

# Dépistage d'hétérozygotes en population générale : de la génétique à l'éthique



→ **S. LYONNET**

Fondation Imagine, Institut des Maladies Génétiques, Université Paris Descartes – Sorbonne Paris Cité, Hôpital Necker-Enfants Malades, PARIS.

## Tentative de définition

On entend par dépistage génétique d'hétérozygotes la réalisation d'un ou de plusieurs tests génétiques qui visent à rechercher le statut d'hétérozygote, chez des personnes sans antécédent, a priori en bonne santé, et tirées de la population commune.

Ce type de test est, ou pourrait être, utilisé dans le cadre de maladies héréditaires autosomiques récessives, voire des maladies liées au chromosome X pour ce qui concerne les femmes, en recherchant alors leur statut de conductrice. Il vise ou viserait à déterminer si un individu est à risque d'avoir un enfant atteint de

ces maladies et, par conséquent, lui proposer aussi des attitudes permettant de les prévenir. Ces attitudes peuvent schématiquement relever de tests prénuptiaux (choix du couple orienté par la connaissance d'un statut d'hétérozygote), de tests de diagnostic prénatal, voire de diagnostic préimplantatoire.

Il est important de considérer que sont exclues ici les situations touchant des personnes atteintes de symptômes ou d'une maladie, les situations des personnes qui sont apparentées à un patient (frère, sœur par exemple), pour lesquelles on se retrouve en situation traditionnelle de conseil génétique; ou encore les maladies autosomiques dominantes pour lesquelles le statut d'hétérozygote "implique", par essence, le fait d'être atteint ou de devoir un jour être atteint de symptômes d'une maladie (on pourra alors parler de tests prédictifs pré-symptomatiques). Il est aussi à noter que ces tests individuels n'ont de sens que dans la constitution d'un couple ayant un projet d'enfant: leurs objectifs est d'estimer la probabilité que les descendants d'un couple puisse être atteints.

Cette définition étant posée, il est claire que le dépistage d'hétérozygote en population générale s'adresse à des sujets de tension éthique importante puisque:

- les tests concernent le statut génétique invariable d'un individu;
- les personnes en question sont en bonne santé;
- elles sont tirées d'une population sans aucune orientation médicale préalable;

– elles peuvent même être sélectionnées du fait même de leur appartenance ethnique ou géographique si l'on s'adresse à des mutations plus fréquentes dans telle ou telle population.

Il faut donc bien distinguer ces tests des informations génétiques à caractère individuel de nature diagnostique ou prédictive:

- ce ne sont pas des tests génétiques diagnostiques au sens étroit et il n'y a pas de bénéfice individuel pour l'individu lui-même en tant que personne;
- ce ne sont pas des tests conduits dans un contexte familial qui vont rechercher un statut d'hétérozygote – sachant a priori qu'un enfant a été atteint dans la famille –, ou encore un statut présymptomatique d'une maladie de risque élevé comme, par exemple, certaines formes familiales de cancer;
- ce ne sont enfin pas non plus des tests en population générale à bénéfice individuel, comme les tests de prédisposition à des facteurs de risque communs pour des maladies fréquentes, ou encore des tests pharmaco-génomiques qui viseraient à améliorer et personnaliser une prescription.

## Maladies candidates à un dépistage d'hétérozygotes en population générale

A ce jour, ont été considérées comme des situations propices aux dépistages hétérozygotes des maladies:

- graves et à début précoce (c'est-à-dire s'exprimant dès l'enfance);

## MISES AU POINT INTERACTIVES

– autosomiques récessives (voire récessives liées au chromosome X);  
– avec un conseil génétique approprié, voire un diagnostic prénatal possible;  
– et parfois dans le contexte d'une population à risque particulier pour des raisons d'appartenance ethnique ou géographique (par exemple pour les hémoglobinopathies dans le bassin méditerranéen ou drépanocytose chez les Africains).

Parmi les programmes connus, qui sont en cours, l'ont été ou pourraient l'être, on peut citer les programmes qui portent sur les maladies suivantes : mucoviscidose, thalassémies, hémoglobinopathies, drépanocytose, maladie de Gaucher, maladie de Tay-Sachs (notamment chez les Juifs ashkénazes) et amyotrophies spinales infantiles.

### Mode d'hérédité autosomique récessive : quelques rappels

Si les schémas de l'hérédité mendélienne restent présents à nos esprits depuis la classe de 3<sup>e</sup> ou nos études médicales, il est bon de rappeler que le calcul de la probabilité pour un couple d'avoir un enfant atteint d'une maladie récessive est toujours fondé sur l'équation : (probabilité que le père soit hétérozygote) x (probabilité que la mère soit hétérozygote) x un quart. Ainsi, le risque d'une personne hétérozygote deltaF508 d'avoir un enfant atteint de mucoviscidose est de :  $1 \times 1/25 \times 1/4$ , soit 1 %, car, en effet, la fréquence communé-

ment estimée des hétérozygotes pour un allèle mutant au locus *CFTR* est de 1/25 dans la population française.

Le **tableau I** donne les risques estimés d'avoir un enfant atteint, considérant différentes maladies autosomiques récessives selon cette équation et en fonction de la fréquence des hétérozygotes dans une population donnée. On y voit que, naturellement, c'est le risque que le conjoint soit hétérozygote qui détermine le risque global du couple.

A cet égard, il est bon de rappeler trois situations particulières à l'hérédité autosomique récessive et qui peuvent faire sortir de ce cadre habituel :

- les couples pour lesquels le conjoint d'une personne hétérozygote est lui-même apparenté à un enfant atteint de la maladie,
- les couples apparentés, situation dans laquelle la consanguinité de l'enfant va naturellement augmenter le risque selon le degré de parenté,
- les personnes qui, bien que non apparentées, sont originaires d'un même fond ethnique et/ou géographique avec parfois un risque d'hétérozygotie bien plus élevé que celui de la population générale.

Cette dernière considération est un rappel à l'idée importante que les calculs de risque en génétique doivent pouvoir s'appuyer sur les connaissances que nous avons de l'origine ethnique et géographique des consultants, et aussi de la fréquence et de la nature des muta-

tions dans des populations parfois très spécifiques, comme certaines populations insulaires ou de migrants.

### Parallèle avec le dépistage systématique néonatal

Le dépistage néonatal systématique obéit à trois ordres de fondements :

- **médical et éthique** : le bénéfice direct pour l'enfant, c'est-à-dire la mise à disposition d'un traitement qui, sans dépistage précoce, serait inefficace ou limité, ainsi que l'idée d'une accessibilité généralisée qu'elle soit régionale ou nationale;
- **bonne pratique** : la mise à disposition de tests de très bonne valeur prédictive positive, ainsi que de tests reproductibles, simples et contrôlables;
- **santé publique** : selon laquelle la prévalence de la maladie dépistée doit être suffisamment élevée pour que le coût du dépistage soit supportable par la société.

Ces conditions conduisent à la nécessité d'un réseau national efficace (en France, c'est celui de l'Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant), d'une information générale mais aussi, idéalement, personnalisée, d'un contrôle de qualité, d'une évaluation, d'un suivi, et même d'une recherche sur le dépistage.

Aujourd'hui, le dépistage en France est généralisé pour 4 maladies (phénylcétonurie, hypothyroïdies, hyperplasies surrénales congénitales et mucoviscidose) et ciblé pour une 5<sup>e</sup>, la drépanocytose. De manière adroite et volontaire, les tests de dépistage proposés chez les nouveau-nés ne sont pas fondés sur l'étude de l'ADN mais, en première analyse, sur des études biochimiques, hormonales, protéiques ou enzymatiques. Ce n'est qu'ensuite, et dans le cas du dépistage de la mucoviscidose, que des tests ADN sont proposés en deuxième rideau.

Maladie	$1 \times q^* \times 1/4$	Risque
Drépanocytose (Afrique)	$1 \times 1/10 \times 1/4$	1/40
Hémochromatose (Bretagne)	$1 \times 1/20 \times 1/4$	1/80
Mucoviscidose (Europe du Nord)	$1 \times 1/25 \times 1/4$	1/100
Maladie rare (1/10 000)	$1 \times 1/100 \times 1/4$	1/400
Maladie très rare (1/100 000)	$1 \times 1/316 \times 1/4$	1/1264
* q = fréquence hétéro		

**TABLEAU I** : Risque pour un hétérozygote d'avoir un enfant atteint d'une maladie autosomique récessive selon la maladie et la fréquence des hétérozygotes dans une population donnée.

Si un dépistage systématique d'hétérozygote devait être envisagé en situation néonatale, ce qui semble aujourd'hui inapproprié, il faudrait qu'il réponde à ces mêmes règles et obéisse aux prescriptions suivantes :

- volontariat,
- confidentialité,
- consentement informé,
- obligation d'information et offre d'un conseil génétique,
- contrôle de qualité,
- égalité d'accès.

### Critique raisonnée d'un dépistage systématique d'hétérozygote

#### ● Prédire ou médire ?

Naturellement, un dépistage génétique est fondé sur la recherche de mutations et ne permet parfois en rien de prédire un phénotype. On en veut pour preuve la grande variabilité inter- voire intrafamiliale de la mucoviscidose ou de beaucoup d'autres maladies autosomiques récessives en fonction des allèles concernés, de leurs combinatoires et aussi de facteurs modificateurs génétiques ainsi que du facteur d'environnement.

#### ● Dérive technologique

Le tsunami génétique qui déferle actuellement sur les pays développés est lié à la possibilité du séquençage à très haut débit de l'ADN qui bientôt, pour des raisons financières et technologiques, sera plus facile et moins cher qu'une recherche de mutations connues, voire

le séquençage de l'ensemble des régions codantes d'un gène. Il n'est donc pas anodin de se poser la question d'un dépistage d'hétérozygotes dans les situations où non seulement plusieurs loci pourraient être testés, mais une poignée de gènes, voire même tous les gènes de notre génome par les études de type exome (totalité des exons de notre génome) ! Cela est à portée de main, de temps et bientôt de bourse, la séquence de l'ensemble de l'exome d'un individu (aujourd'hui pour quelques milliers et bientôt quelques centaines d'euros) permettant d'imaginer que le dépistage "complet" des mutations hétérozygotes d'un individu soit accessible.

#### ● Dérive éthique

La question soulevée est terrible : si les séquences codantes (exome) ne concernent que 1,8 % de notre génome, déjà les études réalisées chez des personnes en bonne santé montre qu'un individu moyen est porteur d'un grand nombre de mutations considérées comme sévères selon leur position et leur nature (entre 50 et 200), ce qui pose bien entendu des problèmes de rendu des résultats et aussi d'importants problèmes de compréhension.

Autrement dit, ces méthodes écrasantes des points de vue technologique et économique risquent de nous pousser aux limites de l'éthique : que dira-t-on à une personne dépistée pour des maladies dont il est question plus haut, mais chez laquelle on trouvera aussi une mutation que l'on sait associée à un risque élevé du cancer du sein ou de la prostate ? Que

dira-t-on à ses parents dans la même situation (lequel a transmis et serait à risque) ? Donnera-t-on l'ensemble des résultats ou simplement les résultats correspondant aux maladies dépistables, c'est-à-dire traitables ? Quel sera le rôle de l'information et des généticiens dans cette situation ? Vaste chantier.

A cet égard, il est important de noter que des sociétés à but lucratif, souvent sans scrupules, ont déjà commencé à fournir ces tests génétiques directement aux consommateurs (en anglais *direct consumer*, DTC) pour rechercher non seulement quelques fantaisies de l'ordre de la couleur des yeux (autant se regarder dans la glace...) ou de la prédisposition à ressentir certaines odeurs, mais de manière beaucoup plus inquiétante quelques centaines de maladies génétiques ciblées, et tout à fait inconnues des candidats à ces tests.

### Conclusion

Face à ces situations, et pour que la médecine génomique reste médecine, c'est-à-dire individuelle et personnalisée, les conditions de l'espoir sont plus que jamais la transparence et la confidentialité, le bon sens et le pragmatisme, la prise en considération des questions psychologiques et de la possible stigmatisation, l'évaluation, l'information, l'éducation et la recherche.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.