, avec $w_1 < w_2 > w_3$: d'une part, la fréquence q de l'allèle récessif⁽¹¹⁾ a atteint une valeur d'équilibre ; d'autre part, les génotypes hétérozygotes ont un avantage sur les homozygotes, ce qui contribue au maintien d'un polymorphisme allélique pour le gène concerné. L'avantage des porteurs sains Aa sur les sujets sains AA exempts de toute mutation serait de 2,3 % (Mowat, 2017), ce qui signifie que, s'agissant des capacités qu'ont les individus à transmettre leur patrimoine génétique à la génération suivante, les hétérozygotes ont un avantage légèrement supérieur à 2 % sur les homozygotes. Le cas de la mucoviscidose n'est pas isolé : des avantages sélectifs du même ordre ont été établis pour d'autres maladies génétiques, notamment la drépanocytose et la β -thalassémie, dont les sujets hétérozygotes sont protégés des hémolyses dues au paludisme (Allison, 2009 ; Labie, 2008).

II. La lutte contre les maladies génétiques

Bien que des thérapeutiques conventionnelles permettent de traiter les patients atteints de certaines maladies héréditaires – par exemple les régimes diététiques contrôlés dans le cas des maladies métaboliques – et à défaut de pouvoir procéder plus largement par thérapie génique, la lutte contre les maladies génétiques repose sur deux approches : la prévention qui vise à limiter, sinon éviter, la naissance d'enfants malades et la mise en œuvre de mesures permettant de faire face aux conséquences de la naissance d'enfants malades.

II.1. La prévention

Plusieurs interventions, graduées, permettent d'éviter la naissance d'enfants atteints de maladies génétiques. La première d'entre elles est le conseil génétique. C'est une consultation médicale spécialisée, datant des années 1950, qui s'adresse aux couples présentant un risque de récurrence d'une maladie dans la famille. Situé dans sa généalogie, le couple, dûment informé

(11) En admettant que l'allèle récessif regroupe l'ensemble des mutations du gène CFTR.

du risque encouru, de la nature et de l'évolution prévisible de la maladie concernée, des tests génétiques possibles sur le fœtus ou l'embryon potentiellement atteint, sera à même de se déterminer sur un choix reproductif. Après le conseil génétique vient le diagnostic prénatal. Pratiqué depuis les années 1970 pour les grossesses à risque, il repose sur des méthodes pouvant être non invasives (imagerie fœtale ou analyse du sérum maternel) ou invasives (prélèvement de cellules fœtales par amniocentèse ou par choriocentèse) et permet de rechercher chez le fœtus une affection grave due à une anomalie chromosomique (trisomie le plus souvent) ou à des mutations délétères. Réalisé suffisamment tôt, le diagnostic prénatal permet aux parents de faire un choix éclairé et de décider vers la quinzième semaine de gestation d'interrompre ou de poursuivre la grossesse. Pour éviter les interruptions médicales de grossesses ou dans les cas de fausses-couches répétées, le diagnostic pré-implantatoire permet, depuis les années 1990, de détecter des anomalies chromosomiques ou des mutations délétères dès le stade embryonnaire. En cas de suspicion, cette pratique repose sur la recherche de l'anomalie génétique sur des embryons obtenus par fécondation *in vitro* ; à la suite de cette recherche, les embryons non porteurs de l'anomalie sont transférés dans l'utérus alors que les embryons porteurs sont détruits.

La β -thalassémie est la maladie génétique pour laquelle l'approche préventive avant la naissance des enfants atteints a été particulièrement efficace, bien que limitée à quelques pays seulement du bassin méditerranéen : Chypre, Grèce, Italie (sud du pays, Sicile, Sardaigne). Face à l'ampleur et à la gravité de cette maladie, la Sardaigne, qui a mis en place un programme de santé publique à la fin des années 1970, est un cas assez exemplaire. Ce programme a d'abord bénéficié d'un accès aux populations facilité par l'existence de petits villages de 2 000 à 3 000 habitants et a débuté par une campagne active d'information et d'éducation. Diverses mesures ont ensuite été décidées, comme la prise en charge financière et la mise à disposition d'équipements assurées en totalité par les autorités sanitaires du pays, ce qui a permis un dépistage étendu aux apparentés des patients et des porteurs ; mais également des mesures d'évaluation à périodes régulières, ce qui a notamment conduit à améliorer l'information donnée aux familles. À la fin des années 1970, l'incidence de la β -thalassémie dans le pays était de 40 cas pour 10 000 naissances vivantes. Au début du programme, 91,5 % des fœtus homozygotes pour cette maladie ont fait l'objet d'un diagnostic prénatal suivi par une interruption médicale de grossesse et cette proportion est passée à 98,7 % dans le courant des années 2000. En 2002, l'incidence de la β -thalassémie en Sardaigne a été ramenée à 2,5 cas pour 10 000 naissances vivantes (Cao *et al.*, 2002).

II.2. L'action après la naissance des malades

L'action après la naissance des sujets atteints s'adresse à deux populations cibles. La première population est celle des nouveau-nés, auprès desquels un dépistage néonatal permettra de repérer ceux qui développeront une maladie particulière. Il est admis par consensus que le dépistage néonatal ne peut concerner que des maladies graves, fréquentes, décelables par identification des mutations délétères, pour lesquelles des traitements efficaces sont disponibles. Ce dernier critère est essentiel car, administrés le plus tôt possible, les traitements et la prise en charge peuvent retarder l'apparition des symptômes, diminuer la mortalité infantile et améliorer la qualité de vie des patients. La seconde population cible est celle des couples hétérozygotes pour une mutation délétère responsable d'une maladie autosomique récessive. Ce dépistage des couples à risque s'adresse indifféremment aux couples ayant eu précédemment un ou plusieurs enfants atteints (le diagnostic est dans ce cas rétrospectif) et aux couples n'ayant pas encore eu d'enfants (diagnostic prospectif). Là encore, il est admis par consensus que la maladie doit être grave et fréquente et que les tests à réaliser doivent être fiables et peu coûteux. Selon les projets conceptionnels des couples, ce type de dépistage doit s'accompagner d'un conseil génétique et d'un diagnostic prénatal. Les programmes de dépistage mobilisent en général de nombreux acteurs et d'importants moyens : organismes responsables de la planification familiale auxquels sont associés les personnels médicaux et paramédicaux ; associations de parents ou d'organisations bénévoles ; membres du clergé dont la participation, selon les populations concernées, peut s'avérer déterminante ; présentations des programmes de dépistage auprès du public par les canaux des mass média.

En France, par exemple, cinq maladies sont dépistées à la naissance : la phénylcétonurie, l'hypothyroïdie, la drépanocytose, l'hyperplasie congénitale des surrénales et la mucoviscidose. Concernant cette dernière maladie, le dépistage néonatal sur l'ensemble du territoire national a été instauré par les autorités de santé en 2002. Plusieurs arguments ont étayé cette décision : les résultats d'études épidémiologiques démontrant les bénéfices d'une prise en charge précoce sur les caractéristiques nutritionnelles, respiratoires et anthropométriques des patients, les résultats probants d'essais préliminaires menés en Bretagne, Normandie et région Centre, la disponibilité et la fiabilité d'un marqueur biologique de la maladie couplé à un test génétique. La mise en place du dépistage néonatal systématique a, de surcroît, été conditionnée par une nécessaire réorganisation de l'offre de soins : un agrément a été donné aux services hospitaliers en capacité d'assurer une prise en charge multidisciplinaire d'au moins 50 patients, ces services ayant alors le statut de Centres de ressources

et de compétence de la mucoviscidose (CRCM) où les enfants diagnostiqués doivent faire l'objet d'un suivi à 3, 6, 12 mois puis tous les ans. Sur la période 2002-2006, 3 527 353 nouveau-nés ont été testés en France, dont 808 (0,02 %) ont eu un diagnostic de mucoviscidose. L'existence d'un registre dédié à la mucoviscidose a permis d'observer une augmentation de la durée de vie et un vieillissement de la population des malades : la part des adultes (patients âgés de 18 ans ou plus) est ainsi passée de 17,8 % en 1992 à 35,4 % en 2001 puis à 55,9 % en 2017 (Bellis *et al.*, 2019).

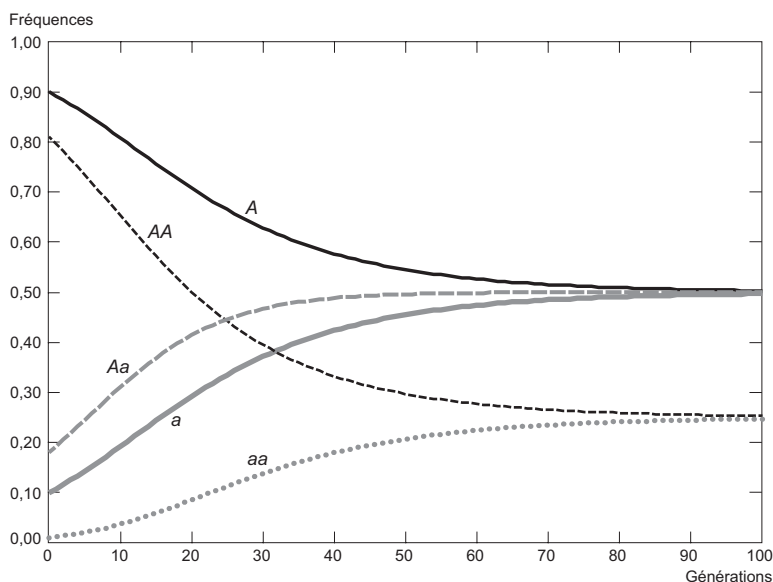
III. Approche critique par la génétique des populations

Comme indiqué en propos liminaires, les décisions prises par les politiques de santé dans le domaine des maladies génétiques reposent sur diverses approches et parviennent à des résultats probants. À l'aune du concept de transition sanitaire, les maladies génétiques pourraient à leur tour amorcer un recul, comme en ont connu jadis les maladies infectieuses et respiratoires puis les maladies cardiovasculaires. Dans quelques pays méditerranéens on assiste en effet, d'une part, à une quasi disparition de certaines déficiences létales ou fortement invalidantes (comme la β -thalassémie en Sardaigne), d'autre part, à des populations de malades qui autrefois mouraient jeunes mais qui atteignent de nos jours l'âge adulte, voire la vieillesse (comme les patients atteints de mucoviscidose en France). Ces progrès médicaux – qui pourraient se traduire par des gains potentiels d'espérance de vie – soulèvent cependant des questions inédites et d'ordres divers, dont quelques-unes seulement sont examinées ici.

III.1. Aspects génétiques

Envisagées du point de vue de la génétique des populations, les pratiques médicales modifient les situations d'équilibre auxquelles sont parvenues les fréquences alléliques sous l'effet de la sélection. Dans le cas général et schématique d'une maladie autosomique récessive où, du fait des traitements médicaux, les sujets homozygotes malades (génotype aa) deviennent aussi viables et féconds que les sujets homozygotes non malades (génotype AA), amenant ainsi la valeur sélective des premiers à un niveau élevé et équivalent à celui des seconds ($w_3 = w_1$), si durant ce processus les sujets hétérozygotes (génotype Aa) gardent une valeur sélective maximale ($w_2 = 1$), si par ailleurs il ne se produit pas de nouvelles mutations, la structure génétique de la population se modifie, d'après l'expression (8), de génération en génération conformément à la figure 3.

Figure 3. Évolution des fréquences alléliques et génotypiques
lorsque $w_3 = w_1 = 0,9$ et $w_2 = 1$, avec les fréquences initiales $p(A) = 0,9$ et $q(a) = 0,1$



Assurer un traitement médical permettant de soigner les sujets atteints d'une maladie autosomique récessive se traduit dans le pool génétique de la population par une augmentation progressive de la fréquence de l'allèle récessif délétère a et par une diminution progressive de la fréquence de l'allèle A , ces fréquences alléliques convergeant vers une nouvelle valeur d'équilibre. Dans le même temps, la fréquence des sujets aux génotypes homozygotes aa augmente, celle des génotypes homozygotes AA diminue et se rapproche de la précédente, celle des génotypes hétérozygotes Aa augmente sans dépasser la valeur 0,5. Dans le cas particulier de la mucoviscidose, son traitement médical exercé de façon optimale et continue reviendrait à obtenir $w_3 = w_1 = 0,98$ ce qui, avec $w_2 = 1$, donnerait d'après l'expression (8) les trajectoires suivantes : la fréquence $q(a)$ de l'allèle récessif délétère passerait de 2 % à 2,04 % après un premier cycle de reproduction, puis de 2,04 % à 2,08 % après un deuxième cycle de reproduction ; à ce rythme, le doublement de la fréquence allélique serait atteint après plus de 35 générations ; à l'issue de cette période, l'incidence de la mucoviscidose dans la population passerait de 1 sujet atteint pour 2 500 naissances à 1 atteint pour 625 naissances, soit une multiplication par quatre du nombre des malades.

Si le traitement médical des maladies autosomiques récessives provoque une augmentation de la fréquence des allèles délétères dans une population par suite d'un effet dépressif s'exerçant sur la sélection naturelle, il convient de préciser que cette augmentation est modérée et très lente ; elle est en revanche élevée et relativement rapide dans le cas des maladies autosomiques dominantes ou récessives liées au chromosome X. En outre, les mesures de prévention *stricto sensu* n'ont pas les mêmes conséquences que celles observées dans le cas du traitement médical des maladies : les décisions collectives de grande ampleur d'abstentions de procréation après conseil génétique conduisent à une diminution de la fréquence des allèles délétères qui, de modérée pour les maladies autosomiques, peut devenir élevée pour les maladies récessives liées au chromosome X ; quant aux décisions collectives d'avortements sélectifs après diagnostics prénatals, elles provoquent une augmentation modérée de la fréquence des allèles délétères dans le cas des maladies récessives, qu'elles soient autosomiques ou liées au chromosome X⁽¹²⁾, mais une diminution modérée des fréquences alléliques dans le cas des maladies autosomiques dominantes. Ces effets, différenciés selon les mesures prises en santé publique et les modes d'hérédité des maladies monogéniques, sont résumés dans le tableau 2 (d'après Holloway *et al.*, 1975).

Tableau 2. Effets des mesures de prévention et du traitement médical sur les fréquences alléliques, selon les principaux modes d'hérédité des maladies monogéniques

	Hérédité		
	Autosomique récessive	Autosomique dominante	Récessive liée à l'X
Conseil génétique et abstention de procréation	Diminution modérée	Diminution modérée	Diminution élevée
Diagnostic prénatal et avortement sélectif	Augmentation modérée	Diminution modérée	Augmentation modérée
Traitement médical de la maladie	Augmentation modérée	Augmentation élevée	Augmentation élevée

III.2. Quelques enjeux de société

III.2.1. Aspects médico-économiques

Du fait d'une augmentation spectaculaire de l'espérance de vie des personnes handicapées, le terme de « nouvelle longévité » (Azéma *et al.*, 2005) a été proposé pour prendre en compte, dans ses différentes composantes,

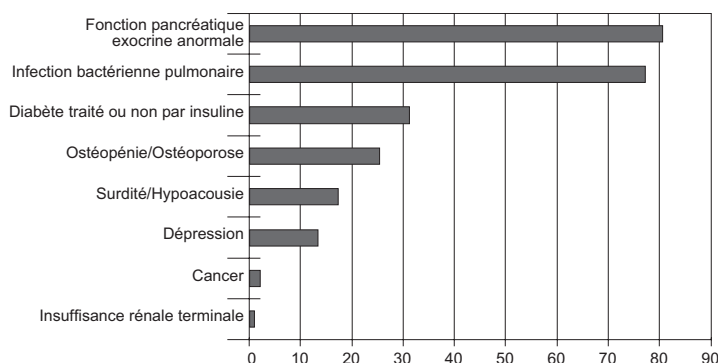
(12) Pour les maladies récessives liées au chromosome X, ceci n'est vérifié que si les avortements sélectifs sont pratiqués sur les fœtus de sexe masculin.

l'émergence de la question de leur vieillissement. Les auteurs donnent à cette question la définition préalable suivante :

« Une personne handicapée vieillissante est une personne qui a entamé ou connu sa situation de handicap (qu'elle qu'en soit la nature ou la cause) avant que de connaître les effets d'un vieillissement. La situation de handicap a donc précédé le vieillissement. »

Après quelques considérations historiques, méthodologiques et de disponibilité des données, les auteurs passent en revue les principales caractéristiques de cette nouvelle longévité : besoins émergents et recours aux ressources de santé, conséquences psychologiques et sociales des gains d'espérance de vie pour les personnes et leur entourage. Quelques aspects de cette problématique peuvent être illustrés dans le cas particulier de la mucoviscidose, qui répond à la définition ci-dessus dans la mesure où cette pathologie n'est plus aujourd'hui exclusivement pédiatrique. Alors que les principaux signes cliniques de la maladie (insuffisance pancréatique et infections récidivantes des voies respiratoires) – qui se manifestent dans la plupart des cas dès la petite enfance – sont encore présents chez les adultes, on observe chez ces derniers des complications auparavant inhabituelles et spécifiques à leur avance en âge. Ainsi, il ressort des données du Registre français de la mucoviscidose (figure 4)⁽¹³⁾ : une atteinte progressive de la fonction pancréatique endocrine conduisant à un diabète chez 31 % des adultes (patients âgés de 20 ans ou plus), des troubles de la minéralisation osseuse (25,2 % de cas d'ostéoporose), des troubles progressifs de l'audition (17,1 % de cas de surdité), des manifestations avérées d'anxiété sévère (13,2 % de cas de dépression ayant fait l'objet d'une évaluation et d'un suivi), la survenue d'un cancer à la suite d'immunosuppresseurs administrés

Figure 4. Éléments de morbidité chez les patients adultes atteints de mucoviscidose (en %)



(13) Bellis G. *et al.*, 2019, *op. cit.*

aux patients ayant subi une greffe d'organe (1,9 % de cas de cancer), la survenue de facteurs potentiellement néphrotoxiques (0,9 % de cas d'insuffisance rénale terminale). *De facto*, le processus du vieillissement fait apparaître des surincapacités et des risques de maladies dégénératives qui nécessitent une surveillance sanitaire adaptée et un surcroît de besoins médicaux.

En raison des traitements prolongés et des thérapeutiques coûteuses qu'elle nécessite, la mucoviscidose en France est inscrite depuis 1987 dans le dispositif des Affections de longue durée (ALD n° 18), qui est un mécanisme financier d'exonération pour les malades. Une évaluation médico-économique de la prise en charge en ALD permet de disposer d'un état des lieux des dépenses affectées à la mucoviscidose par l'Assurance maladie : 7 900 personnes sont actuellement prises en charge, ce qui représente un coût annuel moyen des montants remboursés de 34 720 euros par patient, soit pour l'ensemble 321 millions d'euros répartis en médicaments et soins de ville, dépenses hospitalières et prestations en espèce ; entre 2012 et 2017, le taux de croissance annuel moyen du nombre de patients pris en charge a été de 1,7 % et, sur cette période, le taux de croissance annuel moyen des dépenses a été de 13,4 %⁽¹⁴⁾. À ces remboursements liés aux parcours de soins s'ajoute le coût du dépistage néonatal de la mucoviscidose, financé par le fond de prévention de la Caisse nationale de l'assurance maladie (CNAMTS), dont le montant s'est élevé en 2012 à 11 388 euros par nouveau-né diagnostiqué⁽¹⁵⁾. Le financement collectif de ces coûts directs ne représente pas la seule donnée économique de la maladie ; une autre dimension est celle de l'insertion professionnelle des malades adultes (patients âgés de 20 ans ou plus). En la matière, les données disponibles permettent de retenir les tendances suivantes (Bellis *et al.*, 2005) : en 2003, la proportion d'actifs occupés était de 65,1 % (contre 90,1 % en France pour l'ensemble de la population âgée de 15 à 64 ans au premier trimestre 2003⁽¹⁶⁾). Pour plus de la moitié d'entre eux, les patients occupaient le plus souvent des postes d'employés (26,9 %), exerçaient une profession intermédiaire⁽¹⁷⁾ (13,0 %), étaient cadres ou exerçaient une profession intellectuelle supérieure (12,2 %). Donnée supplémentaire sur l'emploi – sans précision particulière sur l'aménagement des tâches ou des postes de travail –, la proportion d'actifs occupés à temps partiel était de 37,7 % (contre 16,5 % en population générale).

(14) Source : site Internet de l'Assurance maladie, cartographie des pathologies et des dépenses, mucoviscidose, année 2017.

(15) Source : Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant, bilan d'activité 2012.

(16) Source : Insee, France, portrait social 2003-2004.

(17) Professions intermédiaires de l'enseignement, de la santé, administratives et commerciales ; techniciens et agents de maîtrise.

III.2.2. Aspects technologiques et socioculturels

Les succès enregistrés par les programmes de lutte contre les maladies génétiques ne sont pas uniformes car des écarts – sinon des inégalités – entre pays méditerranéens subsistent du fait de contraintes économiques, d’une disparité des infrastructures sanitaires, d’un manque d’équipements et de personnels qualifiés dans certains milieux défavorisés, et parfois d’une impossibilité à transférer d’un pays à l’autre l’ensemble des techniques biomédicales propres au diagnostic prénatal. En outre, une tension se crée inévitablement dès lors que des examens prénuptiaux, des recommandations en matière de procréation, d’éventuelles considérations normatives sur les caractéristiques génétiques des enfants à naître se substituent à la liberté de choisir son conjoint et d’avoir des enfants. Cette question se pose probablement avec plus d’acuité encore dans les milieux culturels où l’approbation et l’acceptation du conseil génétique et des mesures de prévention qui lui sont associées doivent prévaloir sur les pratiques ancestrales des mariages consanguins et sur la perception positive qu’en ont les populations.

III.2.3. Aspects juridiques et éthiques

Dans quelques pays seulement, le diagnostic anténatal – qui englobe le diagnostic prénatal et le diagnostic pré-implantatoire – fait l’objet d’un encadrement juridique. Dans ces pays, il est en effet considéré qu’une réglementation et des exigences s’imposent aux instances hospitalières et aux personnels médicaux et paramédicaux (échographistes, généticiens, obstétriciens, pédiatres, psychologues, ...) qui attestent de la gravité et de l’incurabilité d’une atteinte fœtale, délivrent des avis en matière de thérapeutique et de pronostic de maladies génétiques, sont amenés à donner suite à la demande des couples qui souhaitent recourir à l’arrêt d’une grossesse ou à un tri embryonnaire pour des raisons médicales. En plus des organisations intergouvernementales comme l’OMS, l’Unesco et le Conseil de l’Europe, qui ont formulé des recommandations en ces domaines, les pays du bassin méditerranéen qui disposent en propre d’une législation ou de directives traitant du dépistage des maladies génétiques sont très peu nombreux : Espagne, France, Italie (Godard *et al.*, 2003). En France par exemple, le Code de la santé publique autorise la pratique du diagnostic pré-implantatoire sous certaines conditions (article L2131-4) :

« On entend par diagnostic pré-implantatoire le diagnostic biologique réalisé à partir de cellules prélevées sur l’embryon *in vitro*. Le diagnostic pré-implantatoire n’est autorisé qu’à titre exceptionnel dans les conditions suivantes : un médecin exerçant son activité dans un centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal [...] doit attester que le couple, du fait de sa situation familiale, a une forte probabilité de donner naissance à un enfant atteint d’une maladie génétique d’une particulière

gravité reconnue comme incurable au moment du diagnostic. Le diagnostic ne peut être effectué que lorsqu'a été préalablement et précisément identifiée, chez l'un des parents ou l'un de ses ascendants immédiats dans le cas d'une maladie gravement invalidante, à révélation tardive et mettant prématurément en jeu le pronostic vital, l'anomalie ou les anomalies responsables d'une telle maladie. Les deux membres du couple expriment par écrit leur consentement à la réalisation du diagnostic. Le diagnostic ne peut avoir d'autre objet que de rechercher cette affection ainsi que les moyens de la prévenir et de la traiter [...]. »

En dépit des recommandations internationales, des caractéristiques embryonnaires susceptibles d'être repérées grâce au diagnostic pré-implantatoire sont de plus en plus souvent recherchées – en particulier dans les pays ne disposant pas d'une réglementation – pour des indications qui posent question au plan éthique. D'après un consortium qui a fait le bilan mondial de dix années de collecte de données auprès de 57 centres participants (Harper *et al.*, 2012 ; Steffann *et al.*, 2005), le diagnostic pré-implantatoire s'est ainsi progressivement étendu à des indications telles que : la sélection d'embryons immunologiquement compatibles avec un frère ou une sœur aîné atteint d'une déficience du système immunitaire, de sorte qu'à sa naissance l'enfant devienne donneur potentiel⁽¹⁸⁾ ; la recherche de gènes de prédisposition à certains cancers (côlon, sein, ovaires, rétine) ou à des maladies neurodégénératives (maladie d'Alzheimer, par exemple), types de pathologies évocatrices dans l'ascendance pour lesquelles les parents refusent tout risque de transmission à leur enfant ; la possibilité de détecter le sexe dès le stade embryonnaire, de manière à choisir un garçon ou une fille pour convenance personnelle, familiale ou sociale⁽¹⁹⁾.

Conclusion

Agir pour lutter contre la mortalité due aux maladies génétiques provoque des difficultés inédites qui dépassent le seul cadre médical et dont les conséquences – peu visibles et sans liens immédiats avec les progrès obtenus – sont telles qu'elles peuvent s'apparenter à des crises. Examiner cette notion sous l'angle des politiques sanitaires à visée préventive et en aborder les contours par la génétique des populations permet d'en préciser les aspects. Il apparaît d'abord que les crises ont ici un caractère composite : elles convoquent tout autant l'évolution biologique des populations humaines que des défis économiques, culturels et éthiques qui s'imposent de fait à la société. Elles ont

(18) Il est procédé dans ce cas à un prélèvement de sang de cordon ombilical pour effectuer une transfusion ; l'embryon ainsi conçu est appelé « bébé médicament » ou « bébé du double espoir ».

(19) Les termes correspondants en anglais sont *family balancing* ou *social sexing*.

ensuite des effets paradoxaux : la lutte, bien que réussie, contre de multiples maladies génétiques provoque, d'une part, des changements de long terme et à forte inertie sur la structure génétique des populations, d'autre part, de nouvelles contraintes économiques et une forme de vulnérabilité professionnelle pour la catégorie des patients en âge d'être engagés dans la vie active. En termes de prévisibilité, les crises ont enfin des effets contrastés : aux ruptures des situations d'équilibre des fréquences alléliques et génotypiques dues aux actions de santé, dont les conséquences lointaines sont de nature à susciter un désintérêt pour les politiques publiques, s'opposent, en matière d'éthique médicale, la menace de remises en cause de principes établis et des risques réels de dérives face auxquels l'attention permanente et l'intervention du législateur sont déterminantes.

Bibliographie

- Allison A.C., 2009, « Genetic control of resistance to human malaria », *Current Opinion in Immunology*, 21, pp. 499-505.
- Azéma B., Martinez N., 2005, « Les personnes handicapées vieillissantes : espérances de vie et de santé ; qualité de vie », *Revue Française des Affaires Sociales*, 2, pp. 297-333.
- Baird P.A., Anderson T.W., Newcombe H.B., Lowry R.B., 1988, « Genetic disorders in children and young adults: a population study », *American Journal of Human Genetics*, 42, pp. 677-693.
- Bellis G., Cazes M.H., Durieu I., Gaimard M., Le Roux E., Parant A., 2005, *Observatoire national de la mucoviscidose. Rapport sur la situation de la mucoviscidose en France en 2002-2003*, Paris, Vaincre la Mucoviscidose et Institut national d'études démographiques, 128 p.
- Bellis G., Dehillotte C., Lemonnier L., 2019, *Registre français de la mucoviscidose. Bilan des données 2017*, Paris, Vaincre la Mucoviscidose et Institut national d'études démographiques, 51 p.
- Bennani C., Tamouza R., Rouabhi F., Benabadji M., Malou M., Élion J., Labie D., Beldjord C., 1993, « The spectrum of β -thalassaemia in Algeria: possible origins of the molecular heterogeneity and a tentative diagnostic strategy », *British Journal of Haematology*, 84, pp. 335-337.
- Bittles A.H., Black M.L., 2015, *Global patterns and tables of consanguinity*, [<http://consang.net>]
- Cao A., Rosatelli M.C., Monni G., Galanello R., 2002, « Screening for thalassemia: a model of success », *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, 29, pp. 305-328.
- Farrell P., Férec C., Macek M., Frischer T., Renner S., Riss K., Barton D., Repetto T., Tzetis M., Giteau K., Duno M., Rogers M., Levy H., Sahbatou M., Fichou Y., Le Maréchal C., Génin E., 2018, « Estimating the age of p.(PHE508del) with family studies of geographically distinct European populations and the early spread of cystic fibrosis », *European Journal of Human Genetics*, 26, pp. 1832-1839.
- Gabriel S.E., Bringman K.N., Koller B.H., Boucher R.C., Stutts M.J., 1994, « Cystic fibrosis heterozygote resistance to cholera toxin in the cystic fibrosis mouse model », *Science*, 266, pp. 107-109.
- Godard B., Kate L.T., Evers-Kiebooms G., Aymé S., 2003, « Population genetic screening programmes: principles, techniques, practices and policies », *European Journal of Human Genetics*, 11, pp. S49-S87.

- Harper J.C., Wilton L., Traeger-Synodinos J., Goossens V., Moutou C., Sengupta S.B., Pehlivan-Budak T., Renwick P., De Rycke M., Geraedts J.P.M., Harton G., 2012, « The ESHRE PGD Consortium: 10 years of data collection », *Human Reproduction Update*, 18, pp. 234-247.**
- Holloway S.M., Smith C., 1975, « Effects of various medical and social practices on the frequency of genetic disorders », *American Journal of Human Genetics*, 27, pp. 614-627.**
- Labie D., 2008, « Les thalassémiques sont protégés contre le paludisme par leur polyglobulie », *Hématologie*, 14, p. 320.**
- Mowat A., 2017, « Why does cystic fibrosis display the prevalence and distribution observed in human populations? », *Current Pediatric Research*, 21, pp. 164-171.**
- Organisation mondiale de la santé, 2005 « Lutte contre les maladies génétiques », *Rapport du Conseil Exécutif*, EB116/3, pp. 1-5.**
- Poolman E.M., Galvani A.P., 2007, « Evaluating candidate agents of selective pressure for cystic fibrosis », *Journal of the Royal Society Interface*, 4, pp. 91-98.**
- Steffann J., Feyereisen E., Kerbrat V., Romana S., Frydman N., 2005, « Diagnostic prenatal et diagnostic pré-implantatoire : arbre décisionnel, nouvelles pratiques ? », *Médecine Sciences*, 21, pp. 987-992.**
- Tadmouri G.O., Nair P., Obeid T., Al Ali M.T., Al Khaja N., Hamamy H.A., 2009, « Consanguinity and reproductive health among Arabs », *Reproductive Health*, 6, <https://doi.org/10.1186/1742-4755-6-17>.**