

La prévention des hémoglobinopathies dans les pays non endémiques.

C. Badens

CERGM, CHU de la Timone, 27 Bd Jean Moulin, 13385 Marseille cedex 5. Tél: 04 91 80 20 00, Fax: 04 91 80 43 19. E-mail: badens@medecine.univ-mrs.fr

Manuscrit n°2293/drépano 3. Journée "Drépanocytose et -thalassémie", Société de pathologie exotique, mercredi 13 décembre 2000, Paris, France.

Summary: Prevention of hemoglobinopathies in non-endemic countries.

Although hemoglobinopathies are primarily found in Africa, India, SouthEast Asia and the Mediterranean area, their distribution is becoming worldwide due to increased migration. Unlike other genetic diseases, carriers can be detected by simple and cost-effective means. Prenatal hemoglobinopathy screening is possible and direct prenatal diagnosis can be offered to couples at risk of giving birth to a child affected by a major defect of the β -globin chain. Several hemoglobinopathy screening programmes have been organised in various countries of Northern Europe and have been effective in identifying couples at risk.

Résumé:

Les maladies génétiques de l'hémoglobine sont les maladies monogéniques les plus répandues dans le monde. Bien qu'elles touchent à l'origine les populations du pourtour méditerranéen, d'Afrique, d'Inde et d'Asie du Sud-est, leur distribution tend à devenir mondiale du fait des mouvements de population. Actuellement, dans les pays d'Europe du Nord, les hémoglobinopathies sont considérées comme un véritable problème de santé publique. À l'instar des pays endémiques d'Europe du Sud, diverses actions de prévention y sont organisées, combinant dépistage des porteurs hétérozygotes, conseil génétique des couples à risque et, le cas échéant, diagnostic prénatal.

hemoglobinopathy
thalassaemia
sickle cell disease
prevention
prenatal diagnosis

hémoglobinopathie
thalassémie
drépanocytose
prévention
diagnostic prénatal

Introduction

Les maladies de l'hémoglobine présentent une répartition mondiale bien particulière, comparable à celle de l'endémie paludéenne. Toutefois, cette répartition tend à devenir historique du fait des mouvements de population qui ont eu lieu vers l'Amérique du Nord et du Sud puis, plus récemment, vers l'Europe du Nord-ouest. Ces mouvements se sont faits des pays endémiques pour les hémoglobinopathies vers les pays dits, par opposition, non endémiques. Ils ont été assez importants, quantitativement, pour modifier les données épidémiologiques de ces affections génétiques.

En France, les premiers cas de thalassémies et de drépanocytose ont été décrits à Paris et à Marseille, au début des années 50, chez des sujets d'origine italienne (3, 5, 6). Par la suite, des cohortes importantes de malades se sont constituées dans les grandes villes, principalement dans les communautés d'origine italienne et d'Afrique du Nord.

En Angleterre, les premiers patients ont été décrits à partir de 1957, à la suite de l'immigration massive de Chypriotes. Puis, ce sont les populations d'origine indienne, pakistanaise et du Bangladesh, qui sont devenues les principales communautés à risque. À peu près à la même époque, la Belgique, l'Allemagne, le Luxembourg accueillait également des vagues de migrants originaires du pourtour méditerranéen ou d'Afrique sub-saharienne.

Ainsi, à quelques années d'intervalle, quasiment tous les pays d'Europe du nord ont été confrontés aux maladies de l'hémoglobine, chaque pays héritant des caractéristiques épidémiologiques du ou des pays d'origine des migrants. Ceci donne actuellement des cartes de répartition très hétérogènes (concentration dans les grandes villes) et des spectres de mutations extrêmement larges, contrairement à ce qui se passe dans les pays d'origine. On estime à l'heure actuelle que 5 % de la population d'Europe du Nord et 9 % des naissances font partie d'une communauté à risque pour les hémoglobinopathies (13).

Le dépistage des porteurs sains

Les maladies de l'hémoglobine possèdent une caractéristique quasiment unique pour une maladie génétique, celle d'être détectable de manière simple et fiable chez les porteurs sains. Dans la grande majorité des maladies récessives, un porteur n'est identifié qu'après avoir donné naissance à un enfant malade. Or, dans le cas des thalassémies comme dans le cas de la drépanocytose, si les porteurs sont totalement asymptomatiques, ils présentent toutefois des signes biologiques constants car la récessivité n'est pas totale: pour les thalassémies, il s'agit de la microcytose associée à l'hypochromie et à l'élévation de la fraction A2; dans le cas de la drépanocytose, il s'agit de la présence d'hémoglobine S chez l'hétérozygote, qui représente presque la moitié de l'hémoglobine circulante. Il est donc plus juste de parler de gènes co-dominants.

L'information des communautés et le conseil génétique ne sont pas sans poser des problèmes aux médecins qui ont à faire face aux différences de langues ainsi qu'à une grande diversité culturelle. Le Royaume-Uni, particulièrement concerné par l'accessibilité des services de santé et de médecine préventive aux minorités, a développé des systèmes d'information adaptés aux minorités, comme des cassettes vidéo dans la langue maternelle ou des consultations avec une infirmière ou un médecin de la même minorité.

L'adhésion des couples au DPN dépend de plusieurs facteurs :

- l'âge de la grossesse au moment du conseil génétique: des études ont montré que l'acceptation du DPN passe de 80 %, si le conseil génétique est donné au cours du premier trimestre, à 40 % s'il est donné au second trimestre (13),
- l'affection concernée: la thalassémie étant une affection plus sévère que la drépanocytose, elle motive une demande de DPN plus importante,
- les convictions religieuses en raison de l'interdit qui frappe l'interruption de grossesse dans certaines religions,
- le fait d'avoir déjà un enfant malade: il augmente considérablement l'adhésion au DPN.

Concrètement, en Europe du Nord, seuls la France et le Royaume-Uni organisent des programmes de prévention en période prénatale, financés par les collectivités (1, 7, 9, 10, 12). À cela s'ajoute le dépistage réalisé par les praticiens (généralistes, pédiatres, gynécologues) devant une microcytose à l'hémogramme ou en systématique et qui participe pour une part non négligeable à l'identification des couples de porteurs avant la première grossesse. Dans d'autres pays comme l'Allemagne ou les Pays Bas, aucun programme n'est organisé, les pouvoirs publics ne souhaitant pas s'engager dans la prévention de ces maladies.

Les programmes de prévention se sont révélés efficaces pour l'identification de couples de porteurs. En terme de diminution de naissances d'enfants malades, la baisse est surtout sensible pour les thalassémiques majeurs. En revanche, le nombre de drépanocytaires est en augmentation, en raison de la faible adhésion au diagnostic prénatal et des flux d'immigration récents d'origine africaine.

Conclusion

La prévention par le dépistage et le diagnostic prénatal est un moyen efficace pour permettre aux couples à risque pour les hémoglobinopathies d'avoir uniquement des enfants indemnes. La possibilité récente d'avoir recours au diagnostic

pré-implantatoire (diagnostic réalisé sur l'embryon obtenu par FIV) permet actuellement d'offrir de nouvelles alternatives aux familles opposées à l'interruption de grossesse. Par ailleurs, des progrès concernant le diagnostic prénatal sur les cellules embryonnaires ou fœtales circulant dans le sang maternel pourraient permettre dans un futur proche de s'affranchir des contraintes et des risques des prélèvements foetaux.

Les voies de recherche de nouvelles thérapeutiques concernant les patients d'hémoglobinopathies n'en demeurent pas moins actives comme en témoignent les récents progrès concernant les inducteurs de synthèse de l'hémoglobine foetale ou les avancées en matière de thérapie génique.

Références bibliographiques

1. BADENS C, MATTEI JF & LENA-RUSSO D - Prévention des maladies génétiques de l'hémoglobine. *Ann Pédi*, 1999, **46**, 8-14.
2. CAO A, GALANELLO R & ROSATELLI MC - Prenatal diagnosis and screening of the haemoglobinopathies. *Baillière's Clinical Haematology*, 1998, **11**, 215-238.
3. CAUSSADE L, NEIMANN N & WILLIG P - Un cas d'anémie du premier âge du type Cooley. *Arch Fr Pédiatr*, 1948, **5**, 410-413.
4. D'ALTON ME & DECHERNEY A - Prenatal Diagnosis. *N Engl J Med*, 1993, **328**, 114-120.
5. GIRAUD P, ORSINI A, MANGIAPAN Th & BADETTI L - Microdrépanocytose chez un enfant de race blanche. *Arch Fr Pédiatr*, 1955, **12**, 214.
6. GIRAUD P, ORSINI A & ROUSSEL JA - propos de trois observations de maladies de COOLEY. *Pédiatrie*, 1950, **5**, 249.
7. GREENGROSS P, HICKMAN M, GILL M, DUGAN B & DAVIES S - Outcomes of antenatal screening for haemoglobinopathies. *J Med Screen*, 1999, **6**, 3-10.
8. KAN YW, GOLBUS SM, KLEIN P & DOZY AM - Successful application of prenatal diagnosis in a pregnancy at risk for homozygous -thalassemia. *N Engl J Med*, 1975, **292**, 1096-1099.
9. LENA-RUSSO D, ERNY N, SERRADIMIGNI F, BADENS C, AUBINAUD M *et al.* - Maladies génétiques de l'hémoglobine: Prévention dans les centres de Planification et d'Education Familiale de la Protection Maternelle et Infantile à Marseille. *Presse Méd*, 1996, **25**, 151-153.
10. MODELL B & KULIEV A - The history of Community Genetics: The contribution of the Haemoglobin Disorders. *Community Genetics*, 1998, **1**, 3-11.
11. OMS - Community control of hereditary anaemias: Memorandum from a WHO meeting. *Bull Org Mond Santé*, 1983, **61**, 63-80.
12. ORSINI A, VOVAN L & LENA-RUSSO D - Dépistage scolaire dans la région Marseillaise, étude analytique de 35 289 examens. *Arch Fr Pédiatr*, 1987, **44**, 455-459.
13. PETROU M & MODELL B - Prenatal screening for haemoglobin disorders. *Prenatal diagnosis*, 1995, **15**, 1275-1295.