Tests génétiques. Questions scientifiques, médicales et sociétales

Jean-Claude Ameisen, Francois Cambien, Benoit Dervaux, Sophie Douay, Jean-Paul Gaudillière, Claire Julian-Reynier, Vololona Rabeharisoa, Michel Roussey, Hagay Sobol, Celine Verstuyft

▶ **To cite this version:**

Jean-Claude Ameisen, Francois Cambien, Benoit Dervaux, Sophie Douay, Jean-Paul Gaudillière, et al.. Tests génétiques. Questions scientifiques, médicales et sociétales . [Research Report] Institut national de la santé et de la recherche médicale(INSERM). 2008, 390 p., figures, tableaux, carte, références bibliographiques et webographiques disséminées. hal-01572050

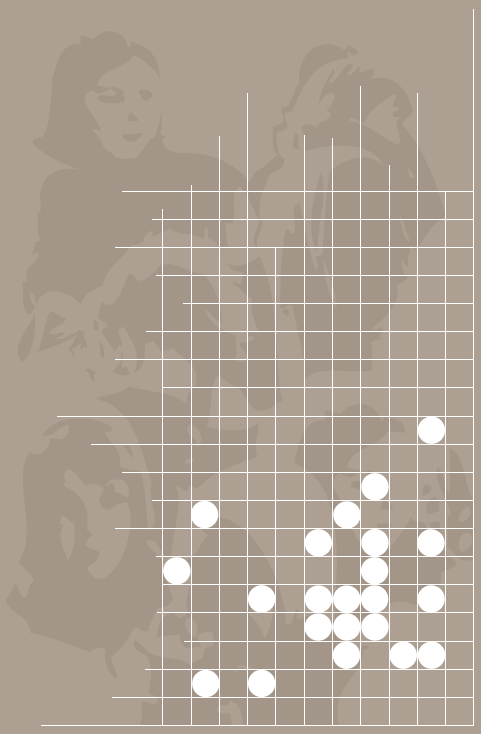
HAL Id: hal-01572050

https://hal-lara.archives-ouvertes.fr/hal-01572050

Submitted on 4 Aug 2017

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.



Tests génétiques

Questions scientifiques, médicales et sociétales

Expertise collective

Instituts thématiques

Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale

Tests génétiques

Questions scientifiques, médicales et sociétales

Tests génétiques
Questions scientifiques, médicales et sociétales

ISBN 978-2-85598-870-5

Dans la même collection

- Lombalgies en milieu professionnel. Quels facteurs de risques et quelle prévention ? 2000
- Dioxines dans l'environnement. Quels risques pour la santé ? 2000
- Hormone replacement therapy. Influence on cardiovascular risk ? 2000
- Rythmes de l'enfant. De l'horloge biologique aux rythmes scolaires. 2001
- Susceptibilités génétiques et expositions professionnelles. 2001
- Éducation pour la santé des jeunes. Démarches et méthodes. 2001
- Alcool. Effets sur la santé. 2001
- Cannabis. Quels effets sur le comportement et la santé ? 2001
- Asthme. Dépistage et prévention chez l'enfant. 2002
- Déficits visuels. Dépistage et prise en charge chez le jeune enfant. 2002
- Troubles mentaux. Dépistage et prévention chez l'enfant et l'adolescent. 2002
- Alcool. Dommages sociaux, abus et dépendance. 2003
- Hépatite C. Transmission nosocomiale. État de santé et devenir des personnes atteintes. 2003
- Santé des enfants et des adolescents, propositions pour la préserver. Expertise opérationnelle. 2003
- Tabagisme. Prise en charge chez les étudiants. 2003
- Tabac. Comprendre la dépendance pour agir. 2004
- Psychothérapie. Trois approches évaluées. 2004
- Déficiences et handicaps d'origine périnatale. Dépistage et prise en charge. 2004
- Tuberculose. Place de la vaccination dans la maladie. 2004
- Suicide. Autopsie psychologique, outil de recherche en prévention. 2005
- Cancer. Approche méthodologique du lien avec l'environnement. 2005
- Trouble des conduites chez l'enfant et l'adolescent. 2005
- Cancers. Pronostics à long terme. 2006
- Éthers de glycol. Nouvelles données toxicologiques. 2006
- Déficits auditifs. Recherches émergentes et applications chez l'enfant. 2006
- Obésité. Bilan et évaluation des programmes de prévention et de prise en charge. 2006
- La voix. Ses troubles chez les enseignants. 2006
- Dyslexie, dysorthographie, dyscalculie. Bilan des données scientifiques. 2007
- Maladie d'Alzheimer. Enjeux scientifiques, médicaux et sociétaux. 2007
- Croissance et puberté. Évolutions séculaires, facteurs environnementaux et génétiques. 2007
- Activité physique. Contextes et effets sur la santé. 2008
- Autopsie psychologique. Mise en œuvre et démarches associées. 2008
- Saturnisme. Quelles stratégies de dépistage chez l'enfant. 2008
- Jeux de hasard et d'argent. Contextes et addictions. 2008
- Cancer et environnement. 2008

Ce logo rappelle que le code de la propriété intellectuelle du 1er juillet 1992 interdit la photocopie à usage collectif sans autorisation des ayants-droits.
Le non-respect de cette disposition met en danger l'édition, notamment scientifique.

Toute reproduction, partielle ou totale, du présent ouvrage est interdite sans autorisation de l'éditeur ou du Centre français d'exploitation du droit de copie (CFC, 20 rue des Grands-Augustins, 75006 Paris).

Couverture: conception graphique © Frédérique Koulikoff, DISC Inserm

Tests génétiques

Questions scientifiques, médicales et sociétales

Expertise collective

Ce rapport présente les travaux du groupe d'experts réunis par l'Inserm dans le cadre de la procédure d'expertise collective (annexe 1), pour répondre à la demande de la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (Cnamts) concernant les aspects scientifiques, médicaux et sociétaux des tests génétiques. Ce travail s'appuie sur les données scientifiques disponibles en date du dernier trimestre 2006. Près de 600 articles ont constitué la base documentaire de cette expertise.

Le centre d'expertise collective de l'Inserm a assuré la coordination de cette expertise collective.

Groupe d'experts

Jean-Claude AMEISEN, Président du Comité d'éthique de l'Inserm, EMI–U 9922, Faculté de médecine Xavier Bichat, Paris

François CAMBIEN, Génétique épidémiologique et moléculaire des pathologies cardiovasculaires, Inserm U 525, Faculté de médecine Pitié-Salpêtrière, Paris

Benoît DERVAUX, Labores/Cresge (Laboratoire de recherches économiques et sociales/Centre de recherches économiques, sociologiques et de gestion), Lille

Sophie DOUAY, Laboratoire d'études et de recherche en droit social, Université de Lille 2, Lille

Jean-Paul GAUDILLIERE, Cermes (Centre de recherche médecine, sciences, santé et société), Inserm U 750, Villejuif

Claire JULIAN-REYNIER, Épidémiologie et sciences sociales appliquées à l'innovation médicale, Inserm U 379, Institut Paoli Calmettes, Marseille

Vololona RABEHARISOA, Centre de sociologie de l'innovation, École des Mines de Paris, Paris

Michel ROUSSEY, Département de médecine de l'enfant et de l'adolescent, Hôpital Sud, CHU, Université de Rennes I, Rennes

Hagay SOBOL, Cancérologie, Inserm U 599, Institut Paoli Calmettes, Marseille

Céline VERSTUYFT, Pharmacogénétique, métabolisme et pharmacodynamie, EA 276, Faculté de médecine St-Antoine, Université Pierre et Marie Curie, Paris

Ont présenté une communication

Ségolène AYMÉ, Service information sur les maladies rares, Inserm SC11, Paris

Marc DELPECH, Laboratoire de biochimie et génétique moléculaire, Inserm U 567 et UMR 8104 CNRS, Institut Cochin, Paris ; Michel GOOSSENS, Laboratoire de biochimie et génétique moléculaire et Inserm U 841, Hôpital Henri Mondor, Créteil ; Michel VIDAUD, Laboratoire de biochimie et génétique moléculaire UMR 745, Université Paris Descartes, Paris

Alexandra DURR, Neurologie et thérapeutique expérimentale, Inserm U 679, Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris

Pascale GUICHENEY, Institut de myologie, Inserm U 582, Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris

François THÉPOT, Adjoint du directeur médical et scientifique, Agence de la biomédecine, Saint-Denis la Plaine

Ont rédigé une note de lecture

Henri ATLAN, Centre de recherche en biologie humaine, Jérusalem

Bertrand JORDAN, CNRS, Marseille-Nice Génopole

Alex MAURON, École de médecine, Université de Genève

Arnold MUNNICH, Département de génétique et Inserm U781, Hôpital Necker-Enfants-Malades, Paris

A effectué une relecture critique du document

Josué FEINGOLD, Consultation de génétique clinique, Département de génétique et cytogénétique, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris

Coordination scientifique, bibliographique et logistique

Fabienne BONNIN, attachée scientifique, Centre d'expertise collective de l'Inserm, Faculté de médecine Xavier-Bichat, Paris

Catherine CHENU, attachée scientifique, Centre d'expertise collective de l'Inserm, Faculté de médecine Xavier-Bichat, Paris

Jeanne ÉTIEMBLE, directrice, Centre d'expertise collective de l'Inserm, Faculté de médecine Xavier-Bichat, Paris

Cécile GOMIS, secrétaire, Centre d'expertise collective de l'Inserm, Faculté de médecine Xavier-Bichat, Paris

Anne-Laure PELLIER, attachée scientifique, Centre d'expertise collective de l'Inserm, Faculté de médecine Xavier-Bichat, Paris

Marie-Josèphe SAUREL-CUBIZOLLES, chargée d'expertise, Centre d'expertise collective de l'Inserm, Faculté de médecine Xavier-Bichat, Paris

Chantal RONDET-GRELLIER, documentaliste, Centre d'expertise collective de l'Inserm, Faculté de médecine Xavier-Bichat, Paris

Sommaire

Notes de lecture XI

Avant-propos XXXIII

I Du déterminisme génétique aux tests 1

1. Déterminisme génétique : implications scientifiques, médicales et éthiques 3
2. Susceptibilité génétique aux pathologies communes cardiovasculaires 43
3. Prédisposition génétique au cancer 73
4. Pharmacogénétique 89
5. Évaluation économique des tests génétiques 103

II Dépistages chez l'enfant 123

6. Tests génétiques chez l'enfant 125
7. Tests génétiques en anténatal 161

III Enjeux sociétaux des tests génétiques 187

8. Information génétique, croyances et comportements de santé 189
9. Relation médecin-patient 205
10. Surveillance et régulation de l'usage des tests génétiques 223
11. Information génétique et assurance 247
12. Encadrement juridique de l'information génétique 259

Principaux constats et principes d'actions 287

Communications 291

Génétique des pathologies cardiaques familiales monogéniques 293

Tests présymptomatiques en neurogénétique 311

Pratique des tests génétiques en médecine 321

Contrôle de qualité des tests et coopération internationale 329
Encadrement législatif et réglementaire des tests génétiques à visée médicale 331

Glossaire 335

Annexes 341
Expertise collective Inserm : éléments de méthode 343
Activité 2003/2004 du réseau « mucoviscidose » des laboratoires de génétique moléculaire 349

Note de lecture

Ce rapport est bienvenu à plus d'un titre. Il arrive à un moment particulier de l'histoire de la génétique. Les technologies de l'ADN sont devenues de plus en plus performantes et elles permettent le développement de biotechnologies diverses, parmi lesquelles les tests génétiques occupent une place importante. Mais en même temps, les analyses de génomes de plusieurs espèces, dont l'espèce humaine, ainsi que de nouvelles découvertes inattendues en biologie moléculaire et cellulaire (prions, possibilité de clonage reproductif de mammifère par « reprogrammation » de génomes de cellules adultes déjà différenciées, plasticité cellulaire…) ont montré les limites des représentations du déterminisme génétique dominantes pendant plusieurs décennies. L'importance des mécanismes épigénétiques avait été oubliée au profit d'un néo-préformationnisme où le génome fonctionnait à la manière d'un programme d'ordinateur (métaphore du « programme » génétique souvent confondue avec la réalité du code du même nom). Les gènes étaient censés contenir la totalité de l'information déterminant le développement, ainsi que les structures et les fonctions, normales et pathologiques, des organismes. Mais des mécanismes épigénétiques sont de plus en plus reconnus aujourd'hui dans la régulation d'activités diverses des gènes, y compris dans la cancérisation. L'organisme contrôle les gènes au moins autant que les gènes contrôlent l'organisme. Dans le contexte de cette nouvelle biologie dite « post-génomique », ou « génomique fonctionnelle », ou « protéomique », ou « biocomplexité », il est important de bien délimiter la place des technologies du gène. Les nombreux échecs des essais de thérapies géniques ont renforcé la déception de ceux qui avaient espéré que le chemin serait facile depuis la connaissance du gène d'une maladie – dans les rares cas de maladies monogéniques à forte pénétrance – jusqu'au traitement de cette maladie par transgenèse. Sur le plan théorique, certains ont été tentés de voir dans la « fin du tout-génétique » (Atlan H., Inra Editions, 1999) la fin de la génétique elle-même, d'autant plus que la définition même de ce qu'est un gène est devenue multiforme, dépendant du niveau d'analyse, moléculaire, fonctionnel, cellulaire, organismique. Autrement dit, la remise en question des représentations classiques simplistes sur les déterminismes génétiques a produit chez certains un scepticisme conduisant à jeter, si l'on peut dire, le bébé-gène avec l'eau du bain. Mais en même temps, la conviction que notre avenir et celui de notre descendance sont inscrits dans nos gènes, notamment pour ce qui concerne les maladies futures, est encore très forte dans le grand public, et joue parfois le rôle d'une véritable superstition « génétique ». Des tentatives de diffuser et banaliser la pratique de tests génétiques de toutes sortes profitent évidemment

de cette crédulité. Il était donc important d'entrer dans les détails de différentes sortes de déterminismes génétiques, maladies monogéniques dominantes ou récessives, à forte ou faible pénétrance, maladies polygéniques et gènes de prédispositions, caractères phénotypiques mal définis, tels que traits comportementaux, corrélés de façons plus ou moins rigoureuses avec des marqueurs génétiques dont les fonctions sont inconnues et peuvent être inexistantes. Il est évident que la seule qualification de « test génétique » n'a pas la même valeur diagnostique et prédictive dans toutes ces situations.

Le but de ce rapport était donc de faire le point, de façon différentielle suivant les situations, sur la crédibilité à accorder à des annonces plus ou moins sensationnelles de mise au point – et de mise sur le marché – de tests génétiques, en évitant deux écueils opposés : confiance aveugle en la valeur prédictive du « génétique » en toutes circonstances, et méfiance tout aussi aveugle, généralisée à partir de cas malheureusement réels, de tromperies sur la marchandise.

Ce but a été atteint en grande partie. On peut pourtant regretter que le rapport n'aborde pas du tout la question des tests génétiques appliqués au diagnostic ou à la prédiction de troubles du comportement. Qu'il s'agisse de maladies mentales relativement bien définies – malgré les différences d'écoles – ou de comportements considérés comme anormaux (agressivité, instabilité, troubles de l'attention, états dépressifs divers…) ou encore de traits de caractère et de comportements non pathologiques (orientations sexuelles…), des marqueurs génétiques sont régulièrement recherchés, et parfois « trouvés », avec publications dans des journaux scientifiques reconnus. Or, dans ce domaine, le caractère problématique de cette approche est encore plus grand, en son fondement pourrait-on dire, car le trait phénotypique supposé être déterminé génétiquement, même en partie, est très mal défini. Les comportements, normaux ou pathologiques, font partie d'ensembles non homogènes qui ne sont pas définis de façon univoque, malgré les efforts des classifications psychiatriques, au contraire, malgré tout, de ce que l'on observe même dans les maladies multifactorielles comme les diabètes, les cancers, ou les maladies cardiovasculaires. Dans ces conditions, la recherche de corrélations entre génotype et phénotype n'a plus aucun sens, dès lors que le phénotype lui-même est mal défini et dépend d'appréciations plus ou moins subjectives. Cette question a été abordée récemment à propos de la mise sur le marché, pour le moins abusive, de tests génétiques dits « de l'autisme », qui a donné lieu à un avis du comité d'éthique de l'Inserm. Le rapport gagnerait certainement à être complété par une analyse des problèmes particuliers que pose la recherche de déterminants génétiques de comportements normaux ou pathologiques.

Henri Atlan
Professeur émérite de biophysique
Directeur du Centre de recherche en biologie humaine, Jérusalem

Note de lecture

Les tests génétiques, et les informations « objectives » qu'ils apportent, sont en passe de changer nombre de nos pratiques médicales et extra médicales. Même si leur objectivité n'est parfois qu'apparente, il est indéniable qu'ils répondent à nombre de questions de manière incomparablement plus précise que les méthodes précédemment employées. Cette précision même pose parfois problème, dans la mesure où elle ne laisse plus place à un « doute raisonnable » qui évitait parfois des révélations douloureuses ou des choix difficiles. Il est donc extrêmement utile de tenter un état des lieux sur ce secteur et son évolution. Le rapport présente des thématiques qui sont souvent abordées sous différents aspects, sa lecture sera utile aussi bien pour les professionnels que pour ceux, simples citoyens, qui cherchent à appréhender l'ensemble de ces nouvelles techniques et de leurs applications.

Un point important me semble rester en suspens, et devrait à mon avis faire l'objet d'une étude ultérieure (mais passablement urgente) : celui des « autotests », effectués par des laboratoires situés dans les nombreux pays qui admettent ce type de pratique commerciale. Le rapport mentionne ces autotests, mais sans développer le sujet ; or cette possibilité est maintenant ouverte, et nombreux seront sans doute ceux qui souhaiteront profiter de cette « liberté ». On peut raisonnablement penser qu'il sera bientôt possible de faire réaliser de nombreux tests génétiques en dehors de tout encadrement, en envoyant un prélèvement à une entreprise (étrangère) ayant « pignon sur Internet », laquelle fournira le résultat en quelques jours ou quelques semaines, à un coût nettement inférieur à mille euros. Du coup, le beau modèle du test génétique comme « acte médical intégré » risque d'être complètement déstabilisé, et on voit bien l'effet catastrophique que pourrait avoir l'annonce, sans aucun encadrement, d'un résultat mettant en jeu le pronostic vital du demandeur ou de sa descendance. Il ne semble pas réaliste de tenter d'empêcher les citoyens français de faire ainsi appel à ces firmes spécialisées, s'ils en ressentent l'envie ou le besoin et sont prêts à en assumer les frais. Comment faire en sorte qu'ils aient conscience du besoin d'une aide à l'interprétation des résultats ? Comment leur offrir cette aide, – tout en tentant de les persuader de passer par le chemin de l'acte médical intégré – à condition que celui-ci soit offert dans des conditions d'accessibilité et de délai raisonnables ?

Il existe déjà en France une situation de ce type, celle des tests de paternité : étroitement encadrés dans notre pays par l'autorité judiciaire, ils sont librement disponibles sur Internet à des tarifs parfois inférieurs à cent euros. Il

serait certainement intéressant d'effectuer une étude capable de mesurer le niveau réel de recours à ces tests « privés », son évolution dans le temps et les conséquences qu'ont ces résultats « bruts » sur les situations familiales et les relations de parenté. Un tel examen aiderait certainement à envisager de manière réaliste l'impact possible des autotests dans le domaine de la génétique médicale, sujet d'une future étude dont la nécessité va certainement se faire sentir si l'on songe, par exemple, à la récente affaire du « test génétique de l'autisme » dont la commercialisation (aux États-Unis) est envisagée par l'entreprise française Integragen.

Bertrand Jordan
Généticien, directeur de recherche émérite au CNRS
Coordinateur-fondateur Marseille-Nice Génopole

Note de lecture

Dans ce rapport, le groupe d'experts propose un tour d'horizon des applications diagnostiques actuelles de la génétique médicale, des espoirs que ces applications font naître et des décisions de politique publique liées à la mise en œuvre, à plus ou moins large échelle, de ces méthodes. Le document se présente d'emblée comme une synthèse de ce domaine d'application de la génétique médicale, probablement unique en langue française. Bien entendu, les aspects proprement scientifiques et techniques du document et de ses recommandations ne font pas l'objet de cette note, mais c'est plutôt sous l'angle éthique que j'ai lu ce document en accord avec mon propre domaine d'expertise.

Le document s'ouvre sur un chapitre introductif de caractère historique et philosophique, qui développe les implications de la notion de déterminisme génétique. En effet, des formes plus ou moins simplistes de cette notion sont souvent présentes dans « l'air du temps ». De telles idées sont par exemple véhiculées par le traitement sensationnaliste de certaines « découvertes » de la génétique comme le gène de l'homosexualité ou le gène de la violence… Ce chapitre distingue avec pertinence trois questions bien réelles qui se cachent derrière ce discours. Premièrement, l'idée que la biographie d'une personne est inscrite quelque part dès la conception, idée métaphysique qui renvoie à des discussions philosophiques séculaires sur le déterminisme en général et sur la causalité. La seconde question est plus spécifiquement scientifique, c'est celle de savoir si la biographie d'un individu possède en quelque sorte une inscription biologique. Enfin la troisième concerne l'évaluation du message réellement fourni par les découvertes scientifiques actuelles. Ce chapitre présente un tour d'horizon historique des doctrines inspirées peu ou prou par telle ou telle version du déterminisme génétique : darwinisme social, eugénisme, lecture populaire de la théorie du « gène égoïste ». Historiquement, ces dérives éthiques ont souvent, mais pas toujours, été liées à des doctrines racistes ou xénophobes, ou encore à des préjugés tendant à justifier la stratification sociale des sociétés modernes. Sans avoir le côté strident ou violemment idéologique de jadis, certaines de ces controverses continuent aujourd'hui autour de l'importance relative donnée à la génétique et à l'environnement. Toutes ces notions appellent d'ailleurs un véritable travail philosophique, comme aussi la notion de gène « normal » ou « anormal », travail dont le chapitre rend compte en faisant référence à la littérature pertinente. Un certain nombre de notions fondamentales de génétique médicale et populationnelle sont ici rappelées, de manière à mettre en perspective les pouvoirs de prédiction de la génétique,

chapitre complété par quelques informations concernant l'épigénétique et les pièges de la causalité.

La place donnée à des enjeux théoriques fondamentaux dans ce rapport, dont l'usage principal sera pratique, doit être saluée. En effet, c'est un véritable guide de lecture qui est ainsi fourni, en particulier aux usagers de ce document qui ne seraient pas des spécialistes des pratiques diagnostiques discutées en détail. Deux chapitres concernent respectivement les tests génétiques chez l'enfant et ceux pratiqués en anténatal, deux chapitres de la génétique médicale qui sont évidemment très riches en questionnements éthiques. C'est particulièrement le cas des dépistages néonataux (DNN) qui ont d'ores et déjà une longue histoire (les *Guthrie cards* apparaissent en 1963) et qui ont été dès l'origine l'objet d'une réflexion éthique fournie. Tant les critères éthiques classiques justifiant le DNN que les controverses plus récentes visant parfois à réviser ces critères sont présentés de façon très détaillée. Des problèmes éthiques assez inédits posés par le DNN de l'hémochromatose sont particulièrement intéressants et marquent peut-être un tournant dans la réflexion éthique sur les dépistages génétiques. Le chapitre concernant les tests génétiques en anténatal est particulièrement remarquable par la clarté avec laquelle il présente les différentes options de diagnostic et de dépistage possibles. Le fait de traiter ensemble les diagnostics prénatal, préimplantatoire et préconceptionnel, ainsi que le diagnostic prénatal avec ou sans signe d'appel, contribue beaucoup à clarifier un domaine qui est traditionnellement traité de manière beaucoup plus fragmentée. Sur chacune de ces modalités diagnostiques, la littérature bioéthique internationale est citée de façon très complète. On relève en particulier un traitement exhaustif des différentes controverses à la fois techniques, éthiques et de santé publique qu'ont suscité les diverses modalités de dépistage de la mucoviscidose. Le traitement du diagnostic préimplantatoire rappelle que celui-ci peut être mis en œuvre avec des finalités diverses, dont l'évaluation éthique doit être différenciée. Quant au diagnostic préconceptionnel, c'est-à-dire en fait le dépistage populationnel des hétérozygotes, il est présenté en partant des exemples classiques des campagnes de dépistage des hémoglobinopathies et ainsi que de certaines maladies métaboliques telles que le Tay-Sachs. Là encore, le lecteur trouvera un recensement complet des avis de comités d'éthique et de sociétés professionnelles concernant ces programmes.

Après un chapitre consacré aux tests génétiques pour les pathologies cardiovasculaires, un chapitre très substantiel est voué à l'oncogénétique. Les pratiques actuelles et futures de la consultation d'oncogénétique, de l'identification de populations à haut risque jusqu'au conseil génétique conduit avec les individus ainsi identifiés, sont traitées en présentant les différents modèles possibles de consultation et en recensant les activités actuelles dans ce domaine en France.

La pharmacogénétique est un domaine un peu plus futuriste, car si la recherche dans ce champ a fait d'énormes progrès depuis l'identification des acétyleurs

lents de l'isoniazide dans les années 1950, les applications pratiques de ces découvertes sont peu nombreuses à ce jour. Il n'en reste pas moins qu'une bonne connaissance de la pharmacogénétique est essentielle pour comprendre les directions futures en recherche pharmacologique et les espoirs suscités par cette discipline dans le domaine de la qualité des soins. Un certain nombre de disciplines médicales où la pharmacogénétique peut apporter un « plus » en termes de prévention des accidents graves liés à des réactions individuelles aux médicaments sont présentées dans ce chapitre.

Les diagnostics et dépistages génétiques constituent un sujet particulièrement fascinant pour des sciences sociales qui s'intéressent aux pratiques de santé, puisqu'il mobilise des représentations collectives très riches sur la santé et la maladie, la fatalité, l'inné et l'acquis, le normal et l'anormal. Ce chapitre présente une remarquable revue de la littérature des sciences sociales, tant sur les motivations et les représentations de la population générale que celle des groupes humains particulièrement concernés par les tests génétiques. D'autres études ont cherché à préciser l'influence des tests génétiques sur les comportements en matière de procréation, ainsi qu'en matière de santé et de prévention. On peut seulement regretter que le domaine francophone participe de manière relativement modeste à ce chantier de sciences sociales en plein essor au plan international.

Un chapitre fait le point des effets des tests génétiques sur la relation médecin-patient. On est ici dans le domaine de l'anthropologie médicale, qui a relevé précocement le statut ambigu du probant dans la consultation génétique. Souvent celui-ci, dépositaire de renseignements pertinents pour les membres de sa famille, est invité à prendre un rôle actif vis-à-vis de ses proches et à devenir une espèce de « pionnier moral ». Ceci suscite une controverse quant au statut de l'information génétique personnelle. Faut-il lui appliquer le modèle de l'information médicale privée, protégée par le secret, ou faut-il plutôt la considérer comme une ressource collective à partager avec ses proches sous les termes d'un « *family convenant* » ? Le rôle crucial de l'incertitude dans l'information génétique, comme les questions d'identité qui surviennent souvent chez les personnes affectées par les tests génétiques, soulèvent des questions anthropologiques complexes. Ainsi, comment tenir à distance un essentialisme génétique constamment réfuté en théorie mais qui apparaît malgré tout à la surface dans les représentations des maladies génétiques ? Comment, en tant que professionnel de la génétique, participer de façon constructive au projet de vie de l'individu à risque ? Les traits distinctifs de la consultation génétique et du savoir-faire particulier qu'elle exige sont ici analysés avec finesse.

La question du contrôle de qualité et de la réglementation des tests génétiques fait l'objet d'un substantiel chapitre. Les experts ne s'y contentent pas de recenser des politiques publiques en la matière mais partent d'un point de vue sur la régulation des technologies inspiré par les sciences sociales. Sur

cette base, ils examinent en détail l'exemple de la régulation des tests pour la mutation du gène *BRCA1* qui a été au centre d'une longue controverse au plan mondial. Divers modèles de réglementation sont analysés et le chapitre conclut sur des recommandations mettant en avant la nécessaire intégration du laboratoire de génétique médicale dans la pratique clinique, un modèle qui se distancie de celui du laboratoire de « biologie médicale », tout au moins comme il est conçu en France.

Le chapitre juridique trace les grandes lignes de quatre approches possibles pour une réglementation des tests génétiques par le droit. La première est celle qui s'inspire directement des droits fondamentaux de la personne humaine. C'est celle qui a été principalement mise en œuvre en France. La seconde met l'accent sur le statut particulier de l'information génétique et des droits de la personnalité qui s'y rattachent (« *genetic privacy* »). La troisième met en place un certain nombre de garde-fous procéduraux qui reposent en grande partie sur l'assurance qualité et l'expertise professionnelle. Enfin la dernière fait confiance à la liberté du marché encadrée par des « bonnes pratiques ». Cet article de droit comparé est complété par un tour d'horizon des différents textes français touchant les tests génétiques souvent de manière indirecte. Les experts insistent néanmoins sur les limitations d'une approche qui serait purement nationale.

Le chapitre sur les tests génétiques et les assurances a le mérite de situer la protection assécurologique contre des risques dans son contexte général. Celui-ci relève à la fois des dispositifs de protection sociale en général et la fonction sociale des différentes modalités de l'assurance. Contrairement à une abondante littérature sur ce sujet, les experts font une analyse précise des mécanismes actuariels en jeu, en particulier le problème de la sélection contraire et les difficultés tant du « *risk underwriting* » que d'un équilibre qui mélange les différentes catégories de risques. Ils ne dissimulent rien des arbitrages sociaux complexes que l'intervention des tests génétiques dans les assurances exigera nécessairement.

Il y a également un chapitre qui propose une revue exhaustive de la littérature sur l'économicité des tests génétiques en termes d'analyse coûts/efficacité, analyse encore relativement rare pour les tests génétiques.

Le document conclut sur des propositions concrètes qui visent à garder les tests génétiques dans un contexte médicalement intégré, à réaffirmer la nécessité d'une évaluation scientifique de toute nouveauté dans ce domaine et enfin qui insiste sur la nécessité de consulter directement tous les milieux concernés par cette problématique, à commencer par les patients et autres personnes directement touchées.

En conclusion, l'Inserm fournit aux décideurs politiques et de santé publique un document très solidement étayé sur le plan scientifique. Le point des connaissances et des techniques y est fait de façon exhaustive, avec pondération et sans parti pris. Les recommandations concrètes proposées sont

raisonnables et modérées ; elles pourraient être utilement étudiées par d'autres pays européens. Si ce texte appelle une légère critique, c'est la relative modestie des sources françaises et francophones dans les références en bioéthique et en sciences sociales. À vrai dire, il s'agit moins d'une critique aux experts que d'un constat des limites de la bioéthique universitaire et des sciences sociales intéressées par la médecine dans nos pays. En effet, la bioéthique est, chez nous, handicapée par un véritable malentendu structurel. Car pour beaucoup, la bioéthique, c'est d'abord ce que font les commissions d'éthique, en particulier les comités nationaux, voire même le législateur (on pense aux « lois de bioéthique » françaises). Ce n'est que secondairement que la bioéthique renvoie aux universitaires qui la cultivent comme une discipline académique à part entière. Ainsi par exemple, l'allergie que suscite le terme « éthicien » dans les pays francophones (à l'exception peut-être du Québec) est un symptôme parlant. Elle tend à marginaliser la réflexion d'éthique appliquée, en en faisant une activité pratiquée un peu à contrecœur par des « vrais philosophes », ou alors un commentaire moral, pour ne pas dire moralisateur, formulé par des patrons de médecine ou encore par des intellectuels publics. Il en résulte une certaine fragilité de la bioéthique universitaire dans nos pays et il n'est donc guère surprenant que les auteurs de ce document aient eu des difficultés à référencer des analyses bioéthiques qui seraient à la fois de qualité indiscutable et intéressées à des problématiques locales ou nationales.

À cette petite réserve près, j'espère que ce document trouvera un large public, également hors des frontières de l'Hexagone. On pense bien entendu à des décideurs et organismes responsables de politiques publiques dans ce domaine dans les divers pays européens. Mais on songe aussi à un lectorat universitaire et étudiant. En effet, sa qualité pourrait en faire un document pédagogique utile dans des cours avancés de génétique médicale, d'épidémiologie génétique, de bioéthique, ou encore dans le cadre de formations continues dans les disciplines précitées, ou destinées aux cadres d'organisations publiques ou privées appelés à faire des choix responsables dans ce domaine.

Alex Mauron
Professeur de bioéthique
École de médecine, Université de Genève

Note de lecture

Les tests génétiques visent à confirmer le diagnostic d'une affection génétique chez un sujet malade, à préciser le statut des apparentés et le risque encouru par un enfant né ou à naître, et à déterminer si un sujet à risque est ou non porteur du gène responsable, avant que n'apparaissent les premiers symptômes. Les tests génétiques ne peuvent être prescrits et réalisés que dans l'intérêt des personnes. Ils doivent faire l'objet d'une explication préalable lors d'une consultation dédiée à cet effet ainsi que d'un consentement écrit du sujet (article L145-15.1 du Code de la santé publique).

Ni oracles, ni prêtres

Les généticiens ont-ils supplanté les cartomanciennes et autres diseuses de bonne aventure dans l'imagination de nos contemporains ? Comment en est-on venu à accréditer l'idée selon laquelle la génétique allait permettre de tout comprendre, de tout prévenir, de tout éviter, même le pire ? C'est sans doute que dans l'esprit de beaucoup, la génétique est la spécialité des origines et du destin. Le généticien, une sorte d'oracle qui voit clair dans ce qui s'est passé et par conséquent dans ce que nous réserve l'avenir. Sa boule de cristal, c'est le grand dictionnaire en 46 volumes, un par chromosome, dont la lecture lui est confiée, dont lui seul saurait détecter « les fautes » d'orthographe, causes de maladie dans une simple prise de sang. L'identification des gènes de maladie rend effectivement possible l'exécution de tests génétiques permettant la confirmation d'un diagnostic chez une personne présentant déjà des symptômes ou la détection, parmi les membres de sa famille, des personnes porteuses du gène défectueux et susceptible de transmettre ou de déclarer la maladie.

Toutefois, ces tests génétiques ne sont pas des examens biologiques comme les autres et leur résultat revêt une dimension symbolique considérable. Par un subtil glissement sémantique, voilà « la faute d'orthographe » trop souvent devenue « péché originel ». Voilà le généticien devenu homme moral, qui dit le vrai du faux, le bien du mal. Comme un homme de religion ! Nous voilà embarqués dans une sorte de régression collective où « mal » et « maladie » ne font plus qu'un, comme au Moyen Âge ! Et voilà la génétique devenue un enjeu moral, un moyen de pression idéologique, ou l'occasion de prises de position à caractère confessionnel, voire même de passage à l'acte, au nom de telle chapelle, de telle divinité...

Non, les maladies génétiques ne sont ni une punition du ciel ni l'exécution d'une sentence divine. Les généticiens ne sont ni des oracles ni des prêtres. Ils n'ont pas qualité pour tout décider à la place de la société des hommes ni pour se substituer au législateur. Dans sa pratique quotidienne, le généticien doit se garder de franchir la ligne jaune de la laïcité. Il doit veiller sur le pacte républicain. Bien sûr, nous avons tous – médecins, malades, parents – notre histoire, notre passé, nos convictions qui font de nous ce que nous sommes. J'ai entendu plusieurs parents merveilleux me dire que « la trisomie 21 est un don du ciel ». Chacun encaisse les coups comme il peut. Libre à chacun de donner aux épreuves qui nous frappent le sens qu'il veut, avec les mots qui l'aident. La rage de comprendre est propre à notre espèce.

Ce qui compte en réalité pour nous, c'est de remplir notre mission d'information de manière complète et bienveillante, de nous assurer que, par-delà les points aveugles de l'inconscient et du déni, par-delà les barrières linguistiques et culturelles, nos messages ont bien été entendus. Le reste est l'affaire de chacun.

Une même carte génétique pour tous

L'imagination de nos contemporains sait faire, à l'occasion, des emprunts au jargon scientifique et se donner des allures d'actualité... Comme les chercheurs ont doté la collectivité d'une carte génétique (traduction ambiguë de l'anglais « *gene map* » qui signifie en réalité « topographie des gènes »), voilà que beaucoup s'imaginent bientôt fichés pour leurs caractéristiques génétiques. D'autres se voient déjà titulaires d'une carte génétique individuelle, comme une carte de crédit, une carte « vitale » dont la puce contiendrait – à la manière d'une carte de groupe sanguin – leur identité génétique, à la disposition des compagnies d'assurances ou des agences de recrutement... Il y a quelques années, un comédien célèbre et sympathique est venu me voir, accompagné de son médecin pour me demander « d'établir sa carte génétique ». Il n'avait naturellement pas la moindre idée de ce qu'est une carte génétique, un interminable catalogue positionnant des gènes sur des chromosomes. Il n'était pas loin d'imaginer que j'allais relever ses empreintes génétiques avec le tampon encreur de mon bureau, comme le préposé aux cartes d'identité relève les empreintes digitales dans un commissariat...

Il m'a fallu lui expliquer – je ne rate pas une occasion de répéter – qu'il n'y a pas lieu d'établir la carte génétique de tout un chacun, pour la simple raison que la carte des gènes est la même chez tous les hommes d'hier ou d'aujourd'hui, quelles que soient leur race, leur religion, la couleur de leur peau, de leurs yeux ou de leurs cheveux.

Si la place qu'occupent les gènes sur les chromosomes est la même pour tous, les gènes peuvent en revanche connaître des variations tantôt silencieuses,

tantôt prédisposant aux maladies, tantôt compromettant gravement leur fonctionnement. Ces dernières sont appelées des mutations, mais ce n'est pas parce qu'une mutation est observée chez un individu qu'il tombera nécessairement malade : cette défaillance peut parfaitement être palliée par le gène présent, en regard, sur l'autre chromosome de la même paire ou par des gènes situés ailleurs. De sorte que l'étude systématique de l'enchaînement des constituants élémentaires de nos gènes (encore appelé séquençage du génome) pourrait bien se révéler non seulement d'un coût exorbitant et d'une complexité informatique insoupçonnée, mais aussi très décevante en termes de prédiction pour l'avenir de l'individu. De surcroît, n'oublions pas que, mises bout à bout, toutes les expériences de par le monde n'ont pas encore permis d'achever la lecture du génome d'un seul individu...

Frères et sœurs, cousins et cousines

Les risques sont élevés et l'intérêt des tests génétiques est grand pour les membres d'une famille lorsque l'un des leurs est frappé par une maladie génétique. En effet, les anomalies génétiques observées chez le malade sont caractéristiques de sa constitution, mais, du fait de leur nature, ces caractéristiques peuvent être partagées par d'autres membres de la famille. Aussi, porter un diagnostic de maladie génétique est un séisme qui secoue en réalité toute une famille, car les apparentés du sujet sont également exposés au risque de partager cette caractéristique.

Informer une personne à risque de son statut de porteur a des conséquences toutes différentes selon le mode de transmission de la maladie. Dans le cas d'une affection récessive autosomique, comme la mucoviscidose, la constatation du statut de porteur chez un frère ou une sœur par exemple n'a aucune conséquence pour leur propre santé car ils sont protégés par le gène normal de la même paire. Ses enfants n'encourent de risque que si le conjoint est également porteur, ce qui est d'autant plus rare que la maladie est moins fréquente. En cas de maladie liée au sexe, comme la myopathie ou l'hémophilie, où seuls les garçons sont malades et où les filles peuvent être porteuses, constater que la sœur ou la tante maternelle d'un malade est porteuse n'a pas non plus de conséquences sur leur propre santé, mais les expose au risque d'avoir, à leur tour, un garçon atteint.

Pourtant la révélation des résultats du test génétique revêt toujours une dimension symbolique et une charge émotionnelle considérables qui ne cessent pas de me surprendre. La transmission totalement aléatoire de cette particule de vie vient interférer, s'enchevêtrer même pour leur donner sens, avec les liens familiaux qui unissent le sujet au malade. Ce trait du hasard sans conséquence biologique se trouve soudain investi d'une signification inattendue qui refaçonne les liens, les distend ou les rapproche comme si le

sujet interprétait un simple coup de dés comme un signe du ciel, un arbitrage du destin. À cet instant, il reste sourd à nos commentaires probabilistes relatifs à l'extrême banalité du statut de porteur sain. Nous avons beau clamer que chacun de nous est porteur sain d'une bonne cinquantaine de gènes de maladies héréditaires, rien n'y fait ! L'annonce des résultats du test sidère le sujet au même titre qu'une annonce diagnostique, le réveille en sursaut et lui assigne une place dans la lignée, en le situant tantôt dans le clan des victimes, tantôt dans celui des rescapés.

Quand elle concerne un mineur et malgré nos explications rassurantes, la révélation du statut de porteur sain est accueillie par les parents du sujet comme le signe d'un acharnement du destin, une menace pour la descendance, comme une véritable catastrophe tenue pour responsable des tracas les plus anodins. Pour l'enfant, cette information est une cause d'anxiété considérable et de graves perturbations au point que nous nous abstenons désormais de tester les apparentés mineurs lorsqu'ils sont bien portants. Si le sujet mineur n'est pas exposé au risque de développer lui-même une maladie génétique et si le risque ne concerne que sa descendance, il n'apparaît pas judicieux de chercher à connaître son statut génétique avant l'âge adulte. La loi interdit du reste le diagnostic génétique chez les mineurs bien portants de moins de 15 ans. Les mêmes réserves doivent être faites pour les enfants en voie d'adoption. On comprend que les parents adoptifs souhaitent un enfant en bonne santé, mais la réalisation de tests pour éliminer certaines maladies paraît très discutable, qu'elle soit faite à la demande des futurs parents ou d'organismes intervenant dans l'adoption.

Toute vérité n'est pas bonne à dire

Les résultats du test génétique viennent souvent disculper des apparentés épargnés par la maladie ! J'ai le souvenir précis de frères et de sœurs profondément soulagés d'apprendre qu'ils partageaient avec le malade le gène de sa maladie. « Super ! On est toutes les deux comme Bernard » m'ont répondu d'une seule voix deux jeunes filles lorsque je leur ai annoncé qu'elles étaient toutes deux porteuses de la maladie liée au sexe dont leur frère était atteint.

Toutefois, si la majorité des apparentés à risque souhaite connaître leur statut, tous ne sont pas demandeurs et certains y sont hostiles. Du reste, nul n'est tenu de se soumettre à un test génétique et nul ne peut obtenir le concours d'un tiers contre sa volonté, même si l'issue de l'enquête génétique est subordonnée à sa coopération et même si l'avenir d'autrui en dépend ! En termes de droit français, le respect du secret médical et de la vie privée le disputent à l'obligation de porter assistance à une personne en danger et peut parfois l'emporter sur elle. Le problème s'est posé, il n'y a pas si longtemps,

dans le contexte bien différent de la contamination intra-conjugale par le virus du sida.

Chacun peut refuser de prendre connaissance des résultats d'un test génétique, même si ce refus doit être lourd de conséquence. Une femme très chic, mère de deux jeunes filles en âge de procréer, que j'avais fait venir pour l'informer de son statut de porteuse d'une redoutable maladie liée au sexe masculin, la maladie de Hunter, m'a dit un jour d'un ton péremptoire « j'ai accepté la prise de sang pour faire plaisir à ma sœur, mais je tiens de mon médecin, en qui j'ai toute confiance, que je ne suis pas porteuse du gène de la maladie. Je vous demande donc de bien vouloir clore ce dossier et ne plus me parler de ce test... ». C'était son droit, même si une lourde menace pesait sur la descendance de ses filles. Il m'appartenait de trouver les moyens de les informer sans transgresser la loi. Sauf à faillir au secret médical, je ne pouvais m'adresser à ces jeunes filles que je ne connaissais pas. C'est une tante qui a fait le lien. J'aurais pu prier les parents du patient d'être mon porte-parole auprès de ces jeunes filles, mais c'était les charger d'une douloureuse nouvelle au moment précis où ils avaient à faire face à la maladie pour eux-mêmes et leur enfant. Des raisons très diverses peuvent du reste conduire à décliner ce genre de mission : la difficulté de parler de sa propre histoire, fut-ce à des proches, le souhait de parcourir seul un chemin douloureux, le refus d'imaginer un être cher confronté à une épreuve comparable ou simplement une mésentente familiale. En règle générale pourtant, les proches se prêtent de bonne grâce à la tâche d'émissaire qui leur est confiée et conduisent avec délicatesse les sujets à risque vers le généticien.

La question et la demande

Mais quelle question latente se dissimule au juste sous la demande immédiate et bien réelle d'un test génétique ? De quoi est-il question au juste dans cette quête d'information sur l'état de la recherche, sur les possibilités de dépistage et de traitement ? Derrière la demande d'un test génétique pointent souvent un questionnement beaucoup plus personnel et une véritable demande d'écoute et d'attention. Comme dans toute consultation de génétique, nos visiteurs ont en réalité besoin de parler. De la maladie de leur frère, de leur sœur, de leurs parents, de la culpabilité et de l'angoisse qu'elle suscite. Ils ont besoin de parler d'eux-mêmes, mais n'osent pas se l'avouer ! Les malheureux s'imaginent que pour être entendus de moi, il faut avoir à demander quelque chose de l'ordre de la technique... Il me faut alors savoir ne pas emboîter le pas à la demande immédiate, laisser de côté la charrue moléculaire... Vers ces laissés pour compte, il faut savoir tendre l'oreille comme le bon vieux médecin de famille, le médecin « de la famille »... Savoir entendre la petite voix qui dit : « après tout, toi et tes collègues, vous

vous êtes occupés de mon frère aujourd'hui malade ou décédé, mais qui s'est occupé de moi ? qui se préoccupe de ma situation ? ». À preuve la réaction de cette mère à qui je demandais des nouvelles du frère de l'enfant malade : « il ne manquerait plus qu'il y ait des problèmes avec lui ! Il manquerait plus qu'il moufte, lui qui a la chance d'être bien portant ! Avec tous les soucis que nous cause son frère »...

Le risque de la prédiction

À côté des maladies où les porteurs du gène sont sains, il existe un groupe de maladies dites dominantes, particulièrement nombreuses où le fait d'être porteur du gène altéré signifie que la maladie va très probablement se déclarer et implique le risque de la transmettre une fois sur deux à sa descendance. Les tests génétiques permettent d'identifier en toute rigueur, parmi les sujets à risque, ceux qui n'ont pas reçu le gène altéré, de les rassurer définitivement, eux et leurs descendants et de suspendre toute surveillance spécifique. Chez le sujet à risque présentant déjà des troubles, les tests ne font que confirmer le diagnostic. Mais chez les sujets reconnus porteurs alors qu'ils sont encore en bonne santé (diagnostic présymptomatique), les bénéfices des tests génétiques sont plus discutables. En effet, l'expression d'un gène varie tellement d'un individu à l'autre et dans une même famille qu'il est en réalité impossible de prédire la date de début des troubles, leur gravité et leur évolutivité. Bien sûr, si le résultat est assorti de mesures thérapeutiques, diététiques ou préventives de nature à enrayer la maladie, à infléchir le cours du destin, le test présymptomatique présente un réel intérêt pour le sujet porteur et la tâche du médecin est plus simple. Il est alors possible d'offrir un meilleur suivi et un traitement mieux adapté : saignées répétées pour prévenir la cirrhose et le cancer du foie chez le sujet porteur du gène de l'hémochromatose, ablation chirurgicale des polypes pour prévenir un cancer du côlon chez un jeune homme porteur du gène de la polypose familiale, surveillance étroite et précoce de femmes porteuses de gènes de prédisposition au cancer du sein ou de l'ovaire.

Mais que penser d'un test génétique présymptomatique lorsqu'il conduit, comme c'est le cas dans la chorée de Huntington, à annoncer une mauvaise nouvelle à un sujet bien portant sans pouvoir assortir cette annonce de la moindre mesure thérapeutique ou préventive ? S'agit-il bien d'une parole médicale au sens où l'entend l'Écriture : « Soigner, vous soignerez ! ». N'est-ce pas plutôt une malédiction ? Où est le bénéfice réel d'une telle information pour le sujet ? Bien sûr, c'est un enfer de vivre avec un doute sur son statut. Mais c'est aussi le doute, l'inconnu qui nous fait aller de l'avant... Le risque de la prédiction, c'est précisément que l'avenir se confond avec le présent ! Un enfer aussi. Tout l'enjeu des équipes en charge des tests génétiques

présymptomatiques est de déterminer si le test génétique est une bonne ou une mauvaise chose pour le sujet et d'évaluer si les arguments couramment invoqués pour justifier le test (mariage, projet d'enfants, choix de vie, orientation professionnelle) pèsent suffisamment lourd au regard du séisme que représente le fait de quitter une situation probabiliste pour vivre désormais dans la certitude de porter le gène de la maladie... La grand-mère d'un bébé décédé d'une forme néonatale de maladie de Steinert m'a dit lorsqu'elle a appris qu'elle lui avait transmis la maladie : « j'ai tué mon petit-fils ».

Le temps de la réflexion

Rien n'est plus facile que de prescrire une prise de sang, ça prend trente secondes ! Les tests génétiques eux-mêmes sont rapides et seront un jour robotisés. Ce qui nous prend du temps en réalité, ce sont les heures passées auprès des gens à leur expliquer ce qu'on va faire, à les informer de ce qu'ils peuvent attendre du test, à envisager avec eux le retentissement des résultats. Voilà une tâche aussi délicate que celle de réaliser un examen génétique ! C'est dans l'information préalable plus que dans le test lui-même que réside la difficulté de notre métier.

En matière de tests, il n'y a pas de règle générale. Chaque cas est un cas particulier et il n'est pas concevable que tous les sujets d'une fratrie soient simultanément soumis au test. Il faut savoir donner à chacun le temps de la réflexion. Chacun a son histoire, sa place dans la filiation.

La mère d'une jeune élève infirmière devenue aveugle à l'âge de 20 ans des suites d'une forme de rétinite pigmentaire récessive (la maladie de Stargardt) est venue me voir pour me demander de déterminer si son fils, âgé de 17 ans, allait déclarer aussi la maladie. Comme je m'étonnais de son impatience et m'interrogeais sur les bénéfices prévisibles de ce test pour le jeune homme, elle me répondit un peu sèchement : « nous avons payé trois ans d'études d'infirmière à notre fille et voilà qu'elle est aveugle : elle ne voit même plus les veines des patients et ne peut plus lire les graduations sur une seringue. Tout est à refaire ! Aujourd'hui, notre fils veut s'orienter vers l'électrotechnique, un métier qui exige une excellente vue. Il faut travailler sur des circuits imprimés. S'il doit devenir aveugle lui aussi, je préfère le savoir et l'orienter d'emblée vers une formation différente : kinésithérapeute ou standardiste... ». Très croyante et engagée dans les mouvements associatifs d'accompagnement et d'écoute des personnes en détresse, cette femme remarquable me donnait toutefois l'impression de parler en son nom. Comme son fils approchait de l'âge de la majorité, j'ai demandé à le voir pour me faire une idée plus précise de ce qu'était sa demande. Ce garçon n'a manifesté aucune impatience à me rencontrer. Il est venu me voir plusieurs mois plus tard et rien dans son attitude ne dénotait le moindre empressement

à connaître son statut. « Tu as en effet 25 % de risque d'avoir reçu de tes parents les deux gènes de rétinite pigmentaire comme ta sœur. Mais un tas de facteurs mal connus peuvent venir influencer l'expression de ces gènes. Si je constate que tu as reçu les gènes altérés comme ta sœur, je n'aurai pas grand-chose à te proposer et je ne pourrai pas même te dire quand ni sur combien d'années ta vue va baisser ». Après m'avoir écouté en silence, le jeune homme était moins pressé que jamais de connaître son statut. Sa mère, elle, était plutôt contrariée de la tournure que prenaient les événements. Quand je l'ai reçu, seul à seul, il m'a dit avec ses mots : « je comprends bien les problèmes liés à mon orientation. Si je m'oriente vers un métier qui n'exige pas une excellente vue, je ne suis pas obligé de passer le test. Je crois que je vais faire kiné car je ne veux ni compromettre mes études, ni apprendre que je vais devenir aveugle. Si je suis kiné et que je deviens aveugle, j'aurai un métier et si je ne deviens pas aveugle, je serai bien content ! Je n'ai pas envie de savoir, en tout cas pas tout de suite ! On verra bien (sic) dans un an ou deux ».

Pour une charte des bonnes pratiques en matière de tests génétiques

Prescrire un test génétique, déterminer les caractéristiques génétiques d'une personne ne peut se réduire à un examen biologique courant, comme le dosage du cholestérol ou du sucre dans le sang. Il s'agit d'un acte clinique et biologique majeur, réalisé dans l'intérêt du sujet et de ses proches. Le développement prévisible des tests justifie pleinement l'encadrement législatif qui se met en place. Une personne souhaitant se soumettre à un test génétique qui lui a été recommandé ou qu'elle a sollicité de son plein gré doit préalablement être pleinement informée sur la maladie, ses manifestations, son mode de transmission et les possibilités de sa détection, de sa prévention et de son éventuel traitement lors d'une consultation médicale dédiée à cet effet. La consultation préalable à tout test génétique doit permettre de recueillir par écrit le consentement de la personne qui s'y soumet. Le candidat au test génétique doit bénéficier du temps de la réflexion puis, correctement informé sur l'intérêt du test, sur ses limites et ses implications, il doit pouvoir décider d'y recourir ou d'y renoncer. Il doit conserver à tout moment et jusqu'à l'instant du résultat, le droit d'en connaître ou d'en ignorer la teneur. Le résultat du test doit être rendu par le médecin prescripteur au seul intéressé, dans le respect du secret médical, lors d'un entretien individuel et confidentiel dédié à cet effet. Il ne peut être divulgué à une tierce personne, même proche, et ne peut être rendu par courrier ou par téléphone. Lorsque l'affection revêt un caractère familial, le sujet doit avoir la possibilité de s'entretenir individuellement avec le médecin prescripteur, idéalement accompagné d'un(e) psychologue.

En l'absence de traitement, la justification du test, les bénéfices attendus et l'éventualité d'un résultat défavorable doivent être soigneusement pesés et discutés lors de l'entretien préalable. Le sujet reconnu porteur doit bénéficier d'un accompagnement l'aidant à accepter le résultat défavorable et à faire face à la réalité nouvelle. Le sujet reconnu non porteur doit également pouvoir bénéficier d'un accompagnement qui l'aide à quitter définitivement son statut de sujet à risque avec lequel il a longtemps vécu. Il n'est pas judicieux de chercher à connaître le statut génétique d'un sujet mineur avant l'âge adulte s'il n'en tire aucun bénéfice immédiat.

L'éradication des maladies génétiques, un objectif chimérique

L'essor de la génétique suscite à l'évidence un enthousiasme mêlé d'inquiétudes. Ces inquiétudes ne sont pas dénuées de fondement. La génétique a un passif. Aujourd'hui encore, un danger subsiste que soit fait de l'exploitation du génome une utilisation perverse. La génétique a été et pourrait être encore utilisée comme alibi de systèmes totalitaires aboutissant à la destruction et à l'extermination. On ne peut l'oublier. Quand en 1883, Francis Galton créa le terme d'eugénisme, il s'agissait « de limiter la fécondité excessive de ceux qui ont socialement échoué »... Implicite à cette réflexion était l'illusion que l'échec social avait vraisemblablement une base génétique. La définition de l'eugénisme se modifia et devint l'amélioration du patrimoine génétique, afin d'éliminer « les mauvais gènes » dont on craignait qu'ils se répandent du fait de l'assistance portée aux malades et aux faibles. La version la plus douce de l'eugénisme tenta de limiter la fécondité des individus « tarés » et aboutit à la stérilisation de dizaines de milliers de malades mentaux. La version la plus brutale de l'eugénisme fut celle du régime nazi qui conclut à la nécessité de remplacer la sélection naturelle par une action volontaire en vue de l'élimination de masse.

Ces velléités d'éradication génétique et de purification ethnique, d'hier ou d'aujourd'hui, sont non seulement monstrueuses mais encore absurdes. D'abord parce que les altérations des gènes surviennent à chaque génération. Des enfants naissent atteints de maladies génétiques dont leurs parents n'étaient pas porteurs. Ensuite, parce que le grand réservoir des gènes de maladies est représenté par les porteurs sains, qu'on appelle des hétérozygotes. L'éradication des maladies génétiques est donc une préoccupation eugénique totalement chimérique. On peut éradiquer la poliomyélite ou la variole. On ne peut pas éradiquer les maladies génétiques.

Cette menace eugénique subsiste aujourd'hui. Non pas tant du fait des pratiques relatives à la procréation médicalement assistée, numériquement marginale, que de l'utilisation très large qui pourrait être faite des connaissances de la

génétique dans un but de rationalisation, de catégorisation des hommes en « malades » ou « bien portants ». Fort heureusement, la loi de Bioéthique de 1994 atteste de la maturité et des vertus républicaines de notre société « nul ne peut porter atteinte à la dignité de l'espèce humaine » dit l'article 16.4 de la loi. « Tout agissement conduisant à des pratiques eugéniques est interdit ». « Le fait de mettre en œuvre une pratique eugénique tendant à l'organisation de la sélection des personnes est puni de 20 ans de réclusion criminelle ».

Le dépistage de masse : un objectif illusoire

Le dépistage de masse pourrait éventuellement être envisagé, dans l'intérêt des individus et dans le respect de la loi si une population entière était exposée à un risque élevé de maladies génétiques, du fait de la fréquence d'une mutation donnée dans cette population. Le problème s'est déjà posé dans certaines régions du globe et pour certaines communautés. En réalité, le nombre des maladies génétiques différentes est si élevé, la diversité des mutations est si grande et le brassage des populations dans le monde occidental est tel qu'aucune nation ne s'est résolue au dépistage de masse des maladies génétiques, pas même pour la mucoviscidose qui paraît la première maladie concernée au regard de la fréquence des malades (1/500 naissances) et des porteurs dans la population (1/50 individus). Mais pour cette maladie comme pour les nombreuses maladies génétiques moins fréquentes, quel peut être le bénéfice d'un dépistage de masse, si l'on ne dispose d'aucun traitement ni d'aucune mesure préventive de nature à enrayer l'évolution de la maladie ?

Et si le but du dépistage de masse devait être de reconnaître les porteurs sains des gènes de maladies dans le but d'informer les couples de leur risque d'avoir des enfants malades, comment mettre sur pied – au plan économique comme logistique – le dépistage de toutes les mutations possibles pour toutes les maladies génétiques connues ? Cette discussion conduit tout droit à de délicats problèmes de coût-bénéfice en santé publique et à des problèmes plus délicats encore de médecine à deux vitesses. En France et dans l'espace européen, s'ouvrent de façon parfaitement légale, des laboratoires de génétique de droit privé offrant un éventail de tests génétiques non remboursés, pour le dépistage des porteurs sains d'une douzaine de maladies génétiques fréquentes. Les couples désireux d'avoir des enfants peuvent désormais choisir, par exemple, entre l'achat d'un nouveau téléviseur et la réalisation de tests génétiques pour une affection qu'ils redoutent particulièrement... (en dehors, bien sûr, du cas particulier où une maladie génétique précise a été identifiée chez un apparenté, justifiant un test remboursé par l'assurance maladie).

Si aucun dépistage génétique de masse n'est organisé de manière systématique en France, il est en revanche proposé aux femmes enceintes qui le souhaitent un test de dépistage de la trisomie au moyen de marqueurs sériques. Par ailleurs, deux maladies génétiques, curables quand elles sont dépistées et traitées tôt (la phénylcétonurie et l'hyperplasie congénitale des surrénales), font l'objet d'un dépistage néonatal systématique en maternité par simple piqûre du nouveau-né au talon (test de Guthrie). Aujourd'hui, 20 millions de français ont, sans le savoir, bénéficié de ce test de dépistage qui a sauvé 7 000 enfants d'une arriération mentale profonde...

La médecine prédictive n'est pas pour demain

Le concept de médecine prédictive ou probabiliste repose sur l'hypothèse selon laquelle on pourrait prédire la survenue de maladies avant l'apparition des premiers symptômes. Ce concept concerne tout particulièrement les maladies communes que sont le diabète, l'hypertension artérielle, l'obésité, l'arthrite rhumatoïde et bien d'autres. Dans ces maladies courantes, une prédisposition génétique est fortement soupçonnée mais l'apparition de la maladie résulte en réalité de l'interaction de facteurs génétiques hérités avec des facteurs liés à l'environnement du sujet. Or, il faut bien reconnaître que nous sommes encore loin d'avoir démonté la complexité de ces maladies et achevé l'inventaire de tous les gènes en cause dont aucun ne peut être tenu pour seul responsable. Aussi, prétendre aujourd'hui identifier exhaustivement dans une population les individus exposés au risque de diabète ou d'infarctus du myocarde revient à prendre des paris sur l'issue d'une compétition sportive dont on ignorerait les règles du jeu, le nom et le nombre des joueurs... Bien sûr, cette complexité va se réduire à mesure que les outils de la génétique vont se simplifier et s'automatiser, mais, pour l'heure, la médecine prédictive reste une abstraction. Bien des incertitudes planent encore sur le bien-fondé scientifique de l'hypothèse comme sur la fiabilité des résultats attendus. Bien des doutes subsistent sur les bénéfices individuels et collectifs de ces pratiques qui n'ont de médical que le nom, car pour appartenir au champ de la médecine et non à celui de la médisance, il faudrait encore que ces prédictions soient assorties de mesures thérapeutiques, diététiques ou préventives de nature à faire reculer le spectre de la maladie annoncée. Ce qui reste à démontrer.

Ayons l'honnêteté de reconnaître qu'en matière de risque prédictif, comme du reste de traitement, la génétique suscite aujourd'hui dans l'opinion publique comme sur les marchés financiers, un enthousiasme – une excitation même – hors de proportion avec ses résultats, qui restent somme toute modestes au regard des souffrances endurées et des espérances que l'on a placées en elle.

Ce qui est vrai pour les maladies l'est aussi pour nos conduites. Il n'y a pas – il n'y aura pas – un gène de l'homosexualité, un gène de la violence, un gène de la schizophrénie, un gène de l'autisme... La personne humaine ne peut être réduite à son génome et nous sommes fort heureusement loin d'être déterminés par nos seuls gènes. Aussi, je crains fort qu'on fasse dire ou faire à la génétique bien plus qu'elle ne peut. Il y a dans cette manie d'invoquer la génétique à tout instant quelque chose de grossièrement simpliste, et même de grotesque qui finira par nous desservir. Je crains que cet engouement disproportionné procède en réalité d'une certaine abdication de notre responsabilité d'homme, assortie de la tentation macabre de se faire peur, comme dans un film à suspense ou le « train fantôme » d'une triste fête foraine...

Arnold Munnich
Département de génétique et Inserm U781,
Hôpital Necker-Enfants-Malades, Paris

Avant-propos

Les progrès de la biologie moléculaire et les avancées des biotechnologies ont contribué à une augmentation rapide de l'offre de tests génétiques dans le domaine des maladies héréditaires. Sur les 12 000 maladies héréditaires recensées dans le OMIM[a], 2 000 peuvent être étudiées au niveau moléculaire. Dès lors qu'un test totalement fiable pour le diagnostic de maladie héréditaire est mis à disposition, il devient possible pour les patients de connaître avec certitude l'origine de leur maladie et les risques d'atteinte pour leur famille. En France, près de 1 000 maladies héréditaires peuvent désormais faire l'objet d'un test diagnostique qui est effectué dans le cadre d'une consultation de conseil génétique.

En France, tous les tests génétiques dans le domaine médical sont des actes intégrés dans le système de santé. Les tests pratiqués sur prescription médicale, dans un contexte essentiellement hospitalier, sont le plus souvent pris en charge par l'établissement de soins. Certains actes de génétique moléculaire réalisés en vue d'un diagnostic prénatal sont inscrits à la nomenclature des actes de biologie médicale (NABM). Pour d'autres actes techniquement complexes et dont les stratégies sont évolutives, la Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins (Dhos) a mis sur pied un financement par appels d'offres. Des réseaux se sont ainsi progressivement développés autour de pathologies ou d'un groupe d'affections (par exemple, en oncogénétique) et sont devenus des centres de références.

L'Assurance maladie finance un programme de dépistage néonatal systématique de cinq maladies génétiques : depuis plusieurs années, la phénylcétonurie, l'hyperplasie congénitale des surrénales, l'hypothyroïdie (maladie à hérédité complexe), la drépanocytose (dans certaines populations à risque), et plus récemment, la mucoviscidose.

D'autres applications des avancées scientifiques et techniques se dessinent, en particulier la mise en évidence de susceptibilités génétiques à des maladies multifactorielles (hypertension, diabète…) aidée par la mise au point de sondes ADN ou de biopuces. De telles applications ne sont pas sans soulever des questions car leur utilité médicale n'est pas évidente.

a. Database OMIM (*Online Mendelian Inheritance in Man*) : http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/

La Cnamts a demandé à l'Inserm d'effectuer, à partir de la littérature existante, une analyse des enjeux scientifiques, médicaux et sociétaux du développement de nouveaux tests génétiques et en particulier des tests de susceptibilité aux maladies multifactorielles. Outre la question de l'utilité clinique de ces tests et du bénéfice réel pour les individus, se pose également celle de leur éventuelle mise en œuvre dans le système de santé.

À la suite de cette sollicitation, l'Inserm a mis en place un groupe multidisciplinaire réunissant des experts compétents en épidémiologie, santé publique, économie de la santé, droit et organisation des soins, éthique médicale, pharmacogénétique et en génétique des différentes affections concernées par le développement de tests.

Le rapport, issu de l'analyse de la littérature scientifique et médicale sur les questions posées, est structuré en plusieurs parties :

- une première partie présente les données scientifiques, médicales, éthiques, économiques, associées à la mise en application des progrès de la génétique, en particulier dans le domaine cardiovasculaire et du cancer ainsi qu'en pharmacogénétique ;
- une deuxième partie développe les tests utilisés dans le cadre du diagnostic et du dépistage chez l'enfant ou en période anténatale ;
- une troisième partie fait appel aux sciences humaines et sociales et traite en particulier, la relation médecin-patient, l'impact de l'information génétique sur les croyances et comportements, les aspects juridiques et l'accès à l'information génétique pour les assureurs.

Dans une dernière partie, le groupe d'experts dégage les principaux constats et il présente quelques principes généraux sur lesquels pourraient s'appuyer les professionnels de santé face au développement de nouveaux tests.

Le rapport comporte également cinq communications qui viennent compléter l'analyse :

- un point des connaissances sur la génétique des maladies cardiaques monogéniques ;
- la pratique bien définie des tests présymptomatiques pour la maladie de Huntington et un point des connaissances sur les tests prédictifs dans les autres maladies neurodégénératives ;
- une analyse du dispositif français de diagnostic par les tests génétiques ;
- le contrôle de qualité des tests diagnostiques de maladies rares et la coopération internationale ;
- l'encadrement législatif et réglementaire des tests à visée médicale en France.

Quatre personnalités ont accepté d'apporter leur contribution sous forme des notes de lecture situées au début du document.

Ce rapport ne prétend pas aborder et encore moins répondre à toutes les questions concernant les évolutions des tests génétiques. On peut en effet à juste titre se demander si le modèle du test génétique comme « acte médical intégré » pourra s'appliquer aux « autotests » dont l'utilité clinique n'est pas démontrée. Cependant, les personnes ayant effectué des tests en libre accès peuvent solliciter ensuite une consultation médicale et les retombées pour l'Assurance maladie risquent d'être importantes. La réflexion mérite donc d'être poursuivie dans un cadre élargi à d'autres partenaires.

I

Du déterminisme génétique aux tests

1

Déterminisme génétique : implications scientifiques, médicales et éthiques[1]

La formulation de la théorie de l'évolution il y a près de 150 ans, les avancées de la génétique depuis plus d'un siècle, et l'essor de la génétique moléculaire qui a suivi la découverte de l'ADN il y a plus de 50 ans, ont profondément bouleversé notre vision et notre compréhension de l'univers vivant, de la santé et des maladies humaines.

Ambiguïtés de la notion de déterminisme génétique

Les développements de la génétique moléculaire, des manipulations génétiques, et le projet de séquençage du génome humain ont favorisé la diffusion dans la société des connaissances sur les relations entre gènes et maladies. L'identification de séquences génétiques en cause dans de nombreuses maladies à transmission héréditaire (maladie de Huntington, myopathies, mucoviscidose, drépanocytose, maladie de l'X fragile, polyposes coliques familiales, formes familiales des cancers du sein…) ou de survenue spontanée (trisomie 21) a conduit à une meilleure compréhension des mécanismes responsables du développement de ces maladies, à des tests diagnostiques ou prédictifs, et dans certains cas, à des mesures thérapeutiques à visée préventive ou curative. La multiplication des OGM (animaux ou plantes génétiquement modifiés par la transformation d'un gène, l'insertion d'un gène supplémentaire ou au contraire la délétion d'un gène) et la découverte des effets parfois spectaculaires de ces modifications sur certaines caractéristiques de ces organismes ou sur leur santé ont conforté l'idée de l'importance des gènes dans le fonctionnement du vivant. Il en a été de même des manipulations génétiques montrant qu'il suffisait d'introduire dans une bactérie, ou dans une cellule

1. Ce chapitre est extrait du « Projet d'Avis du Comité d'éthique de l'Inserm concernant l'annonce de la commercialisation prochaine d'un test génétique de diagnostic précoce de l'autisme », juin 2006

animale, un gène humain qui permet aux cellules humaines de produire de l'insuline pour que, le plus souvent, la bactérie ou la cellule animale fabrique de l'insuline humaine.

Ces découvertes n'ont pas seulement eu comme conséquence de familiariser la société avec la génétique et de susciter à la fois espoirs et inquiétudes devant le développement croissant de ses applications. Elles ont aussi contribué à renforcer dans la société des notions anciennes et répandues de déterminisme génétique selon lesquelles notre identité et notre avenir – ce que nous sommes et ce que nous allons devenir – seraient essentiellement, voire entièrement, déterminés par nos gènes. Dans cette vision, le destin de l'individu serait, dès sa conception, déjà inscrit dans la séquence particulière de ses gènes. Durant les 20 dernières années, des travaux suggérant que la violence, l'agressivité, l'addiction, la fidélité amoureuse, l'homosexualité, la foi religieuse… seraient liées à des variations dans un ou quelques gène(s) spécifique(s) ont connu une grande médiatisation et une grande popularité. Et c'est dans ce contexte que se sont souvent inscrites les attentes en matière de développement d'une médecine prédictive fondée sur la réalisation de tests génétiques.

Trois questions distinctes émergent, que l'on peut formuler de la manière suivante. La première est : l'identité et le devenir d'une personne sont-ils déjà écrits, quelque part, dès sa conception ? C'est une interrogation de nature métaphysique. La deuxième est : l'identité et le devenir d'une personne sont-ils, pour partie, lisibles quelque part, et si oui, où, comment, et jusqu'à quel point ? C'est une interrogation de nature scientifique. La troisième est : que signifient réellement les résultats que nous apporte la science, et comment pouvons-nous et voulons-nous les réconcilier avec les valeurs mêmes qui fondent la recherche, la médecine, et plus largement, notre société ? C'est une interrogation de nature éthique.

Si la notion de « tout génétique » a commencé à s'estomper chez beaucoup de chercheurs (Atlan, 1998), elle conduit encore souvent à méconnaître ou à négliger l'ensemble des recherches sur la complexité des interactions entre gènes et environnement – et d'une manière plus large entre inné et acquis – dans l'hérédité et dans l'émergence de la singularité de chaque personne. L'exploration de cette complexité constitue le champ d'étude d'un domaine de recherche en pleine expansion : l'épigénétique, littéralement ce qui est « au-dessus » des gènes, c'est-à-dire en amont des gènes, ce qui les contrôle, voire, dans un sens hiérarchique, ce qui pourrait être plus important que les gènes.

Question ancienne de l'hérédité

L'importance accordée à la question de l'hérédité est probablement aussi ancienne que l'histoire de l'humanité. De manière extrêmement schématique,

on peut considérer que cette question a été abordée de deux façons très différentes tout au long de l'histoire. La première approche a été de l'ordre du questionnement : quelles peuvent être les parts respectives de l'inné et de l'acquis – ou de manière plus large de la nature et de la culture – dans l'émergence des caractéristiques singulières d'une personne ? Quel rôle joue l'hérédité dans cette part d'inné ? Et quels peuvent être les mécanismes qui permettent à des caractéristiques héréditaires de se transmettre, de se mélanger, et de se modifier de génération en génération ? Cette approche de questionnement, de l'ordre de la recherche, est celle à laquelle la biologie moderne a commencé, depuis 150 ans, à apporter des réponses de plus en plus précises et souvent surprenantes. La deuxième approche n'a pas procédé d'un questionnement, mais au contraire d'une conduite fondée sur un présupposé. Partant de la notion que les caractéristiques essentielles et les capacités d'une personne ne pouvaient a priori qu'être liées à son hérédité, il s'agissait de faire en sorte que le rôle social, les activités, et les capacités d'une personne soient intimement liés à son hérédité : c'est une démarche sociale dont les exemples sont innombrables – caractère héréditaire des royautés, des aristocraties, systèmes de caste, mariages arrangés… Si on ne prend pas en compte l'intrication ancienne entre ces deux approches – un questionnement et, d'autre part, une réponse a priori – il est difficile de comprendre comment la science moderne a pu, et peut encore parfois, inscrire son questionnement dans des présupposés anciens, dans des réponses pré-existantes qui peuvent orienter et contraindre l'interprétation des résultats de la recherche.

Deux idées se mêlent en effet aujourd'hui dans la croyance en un déterminisme génétique fort, voire absolu. L'idée ancestrale que les caractéristiques et les capacités essentielles d'une personne, et une part essentielle de son avenir sont déterminées par son hérédité ; et l'avatar moderne de cette idée, selon lequel une discipline biologique – la génétique, la science de l'hérédité – peut à elle seule rendre compte, de manière simple et globale, de la singularité d'une personne et de son devenir.

C'est dans le développement de recherches faisant appel à la fois à ces présupposés anciens et aux innovations techniques les plus modernes que surgissent probablement les principaux risques de dérive scientifique et éthique d'une partie des recherches contemporaines sur le déterminisme génétique des maladies complexes, et notamment des maladies et handicaps complexes affectant les comportements et les capacités d'interactions sociales. Il ne s'agit pas ici de préjuger que c'est du seul fait que ces concepts sont anciens qu'ils seraient a priori dénués de tout fondement scientifique : l'exploration de l'inconnu peut, par définition, réserver toutes sortes de surprises, et l'histoire des sciences est riche d'exemples de redécouvertes de concepts dont l'importance a longtemps été méconnue, niée, ou négligée (Lightman et Gingerich, 1992 ; Ameisen, 2003). Mais il est important de réaliser que ces concepts anciens qui concernent l'hérédité n'ont pas seulement une longue histoire

scientifique : ils ont aussi eu une histoire parfois tragique en ce qui concerne leurs implications éthiques (Gould, 1981 et 2002 ; Rothstein, 2005).

Dérives éthiques de la notion de déterminisme génétique : du darwinisme social à l'eugénisme…

Les conceptions extrêmes du déterminisme génétique ont des racines anciennes. Elles remontent aux théories élaborées par les généticiens Fischer et Haldane, durant la première moitié du XX^{e} siècle, et, avant même la (re)découverte des gènes, en 1900, à une vision de l'hérédité développée à la fin du XIX^{e} siècle par les concepteurs du « darwinisme social » (Gould, 1981). En 1883, vingt-quatre ans après la publication de « De L'Origine des espèces », et un an après la mort de Darwin, Francis Galton crée le terme d'« eugénisme » pour expliquer la manière dont il propose à la société d'utiliser les concepts « scientifiques » nouveaux de la théorie de l'évolution et de la sélection naturelle. Il faut, écrit-il, « limiter la fécondité excessive de ceux qui ont socialement échoué », désignant ainsi l'« échec social » comme un caractère héréditaire, une des premières formulations modernes de l'hérédité des comportements, qui conduira, après la (re)découverte des gènes, à en rechercher les causes génétiques (Gould, 1981 et 2002). Et c'est dans la recherche fascinée d'une forme de « loi naturelle » propre à fonder ou à justifier le fonctionnement de nos sociétés que sont nées les dérives du « darwinisme social ».

On ne peut oublier les conséquences qu'ont eues ces idées, dont la propagation a été extrêmement rapide et a exercé une profonde influence sur la société, à la fin du XIX^{e} siècle et durant la première moitié du XX^{e} siècle. Ainsi, par exemple, la prétendue « découverte » des bases génétiques d'un défaut d'intelligence et de « comportements antisociaux » chez les immigrants d'Europe du Sud et de l'Est a conduit, aux États-Unis, au début du XX^{e} siècle, à l'élaboration de lois d'immigration extrêmement restrictives à l'égard de ces populations, dans le but de protéger la « santé » mentale et sociale du pays. La prétendue base génétique de la criminalité, de la santé mentale et des « comportements anti-sociaux » a aussi conduit, au début du XX^{e} siècle, à la mise en place des lois préconisant la stérilisation obligatoire, à visée eugénique, dans de nombreuses démocraties d'Europe de l'Ouest, et de nombreux États aux États-Unis : des dizaines de milliers de personnes ont été ainsi stérilisées (Gould, 1981 et 2002 ; Rothstein, 2005). Certaines de ces notions ont servi de base, dans l'Allemagne nazie, à l'élaboration des lois raciales, à l'euthanasie des handicapés mentaux, puis au génocide. Et c'est lors du jugement de Nuremberg, en 1947, qu'ont émergé les principes qui fondent la bioéthique moderne.

La tentation récurrente de découvrir une grille de lecture unidimensionnelle – l'analyse de la forme du crâne, par exemple, pour l'anthropologie du début du

XX^e siècle, ou de la séquence des gènes, pour la génétique moderne – qui suffirait enfin, à elle seule, à rendre compte des différents niveaux de complexité du vivant et de l'humain, conduit le plus souvent à ce que l'évolutionniste Stephen Jay Gould a appelé « la mal-mesure de l'homme » (Gould, 1981) : mal-mesure sur un plan scientifique et mal-mesure sur un plan éthique.

En 1893, Thomas Henry Huxley, qui fut l'un des plus ardents défenseurs de Darwin, proposa dans une conférence prémonitoire intitulée « Évolution et Éthique » une vision radicale de la manière dont l'humanité devrait utiliser ses nouvelles connaissances des « lois de la nature » dans l'élaboration de ses valeurs morales. « Il nous faut comprendre, une fois pour toutes », disait-il, « que le progrès éthique d'une société dépend non pas de sa capacité à imiter les lois cosmiques, encore moins à les fuir, mais de sa capacité à les combattre » (cité dans Dawkins, 2003). Pourtant, il ne s'agit probablement pas tant de combattre que d'essayer de comprendre. D'utiliser nos connaissances nouvelles comme sources d'interrogation et de réflexion, et non comme prétexte pour dessécher notre humanité. Et de tenter de retisser sans cesse le lien toujours fragile et changeant entre la démarche scientifique – notre interrogation sur ce que nous sommes – et la démarche éthique – notre interrogation sur ce que nous voulons devenir, pour nous permettre d'inventer et de bâtir au mieux notre avenir dans le respect de l'altérité, de la dignité et de la liberté de chaque être humain.

Aujourd'hui, plus que dans d'autres domaines de la génétique, c'est probablement la génétique des maladies qui affectent les comportements, les interactions sociales, et les capacités mentales, et la génétique des traits de personnalité, qui posent non seulement des problèmes éthiques, mais aussi des problèmes d'interprétation scientifique (Rothstein, 2005).

Avatars scientifiques de la notion de déterminisme génétique : de la Synthèse moderne au gène égoïste…

Vers le milieu du XX^e siècle, la Synthèse moderne réalisa l'intégration de la génétique à la théorie darwinienne de l'évolution (Gould, 2002 ; Ridley, 2004). Pour la première fois émergeait une conception unifiée de la biologie, dont la puissance explicative et les implications étaient d'une très grande richesse. Ces implications furent néanmoins restreintes par certains des artisans de la Synthèse moderne, et certains de leurs héritiers, tels Williams et Dawkins, profondément influencés par les idées de Fischer et Haldane, qui considéraient que l'évolution résultait essentiellement de changements adaptatifs dans la fréquence des gènes au niveau des populations, et attribuaient un rôle quasi-exclusif aux processus de sélection naturelle opérant au niveau des gènes. Schématiquement, toute variation génétique aurait obligatoirement une conséquence soit bénéfique, soit néfaste à la propagation des gènes, et l'environnement ne serait qu'un filtre, favorisant ou restreignant

la propagation des organismes héritant de ces variations génétiques particulières. Pourtant, cette vision extrême avait été remise en question avant même l'émergence de la Synthèse moderne, par les théories de Wright sur l'importance de la « dérive génétique » indépendante de la sélection naturelle (Wright, 1932), puis plus tard, par la « théorie neutraliste » de l'évolution proposée par Kimura (1983), et par les notions d'« exaptation » (de multifonctionnalité), de « niveaux multiples de sélection », et de contraintes multiples développées par Gould (2002).

La vision réductionniste de la biologie et de l'évolution du seul « point de vue du gène » (où l'unité de sélection n'est plus tant l'organisme, comme pour Darwin et ses premiers héritiers, mais les gènes que possède l'organisme) a permis de résoudre de nombreux problèmes complexes, parfois difficiles à appréhender dans le contexte classique de la théorie darwinienne présentée dans « De l'Origine des espèces », encore que la notion de « sélection sexuelle », abondamment développée par Darwin dans son ouvrage ultérieur, « *The Descent of men, and selection in relation to sex* », présente le point de vue qui permet d'aborder ces problèmes. Il en est ainsi, par exemple de la propagation apparemment paradoxale de gènes dont la présence a des effets néfastes sur la longévité des individus (Williams, 1957), voire sur la survie de l'espèce, comme c'est le cas des phénomènes de distorsion méïotique qui peuvent fortement biaiser le *ratio* entre les sexes, au point de provoquer la disparition de tous les individus de l'un des deux sexes (Dawkins, 1976 ; Ridley, 2004). C'est Dawkins qui popularisa avec un grand talent et un très grand succès l'une des visions les plus extrêmes du déterminisme génétique en proposant, il y a 30 ans, la métaphore de « gène égoïste », écrivant dans le livre du même nom : « … [les gènes] sont à l'abri à l'intérieur de gigantesques robots… manipulant le monde en le contrôlant à distance. Ils [les gènes] sont en vous et moi ; ils nous ont créés, corps et esprit ; et leur préservation est l'ultime raison de notre existence… » (Dawkins, 1976).

Dans un livre ultérieur, qui est probablement son ouvrage le plus original, « *The Extended Phenotype* », Dawkins (1982) montre que cette vision « du point de vue du gène » permet de reconsidérer, de manière nouvelle, certaines des interactions les plus complexes entre des organismes différents, en particulier les interactions entre les parasites et les hôtes qu'ils colonisent. Mais les métaphores spectaculaires autour du « gène égoïste » ont favorisé, malgré certaines précautions de Dawkins, une large diffusion dans la société de l'idée simpliste que les gènes auraient non seulement un rôle d'acteurs, mais aussi une forme d'intentionnalité. Cette idée renvoie parfois confusément la société à des notions anthropomorphiques pré-darwiniennes de projet et de finalité à l'œuvre dans l'évolution du vivant, et à des notions très anciennes de vitalisme. Pourtant, non seulement les gènes n'ont pas d'intentions, mais ils ne sont pas non plus des acteurs : ils sont, ou ne sont pas, utilisés par les

cellules qui les possèdent, et chaque cellule peut généralement, à partir d'un même gène, fabriquer, selon les circonstances, plusieurs protéines différentes par la mise en jeu de mécanismes qui continuent à se révéler toujours plus complexes qu'on ne le pensait (Gingeras, 2006).

Ce sont les protéines qui sont des acteurs dans les cellules, et leurs effets dépendent en particulier des formes tridimensionnelles qu'elles adoptent, qui ne sont pas seulement déterminées par la séquence des gènes à partir desquels elles sont fabriquées, mais dépendent aussi de la nature et des activités des autres protéines présentes dans les cellules, avec lesquelles elles interagissent et en particulier de la présence et de l'activité de nombreuses familles de protéines « chaperons ». Et ce sont des protéines (que la cellule a fabriquées à partir de certains de ses gènes), qui sont à l'œuvre dans la fabrication d'autres protéines à partir d'autres gènes… Il n'y a donc pas de chaîne de causalité simple et unidirectionnelle qui mène d'un gène à une protéine, d'un gène à une « fonction », ni à plus forte raison d'un gène à l'individu… Et la notion réductrice mais populaire de « programme génétique » est une notion profondément ambiguë : « il s'agit d'un programme » écrivait il y a 30 ans Henri Atlan « qui a besoin du produit de sa lecture et de son exécution pour être lu et exécuté… » (Atlan, 1979). Littéralement, « programme » signifie « pré-écrit ». Mais ce qui est « pré-écrit », dans nos gènes, si tant est qu'on puisse employer ce mot, ce n'est pas notre identité ni notre avenir, c'est un ensemble de possibilités et de contraintes dont l'actualisation dépend en permanence de notre histoire et de notre environnement.

Peut-on réduire la complexité du vivant à la métaphore de Dawkins, où les gènes « manipulent le monde… » et « nous ont créés corps et esprit » ? L'extérieur compte au moins autant, et souvent plus que l'intérieur : l'environnement compte au moins autant que les gènes, l'acquis au moins autant que l'inné, et dans l'espèce humaine, et de nombreuses espèces animales, la culture au moins autant que la nature. Même si l'on tient absolument, ce que rien ne justifie a priori, à choisir un point de vue centré sur les gènes – plutôt que, par exemple, sur les cellules, ou sur les individus – on doit considérer les gènes dans leur(s) environnement(s). Et la notion d'environnement(s) est une notion beaucoup plus complexe qu'on ne la perçoit habituellement.

« Ce qui est autour » : l'environnement et ses multiples niveaux

Pour chacun de nos gènes qui résident dans le noyau de nos cellules, un premier niveau d'environnement, ce sont nos 20 000 à 30 000 autres gènes, en double exemplaire, nos 40 000 à 60 000 autres allèles, qui l'entourent et dont nous avons hérité pour moitié de notre mère et pour moitié de notre père. Mais l'ensemble de nos 40 000 à 60 000 allèles, et des autres régions reconnues comme nécessaires à nos cellules pour fabriquer des protéines à

partir de ces allèles, ne constitue au total qu'environ 30 % à 35 % de notre ADN. Les 65 % à 70 % d'ADN restants représentent un autre niveau d'environnement pour nos gènes. Et ces 65 % à 70 % de l'ADN, qui ont longtemps été, à tort, considérés comme « inutiles », d'où leur nom ADN « poubelle », sont pour partie utilisés par les cellules, influençant la manière dont elles utilisent leurs gènes. Pour l'ensemble de notre ADN, l'environnement est constitué par les protéines de nos chromosomes, qui l'entourent. L'environnement de chacun de nos 46 chromosomes, c'est l'ensemble du contenu du noyau de chacune de nos cellules. Pour chaque noyau, l'environnement est constitué par le cytoplasme de la cellule dans laquelle il réside. Dans le cytoplasme de chacune de ces cellules sont présentes et se reproduisent les mitochondries, de toutes petites cellules à l'intérieur de nos cellules, qui produisent l'énergie à partir de l'oxygène : chacune de ces mitochondries, que nous héritons principalement de notre mère (ce sont les mitochondries présentes dans l'ovule) contient un petit nombre de gènes, différents de nos gènes chromosomiques. Chacune de nos cellules, génétiquement identiques, appartient à l'une des 200 familles de cellules de notre corps, qui diffèrent chacune par leur composition, leur structure, leurs caractéristiques et leurs propriétés. Et pour chacune de ces cellules, l'environnement est constitué par les dizaines de milliers de milliards des autres cellules qui nous composent. Et pour chacun d'entre nous, l'environnement, ce sont les autres personnes qui nous entourent et la diversité des modes de vie, des cultures, qui modifient cet environnement et créent de nouveaux environnements ; ce sont les animaux et les végétaux, et ce sont les microbes, les virus, les bactéries, et les parasites, qui nous entourent ou nous habitent, et qui se transforment en permanence. Et pour l'ensemble des êtres vivants, un autre niveau, encore, d'environnement est constitué par l'environnement non vivant – le relief, les mers, les rivières, la composition du sol et de l'atmosphère, le climat, la température… – que les êtres vivants eux-mêmes, et en particulier les êtres humains, transforment en permanence…

Bien sûr, toute une série de caractéristiques élémentaires (nos groupes sanguins, nos groupes tissulaires, par exemple) sont directement liées à la séquence de certains de nos gènes. Mais cela ne signifie pas que nos gènes déterminent notre destin, ni à plus forte raison, qu'ils « manipulent le monde ». Il y a les gènes et toute une série d'environnements, dont les niveaux s'interpénètrent et s'influencent réciproquement. Selon les mots du généticien Richard Lewontin (2000) : « l'intérieur et l'extérieur d'un être vivant s'interpénètrent », et l'individu peut être considéré à la fois comme le lieu, l'objet, le produit et l'acteur de ces interactions. Le développement et les modalités de fonctionnement des êtres vivants impliquent des relations de causalité multidirectionnelles, avec des effets de rétroaction, d'amplification ou d'inhibition à différents niveaux d'organisation : réseaux de

protéines, cellules, réseaux de cellules, organes, réseaux d'organes, individu, réseaux d'individus, réseaux d'espèces, réseaux d'interactions écologiques… Et à ces différents niveaux, où émergent différentes formes d'interactions et d'organisation, la plupart des éléments se révèlent, selon les mots de Pascal, « choses à la fois causantes et causées ». Et ce d'autant plus que les caractéristiques que l'on analyse résultent de l'intégration d'un grand nombre de niveaux différents d'interactions, comme c'est le cas, par exemple, des comportements.

La notion de « tout génétique » – la notion que la personne humaine pourrait être réduite à son seul génome – a commencé à s'estomper dans le monde de la recherche biomédicale. Mais elle continue néanmoins à être répandue dans la société, et même chez de nombreux chercheurs et médecins, comme en ont témoigné les débats sur le « clonage reproductif », et en particulier les termes et les notions de « double » et de « copie », pour des personnes qui, comme des jumeaux vrais, partageraient le même génome. La prise de conscience, en 2003, que le séquençage du génome humain ne permettait pas, contrairement à ce qu'avaient annoncé certains de ses promoteurs, de « révéler la nature humaine » ou de comprendre et de traiter toutes nos maladies, a joué un rôle dans la réévaluation de ces notions de déterminisme génétique absolu. La découverte que nous n'avons pas plus de gènes que la souris, pas beaucoup plus que la mouche du vinaigre, et beaucoup moins que le riz, suggérait que la relation entre notre identité et nos gènes ne se limitait pas à une simple relation de causalité linéaire entre « un gène » et « une fonction ». Indépendamment de cette question de nombre, ces travaux révélaient aussi que nos gènes partageaient un grand nombre de séquences semblables avec les gènes de la souris, et de la mouche du vinaigre… Le séquençage, en 2005, du génome du chimpanzé, qui confirmait que nous partagions plus de 98 % de la séquence de nos gènes, ne permettait pas non plus de révéler, à sa lecture, la nature des gènes ou des séquences génétiques qui faisaient la spécificité de notre « nature humaine », par comparaison avec la « nature » de notre plus proche parent non humain (*Chimpanzee Sequencing and Analysis Consortium*, 2005). En d'autres termes, nous savons qu'il existe un lien entre les gènes et le développement, la survie, les caractéristiques et les comportements des êtres vivants : le problème concerne la nature de ce lien qui est, dans la plupart des cas, loin d'être aussi simple, unidirectionnel, et rigide qu'on a habituellement tendance à l'imaginer.

À cette question des relations entre le génome et les caractéristiques d'une espèce vivante se surimpose une autre, celle de la variabilité à l'intérieur même d'une espèce vivante. Existe-t-il un génome humain « normal » ? Et si oui, qu'est-ce qui le caractérise ? Et que peut bien signifier le terme de « normal » dans le contexte de l'évolution du vivant, et du mélange permanent des variations individuelles que produit la reproduction sexuée ?

Notion de gène « normal » et de gène « anormal » ou « muté »

Le plus souvent, la notion de caractéristique « normale » ou « anormale » pour un individu, apparaît au premier abord évidente. Pourtant, il s'agit d'une notion floue. Il s'agit en effet avant tout d'une notion statistique, un écart de variation de ces caractéristiques par rapport à celles d'un individu fictif, qui ne correspond à aucun individu particulier, mais à une moyenne d'individus appartenant à la même espèce. Et cette notion statistique semble préjuger a priori d'un bénéfice, d'un « avantage adaptatif » : il est « normal », et donc « bénéfique » pour un oiseau d'avoir des ailes et de pouvoir voler ; il est « normal », et donc bénéfique, pour un mammifère de ne pas avoir d'ailes, et donc de ne pas pouvoir voler… Mais il peut être aussi « normal » et « bénéfique » pour un mammifère d'avoir des ailes et de pouvoir voler, comme c'est le cas de la chauve-souris, et pour un oiseau d'avoir des ailes et de ne pouvoir voler, comme c'est le cas de l'autruche… Dans ce contexte, la notion de gène « normal » ou « anormal », bien que répandue, est elle aussi profondément ambiguë.

Lorsque nous essayons de partir à la recherche des origines du génome humain « normal », ce voyage nous fait remonter à travers 4 à 6 millions d'années, jusqu'à nos derniers ancêtres primates non humains que nous partageons avec les chimpanzés. Et des études génétiques récentes suggèrent qu'une période d'interfécondité plus tardive entre nos premiers ancêtres humains et les premiers ancêtres des chimpanzés a peut-être eu lieu, modifiant les premiers génomes humains en train de se différencier (Patterson et coll., 2006). La paléontologie nous apprend aussi que nous ne sommes que l'une des espèces humaines auxquelles ces lointains ancêtres ont donné naissance, la seule à ne pas avoir disparu. L'essence même de la « nature humaine », de la « norme humaine », se perd dans notre généalogie : les premiers êtres humains « normaux » étaient, de manière apparemment paradoxale, des primates non humains « anormaux ».

Les gènes subissent, dans les cellules germinales qui donnent naissance aux ovules et aux spermatozoïdes, des modifications diverses (mutations, insertions, délétions, duplications…) qui peuvent se transmettre ensuite de génération en génération, et dont la reproduction sexuée brasse en permanence les mélanges et la diversité. Et ces variations génétiques qui s'accumulent et se propagent au cours du temps font qu'il existe, à un moment donné, pour chaque gène, plusieurs formes différentes (des allèles) dont la répartition dans l'espèce humaine a différé, et diffère aujourd'hui, en fonction de l'histoire et du lieu (de l'espace et du temps).

Considérons, à titre d'exemple, la couleur de la peau, une caractéristique dont les bases génétiques commencent à peine à être explorées (Lamason et coll., 2005). Nous ne connaissons pas la (ou les) couleurs(s) de peau originelle(s) « normales » des premiers êtres humains. Aujourd'hui, une teinte de peau, rare à un endroit, peut être fréquente en un autre endroit, ou

avoir été fréquente ailleurs à une autre époque. La couleur de la peau est non seulement une source de diversité, mais peut être aussi source de pathologie en fonction de l'environnement : une peau pâle aux tropiques favorise le développement de cancers de la peau ; une peau foncée dans l'hémisphère nord favorise le développement du rachitisme, et nécessite chez l'enfant une prévention alimentaire par la vitamine D. Mais la couleur de la peau peut aussi être source de pathologies en raison de boucles de causalité beaucoup plus complexes : non pas seulement en fonction de l'environnement climatique, mais aussi de l'environnement humain. Le comportement des autres, par la discrimination, par les conditions de vie qu'il peut entraîner, ou par la restriction de l'accès aux soins, peut être source de maladies, dont la transmission généalogique peut donner l'illusion d'une cause héréditaire, d'une cause génétique (Duster, 2005).

Variabilité génétique et santé

La notion de « normalité » est souvent associée à la notion de santé. Pourtant, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) définit la santé non pas en référence à une « norme » quelconque, mais à « un état de bien-être physique, mental et social » : est en bonne santé non pas la personne « normale », mais la personne qui se sent bien. La question des relations entre gènes et santé ne devrait donc pas se poser a priori en termes d'allèle « normal » ou « anormal », fréquent ou rare, mais en termes d'allèles favorisant ou non la probabilité de survenue d'une souffrance, en prenant en compte la complexité des liens de causalité qui peuvent entrer en ligne de compte dans ce domaine, et en particulier de ceux qui sont liés à l'environnement. Et notre vision des allèles qui favoriseraient la probabilité de survenue d'une souffrance – la probabilité d'apparition de maladies – est en général assez sommaire. Nous voulons savoir quels sont les allèles qui seraient désirables pour être en bonne santé et quels sont les allèles qui seraient indésirables en termes de santé. Cette question, posée en ces termes, n'a probablement pas de sens en ce qui concerne l'immense majorité de nos allèles, et l'immense majorité des maladies. Mais pour un grand nombre de maladies, la plupart de fréquence rare, elle a des implications médicales essentielles.

Maladies héréditaires monogéniques à transmission mendélienne et à pénétrance forte : un allèle/une maladie

La notion d'un déterminisme génétique fort est notamment liée à la découverte de maladies héréditaires qui sont dues à la transmission d'une forme particulière d'un seul allèle (en simple ou en double exemplaire, selon

les cas) et pour lesquelles, en cas de présence de cet allèle (ou des deux allèles) dans le génome, la probabilité de survenue de la maladie (ce qu'on appelle la pénétrance) est forte. Ces maladies monogéniques sont très nombreuses, mais le plus souvent de fréquence rare, très invalidantes et souvent mortelles en l'absence de traitement ou de prévention efficace : la maladie de Huntington, les myopathies, la sclérose latérale amyotrophique, la phénylcétonurie, l'hémophilie, la mucoviscidose, l'hémochromatose... (Kasper et coll., 2004).

Dans ces maladies monogéniques, l'allèle (ou les deux allèles) en cause est (ou sont) hérité(s) selon les lois de la génétique décrites il y a plus d'un siècle par Mendel. De quoi s'agit-il ? Nous possédons environ 20 000 à 30 000 gènes, chacun en double exemplaire, dans la plupart des cas, deux allèles différents pour un même gène, répartis sur nos 22 paires de chromosomes non sexuels ; et en double ou en simple exemplaire sur nos deux chromosomes sexuels, selon qu'ils sont symétriques (XX, chez la femme) ou asymétriques (XY, chez l'homme). Les maladies monogéniques à transmission mendélienne sont dites dominantes lorsqu'il suffit de la présence d'un seul allèle particulier pour que la maladie se développe : la probabilité, lorsque l'un des deux parents possède l'allèle, qu'il transmette cet allèle à l'un de ses enfants est alors de 50 %. Les maladies monogéniques à transmission mendélienne sont dites récessives lorsqu'il faut que deux allèles particuliers d'un même gène soient présents pour que la maladie se développe : en présence d'un seul de ces allèles, il n'y a le plus souvent pas de maladie (et en tout cas pas de forme grave de maladie), l'autre allèle, « ordinaire », étant alors suffisant pour empêcher la survenue de la maladie. En cas de maladie récessive, la probabilité, lorsque chacun des deux parents possède un allèle, d'avoir un enfant qui possède les deux allèles et risque de développer la maladie est alors de 25 %. Lorsqu'un allèle récessif est présent sur le chromosome sexuel X, la maladie survient le plus fréquemment chez l'homme, puisqu'un homme ne possède pas de deuxième chromosome X qui puisse contenir l'allèle correspondant « ordinaire ». Une femme, qui possède deux chromosomes X (un seul X étant utilisable dans chaque cellule, mais pas le même selon les cellules), ne risque, lorsqu'une maladie est récessive, de développer cette maladie que si elle possède les deux allèles liés à la maladie.

Enfin, certaines maladies héréditaires monogéniques sont dues à des variations dans les gènes des mitochondries : elles sont alors transmises par la mère, avec des probabilités qui ne correspondent pas aux lois de Mendel (qui étudiait la transmission de caractéristiques liées aux gènes chromosomiques).

Les maladies héréditaires dominantes, mortelles ou très invalidantes en l'absence de traitement médical efficace, et dont la probabilité de survenue est très importante (pénétrance forte) se manifestent en règle générale après l'âge de la reproduction : en effet, si une maladie entraînait la mort ou une

invalidité importante avant la puberté, l'allèle responsable n'aurait pu être transmis de génération en génération. Un exemple en est la maladie de Huntington, maladie neurodégénérative mortelle, dont l'âge de début est variable, mais en général après 40 ans (Kasper et coll., 2004).

En revanche, certaines maladies héréditaires récessives peuvent être mortelles ou très invalidantes dès la petite enfance, sans que cela ait empêché la transmission de ces allèles à travers le temps, dans la mesure où la transmission d'un seul exemplaire de l'allèle ne s'accompagne soit d'aucune maladie, soit d'une forme très modérée de maladie compatible avec la survie et la reproduction en l'absence de tout traitement. La mucoviscidose est un exemple de ce type de maladie héréditaire monogénique mendélienne récessive : la fréquence théorique, dans la population générale, des personnes héritant d'un seul des plus de mille allèles différents (dont la présence en double exemplaire favorise le développement de la mucoviscidose), et qui ne développent aucune maladie, est en France de l'ordre de 1/30. Ainsi, dans la population générale, la fréquence théorique des enfants qui risquent de développer la maladie, et qui sont nés de deux parents possédant chacun un de ces allèles est de 1/30x1/30x1/4, c'est-à-dire 1/3 600 (la mise en place depuis quelques années d'un dépistage néonatal de la maladie dans notre pays a révélé que la fréquence réelle était un peu plus faible).

L'identification et l'étude depuis plus de 25 ans des milliers d'allèles impliqués dans les maladies monogéniques à pénétrance forte ont révolutionné la compréhension des mécanismes en cause dans ces maladies, et ont permis de développer des tests de diagnostic ou de dépistage, de mettre au point dans certains cas des traitements préventifs ou curatifs, et de mieux comprendre le fonctionnement du corps et, par là, d'autres maladies différentes (Kasper et coll., 2004 ; Munnich, 2005). Dans le même temps, le fait que dans de nombreux cas de maladies à transmission mendélienne et à pénétrance forte, la présence d'un ou de deux allèles particuliers s'accompagne fréquemment – ou très fréquemment – du développement de la maladie a contribué fortement à la notion de déterminisme génétique absolu.

Mais que nous apprennent réellement ces maladies héréditaires mendéliennes en ce qui concerne, d'une manière générale, le déterminisme génétique des maladies ?

Lire l'avenir dans les gènes ? Une métaphore sur les risques de surinterprétation

Dans les maladies héréditaires mendéliennes à pénétrance forte, la seule présence d'un allèle particulier (maladies dominantes) ou de deux allèles particuliers (maladies récessives) d'un même gène, sur les 20 000 à 30 000 allèles que nous possédons en double exemplaire (soit 40 000 à 60 000 allèles, disons 50 000 approximativement) suffit à prédire avec une forte probabilité

la survenue d'une maladie. En d'autres termes, si la séquence particulière de seulement 2 pour 100 000 (un allèle sur 50 000, pour une maladie dominante) à 4 pour 100 000 (deux allèles sur 50 000, pour une maladie récessive) de l'ensemble de nos gènes suffit à prédire avec une forte probabilité la survenue d'une maladie, cela signifie-t-il que le pouvoir prédictif de nos gènes est énorme ?

Le problème est que prédire la survenue probable d'une maladie invalidante ou mortelle à partir de la séquence particulière des allèles d'un gène donné n'implique pas nécessairement que l'on puisse lire l'avenir dans les gènes.

Dans la mesure où la croyance en un déterminisme génétique absolu tire une partie de la fascination qu'elle exerce d'une forme de vision qui tend à déshumaniser, mécaniser, et réifier la personne humaine, il peut être utile, pour explorer les risques de surinterprétation d'une telle approche, de recourir un instant à une métaphore mécanique. Il ne s'agit pas bien évidemment de comparer un être humain à une machine, mais au contraire d'essayer d'appréhender comment une démarche qui vise à prédire l'avenir du vivant et de l'humain en l'assimilant pour partie à une machine (à une mécanique génétique) peut, dans le contexte même où elle se place, conduire à des illusions quant à ses capacités de prédiction.

Considérons donc un exemple – schématique, caricatural et métaphorique – de prédiction concernant une machine. Lorsque la navette spatiale Columbia explosa après son décollage en 1986, entraînant la mort de tout l'équipage, et d'une institutrice qu'elle emportait à son bord, une commission d'enquête du Congrès des États-Unis essaya de comprendre comment une telle catastrophe avait pu se produire. Le physicien Richard Feynman, connu à la fois pour l'importance de ses travaux, qui avaient été récompensés par un prix Nobel, et pour sa grande originalité, faisait partie de cette commission d'enquête : il provoqua une très grande surprise en démontrant que la cause de l'explosion était liée à un défaut de déformabilité de certains joints de la navette en réponse à de brusques changements de température. Il le démontra en trempant, devant les caméras de télévision, l'un de ces joints dans un verre d'eau froide. Ainsi, un joint qui avait un défaut de déformabilité permettait de prédire avec une très forte probabilité (une certitude ?) que la navette spatiale, faite de dizaines de milliers de composants différents, exploserait en réponse aux changements importants de température qui suivraient de peu son décollage.

Cela signifiait-t-il que l'étude des joints, ou des autres composants, d'une navette spatiale permet, d'une manière générale, de prédire la durée, la direction, la destination du voyage… d'une navette spatiale ? Non, bien sûr. Mais l'étude d'un composant particulier, si elle permet de révéler l'existence d'une contrainte importante, permettra de faire une prédiction très sûre, car il s'agit d'une contrainte qui va mettre en péril l'intégrité de l'ensemble.

L'étude des composants d'une navette spatiale ne permet pas en soi de prédire son avenir, sauf dans les cas où un composant particulier a une très forte probabilité de provoquer une catastrophe.

En d'autres termes, et en quittant l'univers mécanique pour revenir au vivant et à l'humain, une notion simple, mais pourtant rarement perçue, est la suivante : le fait que des séquences particulières, dites « anormales » d'un certain nombre d'allèles permettent de prédire, dans de nombreux cas, la survenue très probable d'une maladie très invalidante ou mortelle ne signifie pas que la séquence de n'importe quel allèle, d'une manière générale, permette de prédire l'avenir en termes de santé et de maladie. La séquence de certains gènes particuliers peut avoir un pouvoir prédictif plus ou moins important, en termes probabilistes, quant au développement d'une maladie. Mais, en dehors de ces cas particuliers, l'analyse de la séquence des gènes, ne permet pas – en tout cas ne permet pas aujourd'hui, dans l'état actuel des connaissances – de prédire l'avenir d'une personne.

Anomalies génétiques « silencieuses » ou « parlantes » et environnement extérieur

Même dans les cas où une séquence particulière, dite « anormale », d'un allèle, héritable selon les lois mendéliennes, est associée avec une très forte probabilité à la survenue d'une conséquence particulière en matière de santé, il faut garder à l'esprit deux notions importantes.

Premièrement, lorsque la maladie ne se déclare pas chez toute personne possédant l'allèle (ou les deux allèles) en cause, lorsque la pénétrance est forte mais pas totale, ce qui est le plus souvent le cas, le test génétique ne prédit pas l'avenir de la personne : il ne prédit qu'une probabilité, plus ou moins importante, de survenue de la maladie. Quels sont les facteurs qui modulent la pénétrance ? Il peut s'agir de la nature même de l'allèle, ou d'effets de l'environnement : effets de l'environnement interne, génétique, lié à la présence d'autres allèles, correspondant à d'autres gènes ; ou effets de l'environnement extérieur.

La deuxième notion importante est que, dans certains cas, cette probabilité de survenue peut entièrement dépendre de la nature de l'environnement extérieur avec lequel l'enfant, ou la personne, sera en contact : dans un environnement donné, la probabilité sera très forte ; dans un autre environnement, elle peut devenir nulle.

Exemple de la phénylcétonurie

Dans de très nombreuses maladies héréditaires monogéniques à transmission mendélienne et à pénétrance forte (maladie d'Huntington, sclérose latérale amyotrophique, myopathies…), en l'état actuel des connaissances, la présence

d'un ou de deux allèle(s) particulier(s) d'un même gène sera corrélée à une forte probabilité de développement de la maladie quel que soit l'environnement dans lequel vivra la personne après sa naissance. Mais dans certaines de ces maladies monogénétiques mendéliennes à pénétrance forte, la présence de l'allèle en cause ne permet pas de prédire obligatoirement l'avenir quel que soit l'environnement. Un exemple est celui d'une maladie récessive, la phénylcétonurie. La présence de deux allèles particuliers d'un même gène provoque l'incapacité d'une enzyme de transformer correctement l'un des acides aminés présent dans la nourriture, la phénylalanine, en tyrosine, entraînant l'accumulation de composés toxiques pour le cerveau, et un retard mental important dès l'enfance (Kasper et coll., 2004 ; Munnich, 2005). Un dépistage systématique à la naissance (non pas par un test génétique, mais par un test qui met en évidence le fonctionnement de l'enzyme correspondante) a permis depuis 30 ans de sauver tous les enfants ayant hérité de ces allèles par la mise en place dès la naissance d'un simple régime alimentaire pauvre en phénylalanine et enrichi en tyrosine.

Ainsi, même quand la probabilité de survenue d'une maladie monogénique à transmission mendélienne est extrêmement forte dans un environnement habituel, « normal », un changement de cet environnement peut rendre cette probabilité nulle. Lorsqu'il n'existe pas de changement de l'environnement connu qui permette d'empêcher la maladie de se développer, le destin apparaît entièrement dicté de l'intérieur, par certains gènes (mais même dans ces cas, il peut y avoir des interrogations quant à ce caractère apparemment inéluctable, voir plus loin).

Exemple de la délétion CCR5-Δ32 et du sida

Il existe certaines variations alléliques rares (certaines « anomalies » génétiques) à transmission mendélienne et à pénétrance très forte dont l'effet n'est pas de favoriser le développement d'une maladie, mais au contraire de protéger contre une maladie. Un des exemples les plus spectaculaires est une variation consistant en une délétion partielle – la délétion *CCR5-Δ32* – de 32 paires de bases du promoteur (une région régulatrice) du gène *CCR5* permettant aux cellules de fabriquer le récepteur CCR5. La protéine CCR5 est un récepteur pour des chimiokines, des molécules secrétées par d'autres cellules qui permettent aux cellules exprimant ce récepteur de se déplacer, en direction de la source de sécrétion de ces chimiokines, c'est-à-dire, en général, vers le lieu d'une inflammation. La délétion *CCR5-Δ32* a pour conséquence une incapacité des cellules d'exprimer le récepteur à leur surface (Murphy, 2001 ; Kasper et coll., 2004). Environ 1 % des personnes originaires de l'hémisphère nord héritent de deux exemplaires de cet allèle « anormal » ou « défectueux ». Ces personnes ne présentent aucun trouble de santé détectable, mais ont un avantage important : elles sont protégées, dans la quasi-totalité des cas, contre l'infection par les VIH (Murphy, 2001 ;

Kasper et coll., 2004). En effet, les VIH, les virus du sida, utilisent le récepteur CCR5 pour pénétrer dans les cellules et les infecter. En d'autres termes, l'absence d'une telle « anomalie » génétique (caractérisée par la présence de deux allèles « anormaux » d'un même gène) a comme conséquence, pour 99 % des personnes de l'hémisphère nord, et la quasi-totalité des personnes des autres régions du globe (où l'« anomalie » est pratiquement absente), d'exposer à l'infection par les virus du sida.

Environ 10 % des personnes originaires de l'hémisphère nord possèdent un seul exemplaire de cet allèle « anormal », l'autre étant une forme fréquente, « ordinaire ». Ces personnes ne sont pas, ou peu, protégées contre l'infection par les VIH, l'allèle « ordinaire » permettant la fabrication d'une quantité suffisante de récepteurs CCR5 pour que les VIH puissent les infecter. Mais la progression de l'infection vers la maladie est ralentie (Murphy, 2001 ; Kasper et coll., 2004). En d'autres termes, l'absence d'une telle « anomalie » génétique a comme conséquence, chez 90 % des personnes de l'hémisphère nord, et la quasi-totalité des personnes des autres régions du globe, d'exposer les personnes infectées par un VIH à un développement plus rapide du sida.

Cette « anomalie » monogénique « protectrice » se transmet de manière mendélienne, de manière récessive, avec une pénétrance forte. C'est une image en miroir des maladies monogéniques récessives à transmission mendélienne et à pénétrance forte que nous avons évoquées plus haut. Mais là encore, ne nous y trompons pas : cette forme de déterminisme génétique, étroitement liée à la nature de l'environnement extérieur, reste de l'ordre d'une contrainte particulière, permettant la prédiction, non pas d'une catastrophe comme dans les maladies monogéniques mendéliennes à pénétrance forte, mais au contraire d'une résistance à une catastrophe particulière.

Être « anormal » ne signifie pas obligatoirement être exposé à une maladie ; être « anormal » peut aussi signifier être plus résistant que la plupart des autres personnes à une maladie.

Variation des séquences génétiques, des environnements extérieurs, et diversité des conséquences

Les corrélations entre la présence de certaines « anomalies » génétiques à transmission mendélienne et la probabilité, dans un environnement particulier, de développer une maladie ou au contraire d'en être protégé ne sont pas toujours aussi unidirectionnelles que le suggèrent les exemples qui viennent d'être évoqués.

Exemple de la drépanocytose et du paludisme

En 1949, Haldane propose que la fréquence importante, dans une population donnée, d'un allèle particulier augmentant la probabilité de développement

d'une maladie, pourrait être liée à un autre effet, protecteur, de ce même allèle dans certains environnements.

Il existe des allèles particuliers qui favorisent le développement de maladies récessives graves quand ils sont présents en double exemplaire, et qui, lorsqu'ils sont présents en simple exemplaire, favorisent le développement d'une forme modérée de la même maladie, mais aussi la protection contre d'autres maladies, mortelles, liées à l'environnement. Un exemple est la drépanocytose (Kasper et coll., 2004). L'allèle « anormal » en cause conduit à la fabrication par les cellules d'une forme « anormale » d'hémoglobine dont la structure provoque des déformations des globules rouges, provoquant une obstruction des vaisseaux sanguins. Lorsque cet allèle est présent en double exemplaire, les troubles d'obstruction des vaisseaux, et les troubles de coagulation sanguine qui s'ensuivent peuvent être considérables. Lorsque cet allèle est présent en simple exemplaire, les troubles sont modérés. Les personnes possédant un seul exemplaire de l'allèle « anormal » sont très nombreuses dans les populations des régions d'Afrique de l'Ouest où sévit le paludisme : elles sont en général protégées contre les formes graves, mortelles, de paludisme, qui tuent chaque année plus d'un million d'enfants. Favorisant, malgré les problèmes de santé qu'il peut provoquer, la survie des personnes qui en héritent, la fréquence de cet allèle dans ces populations est très probablement liée à cet effet protecteur (Kasper et coll., 2004).

Dans un environnement où il n'y a pas de paludisme, comme aux États-Unis, la présence fréquente d'un allèle « anormal » chez les descendants afro-américains des habitants de ces régions d'Afrique de l'Ouest qui avaient été déportés aux États-Unis par la traite des esclaves, conduit à des troubles de santé : l'« anomalie » génétique est « pathologique ». Pour les populations qui continuent à habiter ces régions d'Afrique infestées par le paludisme, cette « anomalie » protège contre une maladie mortelle fréquente. La présence de cet allèle est donc soit purement pathologique, soit bénéfique pour la survie, en fonction de l'environnement extérieur. L'allèle, en tant que tel, n'est ni « bon » ni « mauvais ». Cela dépend de l'environnement, et des moyens modernes que l'on a de se protéger contre le paludisme.

Il est possible que certaines « anomalies » génétiques dont nous ne voyons aujourd'hui, dans l'environnement actuel, que des conséquences néfastes en termes de maladies héréditaires monogéniques à transmission mendélienne, aient pu conférer par le passé des avantages en termes de survie ou même de santé. Un exemple pourrait être les allèles dont la présence favorise le développement de l'hémochromatose, une maladie caractérisée par une accumulation excessive dans l'organisme du fer présent dans l'alimentation. Il est en effet probable que dans un environnement où l'alimentation était pauvre en fer, cette capacité d'accumulation importante ait pu constituer un bénéfice en termes de survie et de santé (Brosius et Kreitman, 2000).

Protection ou susceptibilité à une maladie infectieuse : retour à la délétion CCR5-Δ32

La rareté, dans une population, d'un allèle particulier augmentant la probabilité d'une protection contre une maladie mortelle dans un environnement donné pourrait-elle être liée à la probabilité de développer une autre maladie mortelle dans le même environnement ? La délétion *CCR5-Δ32*, qui protège contre le sida, et qui semble n'entraîner aucun problème de santé dans l'hémisphère nord, où elle est relativement fréquente, exposerait-elle à d'autres maladies dans d'autres environnements, comme ceux des régions de l'hémisphère sud, où cette délétion est quasiment absente ? Des travaux qui viennent d'être publiés le suggèrent : les personnes qui possèdent deux exemplaires de l'allèle *CCR5-Δ32*, et sont donc protégées contre l'infection par les VIH, pourraient être plus exposées au développement d'une encéphalite mortelle en cas d'infection par un flavivirus transmis par des moustiques, le *West Nile virus* (Glass et coll., 2006). Cette « anomalie » monogénique qui se transmet de manière mendélienne, de manière récessive, avec une pénétrance forte, ne semble pas, contrairement, par exemple à la drépanocytose, provoquer un problème de santé par elle-même. Mais en fonction de l'environnement microbien, elle expose à une probabilité de protection contre une catastrophe, ou pourrait, au contraire, exposer à une probabilité de catastrophe. Encore une fois, l'allèle, en tant que tel, n'est ni « bon » ni « mauvais ». Cela dépend de la nature particulière de l'environnement.

Ces notions ont des implications thérapeutiques potentiellement importantes. En effet, certaines des stratégies thérapeutiques actuellement explorées pour prévenir l'infection par les VIH, ou pour freiner le développement du sida, sont fondées sur l'utilisation de médicaments visant à mimer les conséquences de la délétion *CCR5-Δ32*, en bloquant le récepteur CCR5 (Crabb, 2006). S'il se confirmait que de telles interventions favorisent le risque de développement de maladies mortelles en cas d'infection par des flavivirus, la question de l'environnement dans lequel vit la personne deviendrait un élément essentiel dans la balance bénéfice/risque de tels traitements à visée préventive ou curative (Glass et coll., 2006 ; Crabb, 2006). Ainsi, il peut s'avérer illusoire de décider a priori si un médicament, de même qu'un allèle, est « bon » ou « mauvais » si l'on ne prend pas en compte l'environnement, ou si l'on ne connaît pas ses effets.

Exemple du polymorphisme HLA

Il existe un exemple où c'est la fréquence même dans une population humaine d'un allèle, indépendamment de sa séquence particulière, qui pourrait constituer un avantage ou un inconvénient, en termes de santé, pour la personne qui en hérite. Cet exemple concerne les allèles que les cellules utilisent pour fabriquer les molécules HLA, qui constituent le complexe majeur d'histocompatibilité. Dans cet exemple, c'est la rareté, le caractère « anormal », de l'allèle qui confèrerait un bénéfice, et son caractère répandu,

son caractère « normal », qui présenterait un inconvénient. Les molécules HLA jouent un rôle important dans les modalités de réponse du système immunitaire aux microbes, et donc dans nos défenses contre les microbes. Il existe un très grand polymorphisme HLA – de très nombreux allèles différents – dans l'espèce humaine, chaque individu non apparenté ayant une combinaison d'allèles, et de molécules HLA, qui lui est propre, expliquant les rejets de greffe quasi constants, en l'absence de traitement immunosuppresseur, entre personnes non apparentées (Kasper et coll., 2004 ; Janaway, 2004).

Ce très grand polymorphisme a pour conséquence que dans une population donnée, exposée aux mêmes microbes, plus les personnes répondent différemment (en utilisant des molécules HLA différentes) à un même microbe, plus la probabilité est grande qu'une proportion de personnes possèderont, par hasard, les mécanismes de défense qui leur permettront de survivre à des infections particulièrement graves. Mais les microbes évoluent et se transforment en permanence, de génération en génération, sur des échelles de temps très courtes. Des études suggèrent que des personnes possédant, à un moment donné, des formes rares de HLA sont souvent mieux protégées, non pas parce que ces formes rares permettent une défense plus efficace, mais tout simplement parce que la plupart des microbes qui se reproduisent dans la majorité de la population n'y sont pas adaptés (Hunter, 2005). Si ces personnes possédant des allèles HLA rares, mais pas particulièrement efficaces, ont un avantage important en termes de survie, la fréquence de ces allèles dans la population va progressivement augmenter. Passé un certain seuil de fréquence dans la population, ces allèles vont soudain perdre leur valeur protectrice : n'étant plus rares, et n'étant pas particulièrement efficaces, les microbes s'y sont adaptés. D'autres allèles, devenus rares, vont à leur tour conférer une protection contre les infections…

C'est un exemple intéressant où la rareté même pourrait à elle seule avoir un effet bénéfique pour la survie et la santé. C'est aussi un exemple intéressant des risques qu'il peut y avoir à interpréter de manière trop restrictive et trop rapide la signification d'une telle corrélation entre les séquences particulières d'un gène et la survenue de maladies. En effet, si l'on analyse cette corrélation à un moment donné, dans une population donnée, entre des allèles HLA et la susceptibilité ou la résistance à des maladies infectieuses, on pourrait être tenté d'attribuer a priori une valeur intrinsèquement « pathologique » ou au contraire « protectrice » à la séquence de certains allèles, alors que le développement de la maladie ou la protection ne dépend que de sa fréquence dans cette population. Qu'une personne qui possède certains de ces allèles, « protecteurs » parce que rares, émigre dans une région où ces allèles sont fréquents, et elle perdra soudain la protection contre les maladies infectieuses qu'ils lui confèrent. Les notions de corrélation et de causalité sont faciles à confondre en génétique, comme dans les autres domaines de la biologie.

Au-delà des variations de la séquence des gènes : structure du génome, interactions épistatiques et ADN « poubelle »

La source majeure de diversité génétique – de polymorphisme génétique – dans l'espèce humaine est la survenue et la propagation, dans les cellules germinales (les cellules qui produisent les ovules et les spermatozoïdes) de mutations héritables dont les plus fréquentes sont des mutations ponctuelles, d'une seule paire de bases de l'ADN, les SNP (*Single Nucleotide Polymorphisms*) (*The International Hapmap Consortium*, 2003 ; Hinds et coll., 2005). D'autres sources de diversité sont des insertions de séquences additionnelles dans un gène, des délétions d'une portion de gène, ou encore des changements non pas dans la séquence d'un gène, mais dans la structure du génome (Sharp et coll., 2005 ; Conrad et coll., 2006 ; Gingeras, 2006) : par exemple, un polymorphisme concernant des délétions de régions contenant ou non des gènes (Conrad et coll., 2006) ou au contraire des duplications de régions contenant un ou plusieurs gène(s) (Sharp et coll., 2005), pouvant aboutir à 1, 2, 3… exemplaires du même gène.

Effet des variations du nombre de copies d'un gène

Un exemple de ce type de polymorphisme par duplication d'un segment de chromosome, et de ses conséquences en matière de santé et de maladies, a été récemment fourni par l'étude du gène *CCL3L1* qui est utilisé par les cellules pour fabriquer une chimiokine MIP-1, qui se lie au récepteur CCR5 (Gonzalez et coll., 2005). Cette étude indique que les personnes qui possèdent plusieurs copies du gène *CCL3L1* sont d'une part moins susceptibles à l'infection par le VIH, dans une même population, que les personnes possédant un faible nombre de copies ; et d'autre part, que parmi les adultes infectés par le VIH, dans une même population, les personnes qui possèdent plusieurs copies du gène *CCL3L1* évoluent moins vite vers le sida (Gonzalez et coll., 2005). Un plus grand nombre de copies du gène permet aux cellules de fabriquer une quantité plus importante de la chimiokine MIP-1, qui entre très vraisemblablement en compétition avec les VIH pour la fixation au récepteur CCR5, dont nous avons vu qu'il était nécessaire aux VIH pour qu'ils puissent infecter les cellules.

Interactions épistatiques : effets des variations de la séquence d'un gène en fonction des variations de la séquence d'autres gènes

Parmi les nombreux polymorphismes qui exercent une influence sur les modalités de fonctionnement du système immunitaire, il y a le très grand polymorphisme des allèles codant pour les molécules HLA et un polymorphisme plus restreint des allèles codant pour un des récepteurs (KIR) qui permettent à certaines cellules tueuses du système immunitaire (les cellules « *natural killer* ») d'éliminer les cellules cancéreuses et les cellules infectées par des virus. Des études ont été conduites chez des personnes infectées par des VIH pour explorer la possibilité que certains allèles *HLA* et/ou certains

allèles *KIR* puissent être corrélés à la rapidité de développement du sida. La présence, chez une personne infectée par un VIH, d'un allèle *HLA* particulier (*HLA-B BW4-80I*) n'a, en soi, aucune conséquence en ce qui concerne la rapidité de développement du sida, lorsque l'on compare cette personne à l'ensemble des personnes infectées par des VIH dans une population donnée. La présence d'un allèle *KIR* particulier (*KIR-3DS1*) est, en revanche, corrélée à une évolution plus rapide vers le sida. Mais chez les personnes possédant à la fois l'allèle *HLA-B BW4-80I* et l'allèle *KIR-3DS1*, la progression vers le sida est significativement ralentie (Martin et coll., 2002).

Ainsi, l'association d'un allèle dont la présence isolée a une valeur prédictive nulle et d'un allèle dont la présence isolée prédit une probabilité d'évolution péjorative a comme résultat de permettre de prédire une probabilité d'évolution favorable. En d'autres termes, dans ce cas, comme probablement dans beaucoup d'autres, le pouvoir prédictif que peut avoir la séquence particulière d'un allèle donné ne dépend pas seulement de la nature de l'environnement extérieur dans lequel est plongée la personne : il dépend aussi de la nature de l'environnement interne de ces allèles ; la séquence des autres gènes, et, d'une manière plus large, de l'ADN qui les entoure.

Par-delà des gènes : ADN « poubelle », micro-ARN...

Environ 95 % de notre ADN ne contient pas de gènes, au sens strict du terme, c'est-à-dire ne contient pas de séquences utilisables par les cellules pour la fabrication de protéines. Parmi ces régions de l'ADN, certaines sont situées à l'intérieur même des gènes (les introns), d'autres ont été identifiées depuis longtemps comme étant des régions régulatrices, schématiquement, des formes d'interrupteurs, qu'on appelle des promoteurs (Gingeras, 2006). La fixation de certaines protéines – les facteurs de transcription – sur ces promoteurs, et sur des régions régulatrices additionnelles, module l'accessibilité de certains gènes aux enzymes qui vont initier la fabrication, à partir de ces gènes, d'ARN messagers qui vont quitter le noyau de la cellule et permettre, dans le cytoplasme, la fabrication des protéines correspondant à la séquence de ces gènes. Les introns et les régions régulatrices constituent environ 30 % de l'ADN. Mais le reste de l'ADN, c'est-à-dire environ 65 % à 70 % de l'ADN a longtemps été considéré comme « inutile », et, pour cette raison, nommé ADN « poubelle ». Or, depuis environ 5 ans il s'est avéré que certaines régions de cet ADN « poubelle » sont utilisées par les cellules. Il semble qu'environ 10 % de cet ADN (probablement une partie plus importante de l'ADN que celle qui constitue les gènes) permet aux cellules de fabriquer des micro-ARN, dont des ARN anti-sens, qui ne conduiront pas à la fabrication de protéines mais peuvent entraîner la destruction, ou moduler la stabilité de certains ARN messagers, et donc empêcher ou modifier, la fabrication de protéines à partir de certains gènes (Mello et Conte, 2004 ; Claverie, 2005). Et il semblerait qu'il y a environ 10 fois plus de ces séquences d'ADN qui sont utilisées par les cellules à la fabrication de ces ARN régulateurs qu'il n'y a de gènes (Mattick, 2005).

Ainsi, connaître la séquence particulière d'un gène, ou de plusieurs gènes, ne suffit pas à prédire si – quand, ni à quel taux – il sera utilisé par telle ou telle cellule, ni a fortiori par l'organisme entier, si l'on ne connaît pas les séquences régulatrices de l'ADN « poubelle » susceptibles d'en moduler l'expression, et dont l'exploration vient à peine de commencer.

De la génétique à l'épigénétique : effets de l'environnement sur l'expression des gènes

Les maladies graves les plus fréquentes dans les pays riches de l'hémisphère nord, et qui constituent dans ces pays la cause principale de mortalité et d'invalidité sont les maladies cardiaques, les cancers, des maladies métaboliques comme le diabète, les maladies neurodégénératives… Pour certaines de ces maladies, comme les cancers du sein ou du côlon, ou la maladie d'Alzheimer (Price et Sisodia, 1998), chez une petite minorité de malades, la maladie est liée à des allèles particuliers, à transmission mendélienne et à pénétrance forte. Mais chez l'immense majorité des personnes atteintes, ces allèles sont absents : il ne s'agit pas, dans ces cas, de maladies héréditaires à transmission mendéliennes et à pénétrance forte. Mais les liens entre séquence des gènes et maladies ne se limitent pas aux maladies héréditaires : les cancers représentent un exemple spectaculaire des conséquences que peut avoir la survenue, chez une personne, de modifications génétiques dans certaines cellules somatiques.

Dans la plupart des cas, le développement des maladies graves les plus fréquentes dans nos pays est fortement influencé par l'environnement et le mode de vie. L'extérieur compte souvent plus que l'intérieur : l'environnement et le mode de vie plus que l'hérédité génétique, l'acquis plus que l'inné. L'environnement n'est pas simplement un filtre : il exerce des effets sur l'organisme, qui modifient la manière dont cet organisme utilise les gènes dont il a hérité.

Mémoire épigénétique

L'accessibilité d'un gène par une cellule – le fait qu'une cellule soit capable ou non de l'utiliser pour fabriquer des protéines – dépend notamment de l'existence ou non de modifications chimiques des séquences régulatrices de ce gène et de modifications chimiques des protéines des chromosomes (les histones) qui entourent l'ADN. Des réactions enzymatiques qui provoquent une méthylation des séquences régulatrices de l'ADN, et des réactions enzymatiques qui provoquent, par exemple, une dé-acétylation des histones empêchent la cellule d'utiliser le gène correspondant (Mager et Bartolomei, 2005 ; Qiu, 2006 ; Richards, 2006). Ces réactions enzymatiques dépendent

de l'histoire particulière de la cellule et sont influencées par son environnement : c'est leur régulation différentielle qui fait qu'une cellule du foie ne fabrique pas les mêmes protéines qu'une cellule du cœur, alors qu'elles sont génétiquement identiques. Et c'est une forme de persistance, de mémoire, d'empreinte, de ces modalités particulières d'utilisation de ses gènes, qu'une cellule a initiée en réponse à son environnement, qui fait que, le plus souvent, une cellule de foie demeurera une cellule de foie, et donnera naissance à une cellule de foie. C'est ce phénomène de modification enzymatique de l'ADN ou de la chromatine qui explique comment les premières cellules initialement semblables qui naissent de la cellule œuf fécondée – les cellules souches embryonnaires – se transforment progressivement dans les plus de 200 familles différentes de cellules qui composent notre corps (Mager et Bartolomei, 2005 ; Qiu, 2006 ; Richards, 2006). C'est aussi ce phénomène qui explique ce qu'on nomme l'empreinte parentale, le fait que certains allèles ne seront pas utilisés de la même manière par les cellules selon qu'ils ont été transmis par le père ou par la mère (Mager et Bartolomei, 2005 ; Robertson, 2005 ; Qiu, 2006 ; Richards, 2006) ; il explique également que chez la femme, l'un des deux chromosomes X est, au hasard, inactivé dans chacune de ses cellules (Mager et Bartolomei, 2005 ; Robertson, 2005 ; Qiu, 2006 ; Richards, 2006). C'est ce phénomène encore qui explique comment le transfert d'un noyau (c'est-à-dire de l'ensemble des chromosomes, de l'ADN, et des gènes qu'il contient) d'une cellule de la peau dans un ovule dont on a retiré le noyau (ce qu'on appelle le « clonage ») permet le développement d'un embryon, alors que dans l'environnement de la cellule de la peau, ce même noyau ne participera qu'à la production de cellules de la peau ; un ovule n'utilise pas ses gènes de la même manière qu'une cellule de la peau. Mais ces réactions enzymatiques qui contrôlent l'accessibilité des gènes peuvent aussi être modulées par l'environnement extérieur, qui peut modifier les activités des cellules du corps (Meaney, 2001 ; Robertson, 2005 ; Qiu, 2006 ; Richards, 2006). Et des travaux récents indiquent que deux personnes génétiquement identiques (des jumeaux vrais) acquièrent progressivement, au cours de leur vie, des modifications épigénétiques qui entraînent des modalités différentes d'utilisation des mêmes gènes, participant ainsi à la construction de leur singularité, et pouvant être impliquées dans les discordances de risque de développement de certaines maladies qui toucheront un jumeau et pas l'autre (Otto et coll., 2005).

C'est l'exploration de l'ensemble des effets des environnements intérieurs et extérieurs sur les modalités d'utilisation des gènes par les cellules, et l'héritabilité de ces changements, en l'absence de tout changement dans la séquence de l'ADN, à travers les générations de cellules, à l'intérieur d'un individu, et dans certains cas, à travers les générations d'individus, qui constitue le domaine d'étude de l'épigénétique (Meaney, 2001; Qiu, 2006). Les cellules sont particulièrement sensibles à ces modifications de l'environnement pendant la période de développement de l'embryon, et la période qui

suit la naissance. Mais ces effets liés à l'environnement peuvent se produire durant toute l'existence. L'environnement extérieur influe sur l'environnement intérieur du corps, qui peut influer à son tour sur l'accessibilité ou non de certains gènes. Savoir qu'un allèle est présent, et connaître sa séquence, ne permet pas de préjuger de son utilisation ou non par les cellules, et donc des conséquences de sa présence.

Ces modifications épigénétiques, dont les mécanismes sont très divers, sont en cause dans le développement de nombreuses maladies (Dennis, 2003 ; Egger et coll., 2004 ; Robertson, 2005 ; Qiu, 2006 ; Richards, 2006) dont, par exemple les cancers, où modifications épigénétiques et modifications génétiques dans les cellules somatiques jouent toutes deux un rôle important (Klein, 2005 ; Feinberg et coll., 2006).

Mais dans le contexte des effets épigénétiques de l'environnement extérieur, les résultats les plus surprenants ne concernent peut-être pas tant le développement de maladies, que l'émergence de certaines caractéristiques physiologiques fondamentales des organismes, comme les modalités de développement embryonnaire, la longévité maximale et le vieillissement, et ce que l'on peut appeler des traits de comportement, comme le degré mesurable d'anxiété et les capacités mesurables de mémorisation. Ces travaux ont été réalisés dans des modèles animaux, et on ne sait pas, à l'heure actuelle, dans quelle mesure ni jusqu'à quel point leurs résultats ont des implications en ce qui concerne l'être humain.

Épigénétique et plasticité du développement embryonnaire

L'exemple le mieux connu, le plus extrême, et longtemps considéré comme une exception, concerne le développement embryonnaire dans des espèces très éloignées de la nôtre, comme les abeilles. Deux cellules œuf génétiquement identiques d'abeille peuvent, en fonction de leur environnement extérieur (nature des phéromones émises par les reines, ou nature de la nourriture fournie par les ouvrières), se développer selon deux modalités différentes qui donneront naissance soit à de petites ouvrières, stériles, qui vivront deux mois, soit à des reines de taille importante, fécondes, qui vivront plus de dix ans. Ces différences spectaculaires, notamment de longévité « naturelle », de l'ordre d'un facteur 60, résultent de modalités différentes de construction du corps, elles mêmes liées à une utilisation différentielle de gènes identiques au cours de cette construction.

Épigénétique, vieillissement et longévité

Depuis une dizaine d'années, une série de travaux a révélé, dans certaines espèces animales, que les frontières de la longévité « naturelle » maximale

n'étaient pas aussi rigides qu'on le croyait. Dans des espèces animales très différentes, dont les derniers ancêtres communs remontent à une période d'il y a environ 700 millions d'années – le petit ver transparent *Caenorhabditis elegans*, la drosophile ou mouche du vinaigre, la souris – la longévité « naturelle » maximale des individus peut être augmentée d'au moins 30 %, et la survenue du vieillissement et des maladies du vieillissement retardée d'autant, par au moins deux grands types d'approches différentes (Guarente et Picard, 2005 ; Kenyon, 2005 ; Kirkwood, 2005 ; Kurosu et coll., 2005). La première approche consiste à produire artificiellement des mutations dans un gène donné – à produire de nouveaux allèles « anormaux » – ou à supprimer un allèle « normal », ou au contraire augmenter « anormalement » le nombre d'exemplaires d'un allèle « normal ». La deuxième approche consiste à modifier l'environnement extérieur – par exemple, une restriction de la richesse calorique de l'alimentation. La mise en œuvre simultanée de ces deux approches n'apporte, le plus souvent, aucun gain additionnel en matière de longévité, ce qui suggère qu'elles exercent leurs effets sur les mêmes processus. Ainsi, un gène différent (« anormal ») dans un environnement habituel (« normal »), ou un génome habituel (« normal ») dans un environnement différent (« anormal ») peuvent avoir un même effet : retarder le vieillissement (et les maladies qui accompagnent le vieillissement), augmentant ainsi la longévité d'un animal qui reste jeune plus longtemps. Modifier l'intérieur ou l'extérieur peut avoir les mêmes effets.

Quand la notion d'hérédité génétique peut correspondre à une illusion

Il y a plusieurs mécanismes, de nature très différente, qui peuvent conduire à une « hérédité » – à une transmission stable, ne suivant pas les lois de Mendel, à travers des générations de descendants – de certaines caractéristiques des individus, d'origine épigénétique, indépendamment de toute modification de la séquence des gènes.

Environnement interne et hérédité épigénétique

L'un de ces mécanismes est directement lié à la transmission des gènes : il s'agit de la transmission entre les générations de certaines modalités de modifications épigénétiques de l'ADN et/ou de la chromatine qui accompagne la transmission des gènes par l'intermédiaire des cellules germinales, les spermatozoïdes ou les ovules, et qui peuvent par exemple concerner des variations dans les modalités d'empreintes parentales (Robertson, 2005 ; Schubeler et Elgin, 2005 ; Richards, 2006). Un autre mécanisme, connu depuis longtemps comme fréquent chez les plantes, vient d'être identifié

pour la première fois en 2006 chez un mammifère, la souris. Ce mécanisme partage avec l'hérédité génétique le fait que la transmission entre les générations se fait par l'intermédiaire des cellules germinales, spermatozoïdes ou ovules (Rassoulzadegan et coll., 2006). Sa particularité est que des molécules (des micro-ARN) que les cellules ont fabriquées chez un parent à partir d'un allèle peuvent être transmises à l'embryon par l'intermédiaire des cellules germinales, en l'absence de l'allèle. Et des mécanismes d'amplification peuvent entraîner la refabrication de ces ARN, et leur transmission à la descendance, en l'absence de l'allèle (Rassoulzadegan et coll., 2006) : il s'agit d'une empreinte, d'une mémoire de la présence, dans le passé, chez un ancêtre, d'un allèle qui n'a pas été transmis. Pour l'instant, l'importance et la fréquence de tels mécanismes chez les mammifères, et en particulier chez l'être humain, sont inconnus, mais ont fait récemment l'objet d'hypothèses (Krawetz, 2005).

Environnement externe et hérédité épigénétique des comportements

Un troisième mécanisme, étudié depuis moins d'une dizaine d'années chez les mammifères, est totalement indépendant de toute transmission par les cellules germinales (Liu et coll., 1997 ; Francis et coll., 1999 ; Meaney, 2001 ; Dennis, 2003 ; Francis et coll., 2003 ; Krawetz, 2005 ; Weaver et coll., 2005 ; Richards, 2006). Dans ces cas, la propagation des changements résulte non pas d'une transmission, mais d'une réinitiation par l'environnement, chez les descendants, de génération en génération, d'une modification épigénétique déjà initiée par un environnement semblable chez les ancêtres. Il peut s'agir, par exemple, d'un effet de certains aliments (Dennis, 2003 ; Richards, 2006) : l'empreinte, la mémoire, peut alors être liée à un lieu particulier ou à un mode de vie. Mais lorsque l'environnement qui initie ces modifications est un comportement particulier des animaux, c'est la collectivité elle-même qui peut réinitier, à chaque génération, l'empreinte, la mémoire qu'elle a reçu de ses ancêtres et qu'elle transmet à ses descendants (Liu et coll., 1997 ; Francis et coll., 1999 et 2003 ; Weaver et coll., 2004 et 2005).

On obtient en laboratoire, par croisement consanguin, de nombreuses lignées de souris et de rats constituées d'animaux génétiquement identiques, dont les descendants sont génétiquement identiques à leurs parents. Deux lignées différentes de souris ou de rats génétiquement identiques peuvent se distinguer par des différences de comportement héritables, transmises de génération en génération. Par exemple, à l'âge adulte, un niveau d'anxiété mesurable plus ou moins important – des différences dans la manière dont l'animal ressent son environnement et y répond – et des capacités de mémorisation différentes – des différences dans la manière dont l'animal imprime en lui certaines composantes de son environnement, et mobilise en lui cette empreinte – corrélées à des niveaux d'expression différents de récepteurs

pour certaines hormones ou certains neuromédiateurs dans certaines régions du cerveau.

Le fait que ces caractéristiques particulières soient partagées et héritées par des animaux génétiquement identiques a renforcé l'idée d'un déterminisme génétique des comportements, et la plupart des travaux, dans ces modèles animaux, comme dans beaucoup d'autres, ont été focalisés sur la recherche des allèles dont la séquence déterminerait ces différences de comportement. Pourtant, une série de recherches initiées depuis moins de 10 ans sur certaines de ces lignées de rats puis de souris ont conduit à une profonde remise en cause de ces notions (Liu et coll., 1997 ; Francis et coll., 1999 et 2003 ; Weaver et coll., 2004 et 2005). Les travaux sur des lignées de rats ont révélé que le fait de confier un nouveau-né d'une lignée génétique pure à comportement anxieux à une mère de substitution appartenant à une lignée génétique pure à comportement calme, aboutissait à ce que le nouveau-né manifeste, à l'âge adulte, un comportement (et des niveaux d'expression, dans son cerveau, de récepteurs pour certaines hormones) identiques à ceux de sa mère d'adoption, et non pas de ses parents génétiques (Liu et coll., 1997). De manière plus étonnante, si l'animal nouveau-né confié à une mère de substitution est une femelle, elle donnera elle-même naissance à des descendants qui, à l'âge adulte, auront les comportements et caractéristiques cérébrales de leur grand-mère d'adoption, et non pas de leurs grands-parents génétiques (Francis et coll., 1999).

Ainsi, il y a dans ce cas transmission héréditaire de « caractères acquis ». L'explication schématique de ces résultats apparemment surprenants est la suivante. Dans les lignées d'animaux génétiquement identiques à comportement anxieux, la manière dont la mère interagit, pendant les quelques jours qui suivent la naissance, avec un nouveau-né, entraîne la méthylation (c'est-à-dire l'inaccessibilité) dans les cellules de certaines régions du cerveau, du promoteur d'un gène que les cellules utilisent pour fabriquer un récepteur pour les hormones glucocorticoïdes (Weaver et coll., 2004). La manière dont les mères des lignées génétiques à comportement calme s'occupent d'un nouveau-né entraîne une absence de méthylation du promoteur de ce gène, qui reste donc utilisable par les cellules. Indépendamment des différences de séquence génétique qui existent entre ces deux lignées, le type de comportement hérité et transmis aux descendants dépend simplement de l'environnement extérieur dans lequel le nouveau-né a été plongé dans les jours qui suivent sa naissance. Des travaux plus récents indiquent que si l'on soumet ces animaux, une fois adultes, à des traitements expérimentaux qui modifient le degré de méthylation de leurs gènes, ces traitements annulent les effets épigénétiques précoces, modifiant les comportements (Weaver et coll., 2004 et 2005), et suggérant ainsi la possibilité que des modifications épigénétiques pourraient influer sur les comportements à différentes périodes de l'existence.

D'autres travaux, réalisés dans différentes lignées de souris génétiquement identiques caractérisées par différents comportements à l'âge adulte ont révélé que ce comportement à l'âge adulte pouvait être modifié par des effets épigénétiques de l'environnement avant même la naissance (Francis et coll., 2003). Brièvement, dans ce modèle, les souris manifesteront, à l'âge adulte, le comportement de leur lignée d'adoption, et non pas de leur lignée génétique, à condition non seulement que les nouveau-nés aient été élevés quelques jours par leurs mères de substitution, mais qu'ils aient été auparavant implantés, sous forme d'embryons, dans l'utérus de ces mères de substitution, qui jouent dans ce cas à la fois le rôle de mères porteuses, et de mères d'adoption après la naissance (Francis et coll., 2003).

Ainsi, l'idée répandue qu'une mère porteuse serait un simple véhicule pour l'embryon, et n'exercerait aucune influence sur son développement, et en particulier sur le développement de certains traits de comportement – que seuls comptent les gènes dont a hérité l'embryon et l'environnement qui sera le sien après la naissance – correspond, au moins chez l'animal, à une illusion. Les contraintes épigénétiques, comme les contraintes liées à la nature particulière des gènes, débutent dès la conception.

Il est important à ce stade de faire deux remarques. La première est qu'il ne s'agit pas ici de mécanismes impliqués dans le développement de maladies, mais dans des variations concernant des traits de comportements « ordinaires » : niveaux d'anxiété, capacités de mémorisation… La seconde remarque, évidente, est qu'il ne s'agit pas ici de traits de comportements humains mais de traits de comportement animaux. Et toute tentation d'extrapoler d'emblée de tels résultats chez l'être humain a toujours une dimension réductrice, qu'il ne faut jamais oublier de prendre en compte.

Mais il est intéressant de garder à l'esprit que de telles études suggèrent, d'une manière très générale, que de nombreuses approches actuellement menées avec la quasi-certitude a priori qu'elles permettront d'identifier des variants génétiques, des allèles, qui détermineraient des variations dans les comportements « ordinaires » pourraient se révéler illusoires. Il y a dans ces approches deux risques : le premier est de renforcer l'idée que toute caractéristique humaine est inscrite et lisible, dès la conception, dans la séquence des gènes ; la deuxième est de médicaliser progressivement toutes les composantes de la singularité de la personnalité humaine (Grandin, 2004 ; Sacks, 2004).

Épigénétique et modèles animaux de maladies monogéniques mortelles à transmission mendélienne et à pénétrance forte

Dans le cas de certaines maladies monogénétiques à transmission mendélienne et à pénétrance quasi-absolue, comme la maladie de Huntington, il

semble que le destin est inscrit dans les gènes (dans un allèle) et que ni le mode de vie ni l'environnement extérieur ne peuvent rien changer au développement de la maladie. Cependant, des recherches récentes, réalisées chez la souris, suggèrent que cette notion pourrait être trompeuse. On peut induire chez la souris une maladie qui a toutes les caractéristiques de la maladie de Huntington, conduisant à la mort, en insérant dans son génome les allèles qui causent la maladie chez l'homme. Lorsqu'on maintient ces souris dans des conditions « normales » d'animalerie, la maladie et la mort se déclenchent de manière reproductible à la même période chez toutes les souris génétiquement identiques. Lorsqu'on « enrichit » les cages, en mettant des objets qui permettent une exploration, une activité physique et une stimulation mentale, le déclenchement de la maladie, et la mort, sont significativement retardés (Van Dellen et coll., 2000). Le même type d'expérience a été réalisé en 2005 avec des souris transgéniques qui accumulent dans leur cerveau les dépôts bêta-amyloïdes caractéristiques de la maladie d'Alzheimer humaine (Lazarov et coll., 2005). On est moins sûr dans ce cas (contrairement au cas de la maladie de Huntington), que ces modifications correspondent réellement à celles qui conduisent à la maladie d'Alzheimer chez l'homme. Toujours est-il que lorsqu'on change, en les « enrichissant » les conditions d'environnement, et donc le mode de vie de ces souris, il y a une réduction significative de la formation de dépôts bêta-amyloïdes dans le cerveau de ces souris (Lazarov et coll., 2005).

On ne sait pas si ces résultats sont transposables aux êtres humains. Mais il n'est pas impossible que le fatalisme avec lequel nous traitons les personnes qui développent certaines maladies ne constitue pas dans certains cas une prophétie autoréalisatrice : croyant que rien dans l'environnement ne peut changer leur destin, nous ne nous préoccupons peut-être pas assez de leur environnement, le premier environnement, pour l'être humain, étant la présence des autres, et les modalités de relation avec les autres.

Ainsi, si la nature particulière des gènes et de l'ADN d'un organisme influe sur la manière dont cet organisme se comporte dans son environnement et le modifie, cet environnement influe aussi sur la manière dont l'organisme utilise ses gènes. Inné et acquis, et dans les sociétés humaines, nature et culture, interagissent dans des relations de causalité complexes, rétroactives, qu'on appelle aujourd'hui en biologie des « relations de causalité en spirale ». Les expériences, en particulier dans les modèles animaux, qui visent à comprendre le rôle d'une variable en essayant de maintenir toutes les autres variables constantes, permettent de mettre en évidence, dans les conditions où l'environnement est maintenu constant, les conséquences de la diversité génétique. Mais, les expériences qui consistent à faire varier l'environnement révèlent, à génome identique, les conséquences de ces changements d'environnement. La démarche réductionniste est essentielle pour essayer de comprendre certaines relations de causalité. Elle peut en revanche se révéler illusoire et trompeuse si elle conduit à considérer que les

relations de causalité révélées dans certaines conditions particulières résument à elles seules l'ensemble des relations de causalité qui peuvent être mises en jeu chez des individus complexes et singuliers, plongés dans un environnement changeant.

Corrélation et causalité

La robustesse statistique d'une association entre deux caractéristiques ne permet pas à elle seule de préjuger que l'une des caractéristiques est cause ou conséquence de l'autre. L'association peut être d'une autre nature : les deux caractéristiques peuvent être, par exemple, toutes deux conséquences d'une autre cause…

Un exemple parmi d'autres : aux États-Unis, la proportion de personnes d'origine afro-américaine qui sont en prison est beaucoup plus importante que la proportion de personnes d'origine européenne (Duster, 2005). Cela signifierait-t-il que des allèles particulièrement fréquents dans cette population seraient des « gènes de la délinquance » favorisant un comportement « anti-social » et violent ? Nous sommes conscients aujourd'hui que des facteurs socio-culturels ou économiques de discrimination hérités à travers les générations, liés à une discrimination fondée sur la couleur de peau, ou sur d'autres facteurs, peuvent être responsables de cette situation. Mais si, faisant abstraction de tout facteur culturel, de tout facteur lié à l'environnement, des études étaient faites sur l'ADN des prisonniers d'un pays ou d'une région, avec pour seul critère la recherche d'allèles qui diffèreraient, en fréquence, des allèles présents dans la population générale, des allèles pourraient être identifiés, dont la présence serait plus fréquente chez les personnes appartenant à des minorités socialement discriminées et défavorisées (Duster, 2005). Par exemple, dans les prisons des États-Unis, les allèles qui codent pour la forme d'hémoglobine impliquée dans la drépanocytose… L'absence de relation de causalité nous apparaîtrait dans ce cas évidente. Mais si les allèles identifiés avaient un lien avec une protéine participant à un mécanisme neurobiologique ? Dans un tel cas, corrélation et causalité pourraient être plus facilement confondues. Or la question serait toujours la même : quelle est la relation entre cette fréquence plus élevée de certains allèles chez les personnes emprisonnées et la raison pour laquelle ces personnes sont en prison ?

L'existence d'une corrélation entre deux variables est intéressante à prendre en compte. Mais ce qu'elle signifie est souvent beaucoup plus complexe que ce qu'une vision simpliste peut suggérer. Le problème, pour qui croit a priori que tout est déterminé dans les gènes, c'est que lorsqu'apparaît une corrélation robuste entre gènes et comportement, il peut être tentant de considérer que la découverte de cette corrélation, au lieu d'être source d'un nouveau

questionnement, tient lieu de réponse. Les recherches en génétique et en épigénétique sont riches de promesses en matière d'exploration et de compréhension du monde vivant et de certaines caractéristiques humaines, à condition de faire preuve de vigilance, de veiller à ce qu'une vision réductrice et « réificatrice » du déterminisme génétique ne conduise pas à des explications simplificatrices et erronées (Duster, 2005), entraînant des conséquences potentiellement néfastes non seulement en termes d'interprétation scientifique, mais aussi, sur le plan éthique, en termes de stigmatisation, de déshumanisation et d'exclusion.

Tests génétiques et maladies complexes

En dehors des maladies monogénétiques à transmission mendélienne et à pénétrance forte, lire la séquence d'un ou de quelques gènes ne permet pas, en tout cas aujourd'hui, de prédire avec une probabilité importante la survenue d'une maladie donnée, ni à plus forte raison d'un comportement particulier. C'est-à-dire qu'il est probablement naïf et illusoire de penser que, en dehors peut-être de cas très rares, l'on pourra prédire, pour une personne donnée, le développement des maladies complexes, et à plus forte raison l'émergence d'un comportement particulier, à partir de la seule lecture de la séquence d'un ou de quelques gènes.

Les tests génétiques qui commencent depuis peu à être mis sur le marché, constituent des applications d'une recherche en génétique dont les concepts remontent à plusieurs dizaines d'années. Depuis moins de dix ans, une révolution est en cours, comme nous l'avons mentionné, dans le domaine de l'étude de l'ADN et des micro-ARN, de la structure du génome, des interactions entre les protéines, de l'épigénétique… Un projet visant à explorer « l'épigénome humain » est en cours d'élaboration (Rakyan et coll., 2004 ; Jones et Martienssen, 2005 ; Qiu, 2006), dont la complexité de réalisation et les difficultés d'interprétation apparaissent sans commune mesure avec ceux auxquels a été confronté le projet de séquençage du génome humain. Les applications possibles de ces recherches sont aujourd'hui encore impossibles à prévoir, mais il est important de garder à l'esprit que les tests génétiques mis actuellement sur le marché ne correspondent pas, pour le moment, aux pistes explorées par les avancées les plus récentes de la recherche.

Terminologie : un facteur de risque pour une maladie ou un handicap n'est pas la maladie ou le handicap

Le caractère binaire du résultat d'un test génétique : positif ou négatif – la réponse qualitative en termes de tout ou rien, « normal » ou « anormal » – tend à donner a priori beaucoup plus de valeur à un test génétique qu'à une

symptomatologie clinique ou à des résultats de tests biologiques qui expriment des données sous une forme quantitative. Pourtant, en l'absence d'un diagnostic, la seule mise en évidence d'un facteur de risque génétique indique une simple probabilité. Les probabilités sont une notion statistique. Et quelle que soit la valeur chiffrée d'une probabilité, pour une personne donnée, la réalité est la suivante : elle développera ou ne développera pas la maladie ou le handicap. Si la probabilité liée au facteur de risque est de 10 %, la personne ne sera pas malade à 10 % : elle sera ou ne sera pas malade. Simplement, sur 10 personnes qui présenteront ce facteur de risque, une – et l'on ne peut savoir à l'avance laquelle – développera la maladie. Pour ces raisons, un des moyens pour ne pas enfermer des enfants, ou des adultes chez qui l'on mettrait en évidence un éventuel facteur de risque, dans un destin figé, une fois pour toute, où, quoi qu'il arrive, ils seraient considérés et se vivraient comme porteurs de la maladie ou du handicap, est probablement de veiller à la terminologie utilisée.

Dans de nombreux domaines de la médecine, il y a dissociation entre le nom d'un test, qui correspond simplement à ce que le test met en évidence, et le nom de la maladie pour laquelle ce test met en évidence un facteur de risque. À titre d'exemple, le dosage de cholestérol – qui identifie un facteur de risque de développer dans l'avenir une maladie coronarienne et un infarctus du myocarde, pouvant entraîner la mort – ne s'intitule pas test prédictif (encore moins test diagnostique) de l'infarctus du myocarde, mais test de dosage du cholestérol : un taux de cholestérol élevé est un taux de cholestérol élevé, qui peut (mais pas obligatoirement) en tant que tel, nécessiter un traitement… De même, la mesure banale et régulière de la tension artérielle – qui identifie un facteur de risque de survenue d'une hémorragie cérébrale, pouvant provoquer une invalidité ou la mort brutale – ne s'intitule pas test prédictif ni test diagnostique d'hémorragie cérébrale, mais mesure de la pression artérielle : une hypertension artérielle est une hypertension artérielle, qui peut, en tant que telle, nécessiter un traitement…

Un test clinique, ou biologique, y compris génétique, qui mettrait en évidence un facteur de risque de développer une maladie ou un handicap ne devrait-il pas être désigné d'un nom correspondant au paramètre qui a réellement été mis en évidence ?

En d'autres termes, le refus d'un glissement vers une terminologie ambiguë permettrait d'éviter un déplacement dangereux qui confondrait – en l'absence de tout diagnostic du handicap ou de maladie – la caractéristique clinique ou biologique détectée avec le handicap ou la maladie.

La recherche en génétique a apporté, et peut apporter une aide considérable à la médecine. Mais elle ne peut, à elle seule, s'y substituer. Et quand il s'agit de facteurs de risque, réduire la démarche médicale à l'analyse des gènes ne peut conduire qu'à transformer des probabilités en certitude, un avenir inconnu en présent déjà advenu, et à réifier la personne dès sa naissance,

voire avant même sa naissance, dès sa conception, en la réduisant à la séquence de certains de ses gènes.

Problèmes posés par un accès direct aux tests génétiques

La mise en libre accès, payant, de kits de tests génétiques, comme c'est le cas par exemple actuellement pour les tests de grossesse vendus en pharmacie, est le principe qui guide le développement des *home-tests*. Une autre forme de libre accès, payant, actuellement plus répandue est celle qui consiste pour une firme à réaliser un test génétique à partir d'un prélèvement envoyé directement au laboratoire par la personne désirant effectuer l'analyse, puis à rendre directement les résultats, par téléphone, par courrier, ou par e-mail, en faisant appel ou non, à un médecin lié à la firme pour rendre, à distance, ces résultats. Ce type de développement, actuellement croissant, et disponible au niveau international, par l'intermédiaire de sites Internet, favorise l'autonomie et le libre choix de la personne. Mais il pose de nombreux problèmes éthiques.

Le premier problème éthique concerne la protection de la personne, et est lié à l'absence d'accompagnement médical, à l'absence de consultation médicale de « conseil génétique », surtout quand le test concerne une maladie complexe grave, et ne donne de résultats qu'en termes de probabilités. La personne est ainsi exposée aux risques psychologiques liés à une absence d'information et de réflexion, de « consentement libre et informé » préalable, concernant les conséquences des résultats ; elle est également exposée aux risques de mauvaise interprétation de ces résultats, liés en particulier au fait qu'ils ne traduiront probablement, dans la quasi-totalité des cas, qu'une probabilité, et pas une réponse concernant directement la personne. Actuellement, il n'existe pas, pour les tests génétiques, de réelle procédure d'autorisation de mise sur le marché évaluant et validant ces tests quant à leur fiabilité technique et à leur utilité clinique, ou décidant si leur réalisation doit dépendre d'une prescription médicale, ou s'ils peuvent être vendus en libre accès, et ce malgré de nombreuses demandes, dont la recommandation formulée il y a plus de dix ans par le Comité consultatif national d'éthique (CCNE) dans son Avis n°46 du 30 octobre 1995, « Génétique et médecine : de la prédiction à la prévention ». Il est donc essentiel de réfléchir à la mise en place, au niveau de notre pays, et aux niveaux européen et international, d'instances chargées de l'évaluation de la fiabilité, de l'utilité, et des modalités de réalisation des tests génétiques (avec ou sans prescription médicale) qui sont, ou vont bientôt (en raison de la réduction croissante de leurs coûts, due à l'automatisation) être mis sur le marché en dehors de toute régulation spécifique.

Le deuxième problème éthique concerne la protection du secret médical. La prescription médicale est en effet non seulement un contrôle exercé par la

médecine sur le caractère bénéfique et non inutilement dangereux d'un examen ou d'un traitement, mais elle garantit aussi que la personne qui fait le test, et à qui les résultats seront communiqués par le médecin est bien la personne concernée, à qui le test a été prescrit. À partir du moment où l'accès au test est libre, ce type de contrôle disparaît. Or, le matériel biologique nécessaire à la réalisation de tests génétiques, l'ADN, est un matériel biologique d'accès très facile : il suffit de quelques cheveux, d'un peu de salive, de cellules de la muqueuse buccale présentes sur une brosse à dent… Il suffit de consulter les sites Internet qui proposent actuellement de réaliser un test de paternité à partir de l'ADN d'un enfant, et qui indiquent comment prélever, à son insu et à l'insu de sa mère, le matériel biologique nécessaire… Lorsqu'il s'agit de maladies ou de handicaps complexes graves, et en particulier affectant le comportement, les capacités d'interactions sociales, ou certaines capacités mentales, le risque de réalisation de tests à l'insu de l'enfant ou de la personne adulte n'est pas négligeable. Dans de tels cas, le risque de stigmatisation, de discrimination, ou de perte de chance en matière d'éducation, d'assurance ou d'emploi est considérable. Indépendamment des risques de réalisation de tels tests à l'insu de la personne, la pression pour se soumettre à de tels tests lorsqu'ils ne nécessitent pas de prescription, et donc d'implication d'un médecin, peut aussi devenir plus importante. La loi interdit de réaliser un test génétique sans le consentement de la personne, ou des parents s'il s'agit d'un enfant mineur, et protège bien entendu la confidentialité des résultats. Mais la facilité, qui risque de devenir de plus en plus grande, de réaliser une analyse génétique d'un enfant ou d'un adulte à son insu devrait probablement conduire à engager une réflexion nouvelle sur les modalités de protection des personnes qui permettraient au mieux de protéger la confidentialité de ces données ; et d'autre part sur l'intérêt d'un maintien d'une obligation de conseil génétique et d'une prescription médicale (c'est-à-dire d'interdire le libre accès) pour la pratique de tests génétiques concernant les maladies graves et les maladies complexes.

En conclusion, il est essentiel de favoriser le développement de la recherche dans les domaines de la génétique et de l'épigénétique si l'on veut espérer pouvoir comprendre les mécanismes en cause dans les maladies, essayer de découvrir des stratégies thérapeutiques et préventives nouvelles, et améliorer la possibilité d'orienter ou de confirmer le diagnostic de manière précoce et fiable. Dans le même temps, il est important de sensibiliser les chercheurs, les médecins, les associations de malades, et l'ensemble de la société aux problèmes concernant la complexité et l'ambiguïté de la notion de déterminisme génétique (Atlan, 1998 ; Jordan, 2000 ; Lewontin, 2000 ; Temple et coll., 2001 ; Glazier et coll., 2002 ; Gould, 2002 ; Keller, 2002 ; Ioannidis, 2003 ; Morange, 2003 ; Rothstein, 2005). Il est aussi important de faire connaître les avancées récentes des recherches dans le domaine de l'épigénétique

(Meaney, 2001 ; Dennis, 2003 ; Francis et coll., 2003 ; Egger et coll., 2004 ; Jiang et coll., 2004 ; Mager et Bartolomei, 2005 ; Robertson, 2005 ; Weaver et coll., 2005 ; Kiu, 2006 ; Rassoulzadegan et coll., 2006 ; Richards, 2006), c'est-à-dire des effets de l'environnement interne et externe du corps sur la manière dont les gènes sont utilisés.

En effet, la conjonction d'une mise à disposition croissante et non contrôlée des tests génétiques et d'une vision réductrice du déterminisme génétique, source de représentations simplificatrices et erronées, risque d'entraîner des conséquences néfastes non seulement en termes d'interprétation scientifique et médicale, mais aussi, sur le plan éthique, en termes de stigmatisation, de déshumanisation et d'exclusion. Et quand il s'agit de facteurs de risque, réduire la démarche médicale à l'analyse des gènes ne peut conduire qu'à transformer des probabilités en certitude, un avenir inconnu en présent déjà advenu, et à réifier la personne dès sa naissance, voire avant même sa naissance, dès sa conception, en la réduisant à la séquence de certains de ses gènes.

Pour ces raisons, la mise sur le marché des tests génétiques et la communication concernant ces tests ne devraient être conçues que dans le contexte d'une réflexion globale, scientifique, médicale et éthique qui place le respect de la personne malade ou handicapée au cœur des préoccupations.

Bibliographie

AMEISEN JC. La Sculpture du vivant. Points Seuil, 2003

ATLAN H. Entre le cristal et la fumée. Essai sur l'organisation du vivant. Seuil, 1979

ATLAN H. La fin du « tout génétique » ? Vers de nouveaux paradigmes en biologie. Collection Sciences en questions, Éditions INRA, 1998

BROSIUS J, KREITMAN M. Eugenics-evolutionary nonsense? *Nature Genet* 2000, **25** : 253

CHIMPANZEE SEQUENCING AND ANALYSIS CONSORTIUM. Initial sequence of the chimpanzee genome and comparison with the human genome.*Nature* 2005, **437** : 69-87

CLAVERIE JM. Fewer genes, more noncoding RNA. *Science* 2005, **309** : 1529-1530

CONRAD DF, ANDREWS TD, CARTER NP, HURLES ME, PRITCHARD JK. A high-resolution survey of deletion polymorphism in the human genome. *Nature Genet* 2006, **38** : 75-81

CRABB C. Testing a CCR5 drug? Avoid mosquito bites. *AIDS* 2006, **20** : N3-N4

DAWKINS R. The selfish gene. Oxford University Press, 1976

DAWKINS R. The extended phenotype. The long reach of the gene. Oxford University Press, 1982

DAWKINS R. A Devil's Chaplain. Weidenfeld & Nicolson, 2003

DENNIS C. Epigenetics and disease: Altered states. *Nature* 2003, **421** : 686-688

DUSTER T. Medicine. Race and reification in science. *Science* 2005, **307** : 1050-1051

EGGER G, LIANG G, APARICIO A, JONES PA. Epigenetics in human disease and prospects for epigenetic therapy. *Nature* 2004, **429** : 457-463

FEINBERG AP, OHLSSON R, HENIKOFF S. The epigenetic progenitor origin of human cancer. *Nature Reviews Genetics* 2006, **7** : 21-33

FRANCIS D, DIORIO J, LIU D, MEANEY MJ. Nongenomic transmission across generations of maternal behavior and stress responses in the rat. *Science* 1999, **286** : 1155-1158

FRANCIS DD, SZEGDA K, CAMPBELL G, MARTIN WD, INSEL TR. Epigenetic sources of behavioral differences in mice. *Nat Neurosci* 2003, **6** : 445-446

GINGERAS TR. The multitasking genome. *Nature Genetics* 2006, **38** : 608-609

GLASS WG, MCDERMOTT DH, LIM JK, LEKHONG S, YU SF, et coll. CCR5 deficiency increases risk of symptomatic West Nile virus infection. *J Exp Med* 2006, **203** : 35-40

GLAZIER AM, NADEAU JH, AITMAN TJ. Finding genes that underlie complex traits. *Science* 2002, **298** : 2345-2349

GONZALEZ E, KULKARNI H, BOLIVAR H, MANGANO A, SANCHEZ R. The influence of CCL3L1 gene-containing segmental duplications on HIV-1/AIDS susceptibility. *Science* 2005, **307** : 1434-1440

GOULD SJ. The mismeasure of man. Norton, traduction française, Ramsay, 1981

GOULD SJ. The structure of evolutionary theory. Harvard University Press, 2002

GRANDIN T. Label of 'autism' could hold back gifted children. *Nature* 2004, **430** : 399

GUARENTE L, PICARD F. Calorie restriction--the SIR2 connection. *Cell* 2005, **120** : 473-482

HINDS DA, STUVE LL, NILSEN GB, HALPERIN E, ESKIN E, et coll. Whole-genome patterns of common DNA variation in three human populations. *Science* 2005, **307** : 1072-1079

HUNTER DJ. Gene-environment interactions in human diseases. *Nat Rev Genet* 2005, **6** : 287-298

IOANNIDIS JP. Genetic associations:false or true? *Trends Mol Med* 2003, **9** : 135-138

JANAWAY C. Immunobiology: The Immune System in Health and Disease. 1st ed. 1994; 5th ed. 2004, New York, Garland Publishing

JIANG YH, BRESSLER J, BEAUDET AL. Epigenetics and human disease. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2004, **5** : 479-510

JONES PA, MARTIENSSEN R. A blueprint for a Human Epigenome Project: the AACR Human Epigenome Workshop.*Cancer Research* 2005, **65** : 11241-11246

JORDAN B. Les imposteurs de la génétique. Seuil, 2000

KASPER DL, BRAUNWALD E, FAUCI A, HAUSER S, LONGO D, JAMESON JL. Harrison's principles of internal Medicine, 1st ed: 1950, 16th ed, 2004, McGraw-Hill

KELLER EF. Making sense of life. Explaining biological development with models, metaphors and machines. Traduction française, Gallimard, 2002

KENYON C. The plasticity of aging: insights from long-lived mutants. *Cell* 2005, **120** : 449-460

KIMURA M. The neutral theory of molecular evolution. Cambridge University Press, 1983

KIRKWOOD TB. Understanding the odd science of aging. *Cell* 2005, **120** : 437-447

KLEIN G. Epigenetics: surveillance team against cancer. *Nature* 2005, **434** : 150

KRAWETZ SA. Paternal contribution: new insights and future challenges. *Nat Rev Genet* 2005, **6** : 633-642

KUROSU H, YAMAMOTO M, CLARK JD, PASTOR JV, NANDI A, et coll. Suppression of aging in mice by the hormone Klotho. *Science* 2005, **309** : 1829-1833

LAMASON RL, MOHIDEEN MA, MEST JR, WONG AC, NORTON HL, et coll. SLC24A5, a putative cation exchanger, affects pigmentation in zebrafish and humans. *Science* 2005, **310** : 1782-1786

LAZAROV O, ROBINSON J, TANG YP, HAIRSTON IS, KORADE-MIRNICS Z, et coll. Environmental enrichment reduces Abeta levels and amyloid deposition in transgenic mice. *Cell* 2005, **120** : 701-713

LEWONTIN R. The triple helix. Gene, organism and environment. Harvard University Press, traduction française, Le Seuil, 2000

LIGHTMAN A, GINGERICH O. When Do Anomalies Begin? *Science* 1992, **255** : 690-695

LIU D, DIORIO J, TANNENBAUM B, CALDJI C, FRANCIS D, et coll. Maternal care, hippocampal glucocorticoid receptors, and hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress. *Science* 1997, **277** : 1659-1662

MAGER J, BARTOLOMEI MS. Strategies for dissecting epigenetic mechanisms in the mouse. *Nature Genetics* 2005, **37** : 1194-1200

MARTIN MP, GAO X, LEE JH, NELSON GW, DETELS R, et coll. Epistatic interaction between KIR3DS1 and HLA-B delays the progression to AIDS. *Nature Genetics* 2002, **31** : 429-434

MATTICK JS. The functional genomics of noncoding RNA. *Science* 2005, **309** : 1527-1528

MEANEY MJ. Maternal care, gene expression, and the transmission of individual differences in stress reactivity across generations. *Ann Rev Neurosci* 2001, **24** : 1161-1192

MELLO CC, CONTE DJR. Revealing the world of RNA interference. *Nature* 2004, **431** : 338-342

MORANGE M. La vie expliquée ? 50 ans après la double hélice. Odile Jacob, 2003

MUNNICH A. Les avancées de la génétique : Quels bénéfices pour les patients ? *Médecine/Sciences* 2005, **11** : 899-900

MURPHY PM. Viral exploitation and subversion of the immune system through chemokine mimicry. *Nature Immunology* 2001, **2** : 116-22

OTTO H, CONZ C, MAIER P, WOLFLE T, SUZUKI CK, et coll. The chaperones MPP11 and Hsp70L1 form the mammalian ribosome-associated complex. *Proc Natl Acad Sci* 2005, **102** : 10064-10069

PATTERSON N, RICHTER DJ, GNERRE S, LANDER ES, REICH D. Genetic evidence for complex speciation of humans and chimpanzees. Nature 2006, doi:10.1038/nature04789

PRICE DL, SISODIA SS. Mutant genes in familial Alzheimer's disease and transgenic models. *Annu Rev Neurosci* 1998, **21** : 479-505

QIU J. Epigenetics: unfinished symphony. *Nature* 2006, **441** : 143-145

RAKYAN VK, HILDMANN T, NOVIK KL, LEWIN J, TOST J, et coll. DNA methylation profiling of the human major histocompatibility complex: a pilot study for the human epigenome project. *PLoS Biol* 2004, **2** : e405

RASSOULZADEGAN M, GRANDJEAN V, GOUNON P, VINCENT S, GILLOT I, CUZIN F. RNA-mediated non-mendelian inheritance of an epigenetic change in the mouse. *Nature* 2006, **441** : 469-474

RICHARDS EJ. Inherited epigenetic variation-revisiting soft inheritance. *Nature Reviews Genetics* 2006, **7** : 395-401

RIDLEY M. Evolution. Oxford University Press, 2004

ROBERTSON KD. DNA methylation and human disease. *Nature Reviews Genetics* 2005, **6** : 597-610

ROTHSTEIN MA. Science and society: applications of behavioural genetics: outpacing the science? *Nat Rev Genet* 2005, **10** : 793-798

SACKS O. Autistic geniuses? We're too ready to pathologize. *Nature* 2004, **429** : 241

SCHUBELER D, ELGIN SC. Defining epigenetic states through chromatin and RNA. *Nat Genet* 2005, **37** : 917-918

SHARP AJ, LOCKE DP, MCGRATH SD, CHENG Z, BAILEY JA, et coll. Segmental duplications and copy-number variation in the human genome. *Am J Hum Genet* 2005, **77** : 78-88

TEMPLE LK, MCLEOD RS, GALLINGER S, WRIGHT JG. Essays on science and society. Defining disease in the genomics era. *Science* 2001, **293** : 807-808

THE INTERNATIONAL HAPMAP CONSORTIUM.The International HapMap Project. *Nature* 2003, **426** : 789-796

VAN DELLEN A, BLAKEMORE C, DEACON R, YORK D, HANNAN AJ. Delaying the onset of Huntington's in mice. *Nature* 2000, **404** : 721-722

WEAVER IC, CERVONI N, CHAMPAGNE FA, D'ALESSIO AC, SHARMA S, et coll. Epigenetic programming by maternal behavior. *Nat Neurosci* 2004, **7** : 847-854. Epub 2004 Jun 27

WEAVER IC, CHAMPAGNE FA, BROWN SE, DYMOV S, SHARMA S, et coll. Reversal of maternal programming of stress responses in adult offspring through methyl supplementation: altering epigenetic marking later in life. *J Neurosci* 2005, **25** : 11045-11054

WILLIAMS GC. Pleiotropy, natural-selection, and the evolution of senescence. *Evolution* 1957, **11** : 398-411

WRIGHT S. The roles of mutation, inbreeding, crossbreeding and selection in evolution. *In* : Proc. of the Sixth International Congress of Genetics. Volume 1, 1932 : 356-366

2

Susceptibilité génétique aux pathologies communes cardiovasculaires

On s'attend à ce que la mise en évidence des déterminants génétiques d'une maladie puisse faciliter l'identification des individus présentant un risque accru et fournir une base raisonnable pour la médecine personnalisée. Toutefois, dans le domaine des pathologies communes cardiovasculaires, après 20 ans de recherches centrées sur cette question, peu de progrès ont été réalisés. Il en est de même pour toutes les maladies multifactorielles.

Il est difficile de mettre en évidence une relation génotype-maladie qui soit stable et suffisamment forte pour avoir un intérêt clinique. Ce manque de succès est souvent attribué aux insuffisances méthodologiques des approches précédemment utilisées en recherche, et la situation est supposée s'améliorer grâce aux grands progrès récents réalisés dans le domaine de la génomique. Cet optimisme est renforcé par la disponibilité de nouvelles technologies permettant un débit de génotypage très élevé et à bas prix. Des « méga-études », construites autour de bioressources sont en cours qui fourniront le matériel nécessaire à des explorations génétiques portant sur des centaines de milliers d'individus. Les stratégies puissantes et de mieux en mieux planifiées mises en place semblent ouvrir une ère nouvelle pour la recherche génétique sur les maladies multifactorielles et font supposer que le test génétique deviendra une partie essentielle de la médecine du futur. Pourtant, une quantité d'informations considérable a été produite au cours des 20 dernières années qui tempère cet enthousiasme au moins chez ceux qui sont au courant de ces travaux et suggère que l'importance de la génétique en biologie et en médecine puisse se situer davantage dans la connaissance fondamentale qu'elle fournit que dans la possibilité qu'elle offre de classer les individus en bonne santé et les malades selon leur risque de maladie ou leur réponse potentielle à un traitement.

Dans le cadre de ce chapitre, un test génétique désignera une analyse réalisée chez un individu, visant à identifier des variations de séquence héritables de son ADN génomique qui pourraient avoir un intérêt pour prévenir ou identifier une maladie ou pour adapter son traitement. Un tel intérêt médical n'est pas établi seulement par la démonstration d'une association

entre une variation génétique et une caractéristique phénotypique pertinente pour la maladie elle-même, mais par l'utilité[2] de sa caractérisation pour le malade ou la société.

Intérêt des tests génétiques en pathologie cardiovasculaire

La mise en évidence et le traitement des facteurs de risque constituent une composante importante de la médecine cardiovasculaire. Hypertension, dyslipidémies, diabète, obésité, motivent une proportion importante des actes médicaux dans le but de réduire le risque de survenue ou de récidive de complications cliniques : infarctus du myocarde, accidents vasculaires cérébraux (AVC) ou artériopathies des membres inférieurs. Cette « tradition » de la médecine cardiovasculaire largement fondée sur la notion épidémiologique de facteur de risque stimule une recherche qui vise à identifier de nouveaux facteurs prédictifs qui permettraient d'affiner la prise en charge des malades ou des sujets à risque. Dans ce contexte, la caractérisation génétique a suscité beaucoup d'intérêt pour de multiples raisons dont les principales sont les suivantes :

• en premier lieu, il existe des arguments convaincants suggérant que la composante génétique des pathologies communes cardiovasculaires et de leurs facteurs de risque est importante, au moins pour les formes survenant prématurément ;

• les facteurs génétiques, à la différence des phénotypes, ne sont pas affectés d'une variation intra-individuelle, ce qui a priori les rend plus fiables et implique qu'ils peuvent être mesurés une fois pour toutes ;

• s'ils sont liés à une maladie de manière reproductible, on peut penser que les déterminants génétiques l'affectent de manière causale. Une telle relation causale est beaucoup plus difficile à démontrer pour les facteurs phénotypiques dont les variations peuvent très bien être secondaires au processus pathologique. Si ce dernier est infra-clinique, les modifications secondaires peuvent avoir un intérêt diagnostique important, mais elles n'apportent pas d'information sur l'étiologie de la maladie. Dans le domaine de l'athérosclérose, il est parfois très difficile de savoir si une caractéristique, par exemple inflammatoire ou thrombo-embolique, est primaire ou secondaire par rapport à la maladie ;

• la séquence de l'ensemble du génome humain est à présent à peu près intégralement connue et notre connaissance de la variabilité génétique croît

2. Cette utilité dérive d'éléments objectifs évalués scientifiquement. Il est important de noter d'emblée que les critères de cette évaluation ne sont pas aussi clairs que pour le test de médicaments par exemple, dans ce dernier contexte l'essai thérapeutique est l'élément essentiel.

exponentiellement grâce à quelques grands projets de recherche internationaux en cours[3] ;

• l'ADN génomique qui est utilisé pour la caractérisation de la variabilité génétique est accessible à partir d'un simple échantillon de matériel biologique comportant des cellules nucléées : racine de cheveux, salive, biopsie, tissus conservés… Les lignées blanches sanguines sont aisément isolées à partir d'un prélèvement de quelques millilitres de sang et permettent la préparation d'une quantité importante d'ADN, en théorie largement suffisante pour caractériser l'ensemble de la variabilité génétique d'un individu (plusieurs millions de polymorphismes). De plus, le matériel génétique est particulièrement résistant et se conserve très bien ;

• les techniques d'analyse génétique ont fait des progrès : un grand nombre de tests peuvent être réalisés simultanément sur beaucoup d'individus. Les tests génétiques se prêtent bien à l'automatisation et sont réalisables dans des laboratoires de moins en moins spécialisés. Les résultats sont très fiables, les coûts ont baissé. Il n'est pas illusoire de penser que le coût de l'analyse simultanée de plusieurs dizaines de milliers de polymorphismes génétiques chez un individu, si elle s'avérait justifiée à grande échelle, pourrait coûter moins de 100 euros, à relativement court terme ;

• l'intégration des banques d'ADN, la distribution et la circulation des échantillons, les analyses génétiques et la communication des résultats de ces analyses[4] seraient d'un point de vue technique aisément incorporables dans l'infrastructure médicale d'un pays comme la France.

Tous ces avantages potentiels par rapport aux tests phénotypiques expliquent le grand intérêt actuellement porté aux tests génétiques et à leurs applications dans le domaine cardiovasculaire. Mais comme nous l'avons signalé, cet intérêt n'est pas nouveau, les progrès techniques récents ne doivent pas nous empêcher de tirer des enseignements de ce qui a déjà été réalisé en utilisant des approches plus laborieuses.

Applications potentielles des tests génétiques et évaluation au cas par cas

Les tests génétiques sont potentiellement utilisables dans des situations très diverses d'un point de vue génétique et clinique. Et même si des similitudes peuvent être observées, la combinaison d'un ensemble de caractéristiques

3. Projet international HAPMAP ; site Internet : www.hapmap.org

4. Nous ne parlons pas ici de l'interprétation de ces résultats qui soulève des questions beaucoup plus complexes.

très hétérogènes fait que dans leur relation avec la maladie, chaque gène et chaque variant doivent être considérés en propre. En effet, la composante génétique d'une pathologie multifactorielle fait intervenir de nombreux éléments :

• hétérogénéité : plusieurs gènes, plusieurs variants de ces gènes peuvent être impliqués dans le processus pathologique ;

• effets faibles : souvent peu reproductibles, responsables d'une fraction parfois négligeable de la variabilité du trait ;

• fréquence : les variants associés au trait pathologique peuvent être fréquents ou rares. Le nombre des variants génétiques qu'ils soient rares ou fréquents est très variable d'une population à une autre. Ce qui, étant donné les interactions possibles (voir ci-dessous), complique l'extrapolation des résultats acquis dans une population particulière à d'autres populations et impose de nombreuses réplications dans des groupes d'origines ethniques diverses (figure 2.1) ;

• risques relatif et attribuable : les variants génétiques responsables des maladies mendéliennes sont rares mais leur effet est fort (risque élevé chez les porteurs mais faible dans la population). L'inverse est vrai pour les polymorphismes qui sont par définition fréquents mais ont un effet faible au niveau individuel. Leur grande fréquence explique leur importance potentielle en termes de risque attribuable dans la population. La figure 2.2 montre quelques exemples de risque attribuable (fonction du risque relatif et de la prévalence du génotype à risque dans la population) pour quelques variants génétiques associés à des pathologies communes. Par exemple, si l'on considère l'apolipoprotéine ApoEe4 et l'infarctus du myocarde (IM), le risque attribuable suggère que si l'effet du polymorphisme était supprimé, cela s'accompagnerait d'une réduction de 5 % du nombre des infarctus dans la population, pour l'hypercholestérolémie familiale ce pourcentage est inférieur à 1 % ;

• dominance : elle se rapporte aux effets phénotypiques associés à la présence d'un (hétérozygote) ou deux (homozygote) allèles ;

• pléiotropie : un variant peut affecter plusieurs phénotypes. Dans des cas extrêmes, il peut être protecteur vis-à-vis d'une pathologie tout en affectant péjorativement un autre trait ;

• pénétrance : il s'agit de la probabilité de développer la maladie en présence d'un génotype. Elle n'est pas constante et varie en fonction de l'âge, du sexe et de nombreux autres facteurs ;

• épistasie : des variants affectant plusieurs gènes peuvent influencer le même trait ;

• effets haplotypiques : ils reflètent la co-présence de variants particuliers sur un même allèle, qui peuvent lui conférer des propriétés spécifiques. La transmission des haplotypes peut être suivie dans des familles de génération en génération. Leur fréquence peut également être inférée dans des populations d'individus, même si en absence d'information familiale,

l'attribution d'une paire d'haplotypes particuliers à un individu n'est pas toujours possible ;

• interaction entre gènes : l'effet d'un allèle peut dépendre de la présence d'autres allèles à des loci différents. On parle d'allèle modificateur lorsque ce type d'interaction correspond à la modification de l'effet d'un gène majeur associée à la présence d'un polymorphisme ;

• interaction gène-environnement : les effets génétiques sont en général variables suivant le contexte environnemental. La notion d'environnement est généralement prise dans un sens très large. Beaucoup de facteurs modificateurs sont dits environnementaux alors qu'ils ont en fait une composante génétique (obésité, activité physique, nutrition…) ;

• développement et vieillissement : il existe une dépendance étroite entre l'expression d'un caractère génétique et le stade de développement de l'organisme qui le porte. Ceci est bien connu et résulte de mécanismes complexes et multiples. Les états pathologiques chroniques évoluent également et sont soumis de manière variable à des influences génétiques. L'athérosclérose en est un excellent exemple car son évolution s'étale souvent sur des dizaines d'années et les lésions passent par des stades où le risque de complication est élevé – lésions jeunes, non structurées, riches en lipides – ou au contraire relativement faible – lésions âgées, fibreuses peu sujettes à la rupture. En sachant qu'à tout moment, des lésions à différents stades d'évolution coexistent. L'expression des facteurs génétiques qui favorisent la complication des plaques – érosion, rupture, thrombose – dépend donc de leur stade évolutif.

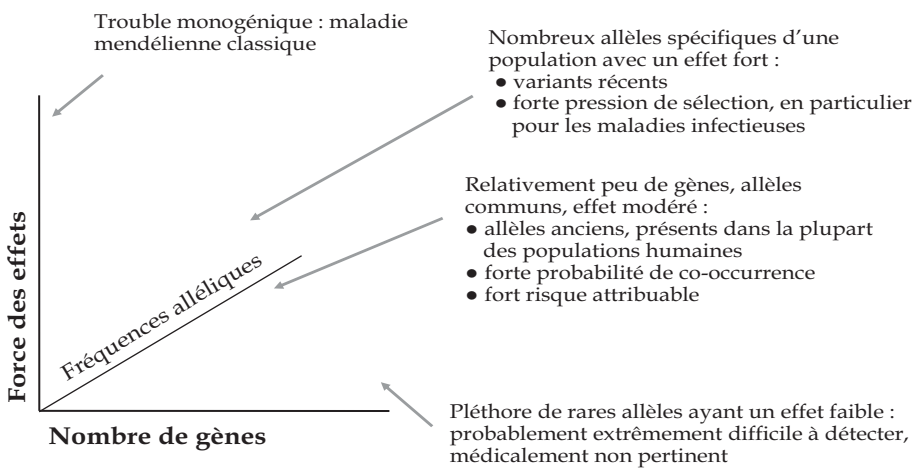


Figure 2.1 : Trois composantes majeures du modèle génétique : nombre de gènes, fréquences alléliques et effets

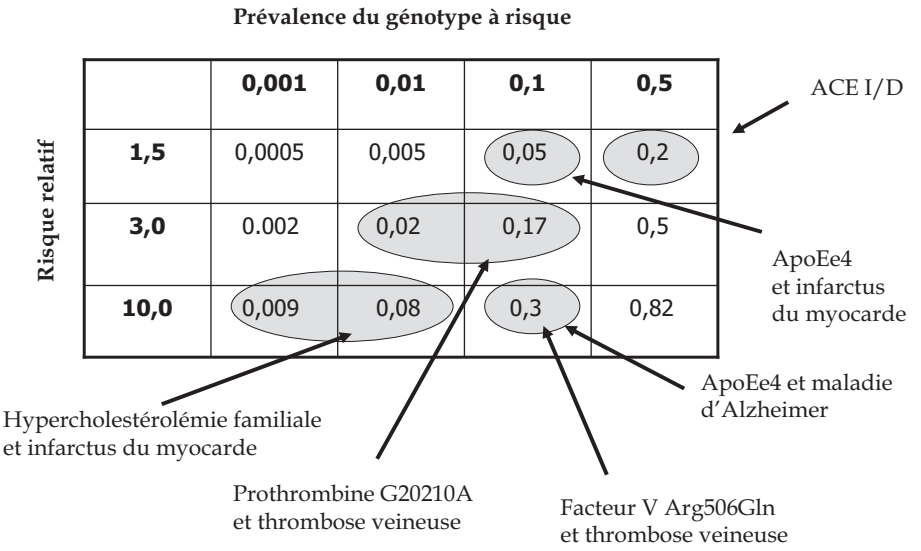


Figure 2.2 : Risque attribuable à des variants génétiques pour quelques pathologies communes

ACE I/D : *Angiotensin-Converting Enzyme* (ACE) *Insertion/Deletion*

Les notions génétiques classiques d'hétérogénéité, de dominance et récessivité, de pléiotropie, d'épistasie, de pénétrance, d'interaction entre gènes et entre gènes et environnement, d'effet modificateur expriment le fait qu'un effet génétique ne peut être interprété indépendamment de son contexte. Ceci n'est pas pour surprendre le clinicien qui s'adresse toujours à un patient en particulier, mais c'est le degré de complexité et l'introduction de concepts avec lesquels il est peu familier qui peuvent le laisser à juste titre perplexe. Les définitions admises des facteurs de risque classiques ont toujours visé à être très opérationnelles. C'est ce qui a permis de mettre en œuvre des stratégies de prévention réalistes. Il n'est pas évident qu'une telle « simplicité » soit concevable lorsqu'il s'agit de facteurs génétiques. D'autre part, le fait que les effets génétiques puissent dépendre de nombreux autres facteurs relativise fortement une de leurs caractéristiques jugée a priori essentielle, c'est-à-dire leur stabilité ; en effet, si un génotype est constant, sa relation avec la maladie l'est beaucoup moins.

Athérosclérose

L'athérosclérose est une pathologie chronique complexe typique passant souvent inaperçue avant de se compliquer et qui affecte un nombre considérable de personnes. Si les tendances se poursuivent, elle sera la première

cause de morbidité et de mortalité dans le monde en 2020. Elle a de multiples expressions cliniques : angine de poitrine, infarctus du myocarde, mort subite, accident vasculaire cérébral, artériopathie oblitérante des membres inférieurs. Elle présente une étiologie complexe dans laquelle interviennent des facteurs environnementaux et génétiques. Tabagisme, dyslipidémies diverses, hypertension artérielle, obésité, diabète sont des facteurs qui prédisposent (facteurs de risque) à l'athérosclérose et à ses complications, et s'intéresser à l'étiologie de l'athérosclérose suppose de s'intéresser aux facteurs génétiques ou non génétiques qui affectent ses facteurs de risque. Le champ d'investigation est donc très vaste. La fréquence des complications de l'athérosclérose diffère très fortement d'une population à une autre comme le montre la figure 2.3 (Tunstall-Pedoe et coll., 1994), et les études épidémiologiques réalisées dans des populations migrantes ont permis de démontrer l'influence considérable de l'environnement pour expliquer ces variations. Les différences de risque entre homme et femme (figure 2.3) sont également en partie liées à des différences d'exposition à des facteurs environnementaux, mais d'autres caractéristiques encore largement inconnues peuvent contribuer à ces différences.

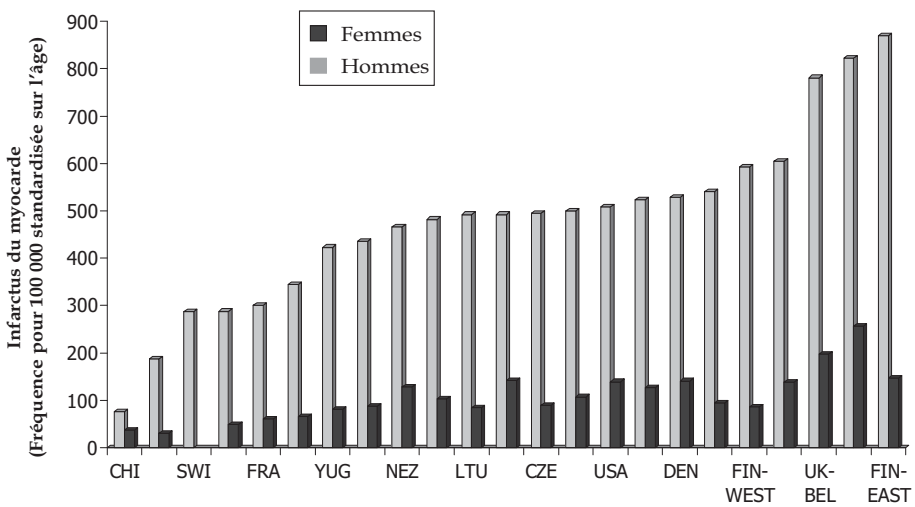


Figure 2.3 : Infarctus du myocarde, fréquence pour 100 000 standardisée sur l'âge dans les différents pays couverts par le projet MONICA (d'après Tunsdall-Pedoe et coll., 1994)

CHI : Chine ; SWI : Suisse ; FRA : France ; YUG : Yougoslavie ; NEZ : Nouvelle-Zélande ; LTU : Lituanie ; CZE : République tchèque ; USA : États-Unis ; DEN : Danemark ; FIN-WEST : Finlande orientale ; UK-BEL : Royaume-Uni (Belfast) ; FIN-EAST : Finlande occidentale

Le rôle de l'environnement semble donc essentiel dans l'étiologie de l'athérosclérose et des cardiopathies ischémiques ; pourtant, des travaux réalisés chez des jumeaux ont démontré une héritabilité assez forte de la maladie

(Marenberg et coll., 1994), en particulier lorsqu'elle survient à un âge précoce (figure 2.4).

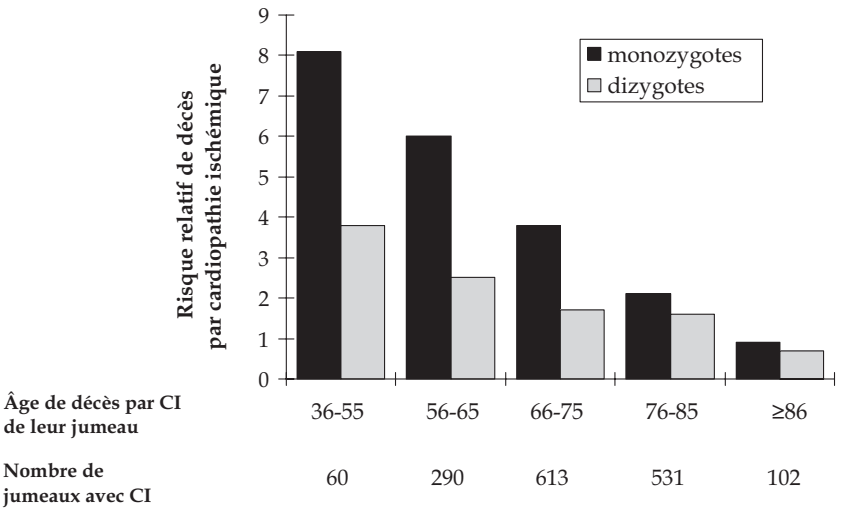


Figure 2.4 : Risque relatif de décès par cardiopathie ischémique (CI) chez des individus, en fonction de l'âge de décès par CI de leur jumeau. Registre des jumeaux suédois, sexe masculin

De nombreuses études familiales ont en outre démontré une héritabilité importante de la plupart des facteurs de risque de l'athérosclérose (tableau 2.I), ce qui a suscité un nombre considérable de travaux visant à comprendre les mécanismes biologiques impliqués dans le contrôle de ces facteurs, en particulier les déterminants génétiques précis qui affectent leur variabilité.

Tableau 2.I : Héritabilité de quelques facteurs impliqués dans la physiopathologie de l'athérosclérose

Facteurs	Héritabilité * (%)
Total cholestérol	40-60
HDL cholestérol	40-60
LDL cholestérol	50-60
Triglycérides	35-50
Lp(a)	70-90
Pression artérielle	15-40
Corpulence	25-60
Glycémie	25-30

* L'héritabilité reflète le pourcentage de variabilité du phénotype qui pourrait être attribuable à des facteurs génétiques
HDL : *High Density Lipoprotein* ; LDL : *Low Density Lipoprotein* ; Lp(a) : lipoprotéine (a)

Systèmes biologiques impliqués dans la physiopathologie de l'athérosclérose

Les systèmes et fonctions suivants dont l'implication dans la physiopathologie de l'athérosclérose et de ses complications est bien connue ou fortement soupçonnée, ont été très étudiés d'un point de vue génétique :
• métabolisme des lipides : absorption, synthèse endogène, transport, stockage, oxydation, catabolisme ;
• métabolisme des hydrates de carbone : régulation de la glycémie et de l'insulinémie, glycation, diabète ;
• interaction des monocytes et d'autres cellules circulantes avec les cellules endothéliales, adhésion, transmigration ;
• inflammation, immunité innée et acquise ;
• coagulation, thrombose, agrégation plaquettaire, fibrinolyse ;
• motricité et trophicité de la paroi vasculaire, hypertrophie, hypertension ;
• apoptose et mécanismes de réparation des tissus ;
• angiogénèse.

Ce chapitre est principalement centré sur les gènes dont la variabilité affecte l'expression et/ou la fonction des protéines impliquées dans le métabolisme des lipoprotéines. Il s'agit en effet du système biologique majeur dont le dysfonctionnement est responsable de l'athérosclérose. D'autre part, c'est celui qui a été le plus exploré du fait de la possibilité d'accéder facilement à des phénotypes circulants très informatifs mesurables dans le sang circulant et parce que le nombre de gènes candidats explorables est important. Néanmoins, nos conclusions seront en grande partie valables pour d'autres systèmes biologiques. Le lecteur pourra se référer à diverses revues récentes qui traitent de ces systèmes.

Polymorphismes génétiques affectant le métabolisme des lipoprotéines

L'implication des lipoprotéines dans la physiopathologie de l'athérosclérose a fait l'objet d'un nombre considérable de travaux épidémiologiques et expérimentaux. À la fin des années 1980, il était déjà établi que :
• le cholestérol des lipoprotéines de faible densité (LDLc) dans le plasma est un facteur de risque important des cardiopathies ischémiques ;
• le niveau de LDLc est fortement héritable (Rao et coll., 1979) ;
• l'hypercholestérolémie familiale (FH), une pathologie génétique monogénique causée par des mutations du gène du récepteur des LDL (Goldstein et Brown, 1979), est associée à une augmentation importante du LDLc plasmatique et du risque de cardiopathie ischémique, mais explique seulement une petite fraction de cette pathologie dans la population ;

• les phénotypes plasmatiques de l'ApoE, E2, E3, E4 sont génétiquement déterminés, fréquents, associés à des taux plasmatiques de LDLc différents (Sing et Davignon, 1985), et expliquent une fraction beaucoup plus grande de la variabilité du LDLc plasmatique que les anomalies génétiques plus sévères mais beaucoup plus rares associées à la FH ;
• beaucoup de gènes et de protéines bien caractérisés sont impliqués dans le métabolisme du LDLc, offrant une source importante de gènes candidats à explorer.

L'ensemble de ces connaissances fournissait déjà, il y a 20 ans, des arguments forts pour entreprendre des études cliniques et épidémiologiques visant à identifier les déterminants génétiques de l'athérosclérose et de ses complications. Il est à présent établi qu'un grand nombre de gènes contribuent à la variabilité des lipoprotéines. Toutefois, excepté pour la lipoprotéine (a) dont la variabilité phénotypique est presque entièrement déterminée par un polymorphisme du gène *Apo(a)* (Berglund et Ramakrishnan, 2004), les polymorphismes des gènes étudiés jusqu'à présent n'expliquent qu'une partie de la variabilité génétique des phénotypes des lipoprotéines plasmatiques. Ceci peut être dû au fait que peu d'études ont convenablement exploré la contribution simultanée des plusieurs polymorphismes aux phénotypes lipidiques. Une autre raison est qu'une fraction significative des gènes et des polymorphismes potentiellement impliqués connus ou inconnus n'a pas été encore évaluée.

Hyper LDL-cholestérolémies génétiques

L'exemple de l'hypercholestérolémie familiale (FH) a été très instructif (Goldstein et Brown, 1979). Les mutations du gène du récepteur des LDL réduisent considérablement ou suppriment sa fonction, ce qui a pour conséquence une élévation importante du LDLc circulant qui corrélativement est associée à une augmentation importante du risque de cardiopathie ischémique. Plus de 1 000 mutations différentes du récepteur des LDL responsables de FH ont été identifiées jusqu'à ce jour (Austin et coll., 2004). Comme dans beaucoup d'autres maladies génétiques monogéniques, une importante hétérogénéité des manifestations cliniques existe et ceci même chez des individus portant la même mutation, par exemple au sein de la même famille en fonction des différents contextes génétiques (gènes modificateurs) et environnementaux (nutritionnels par exemple).

Une autre pathologie monogénique affectant le taux circulant de LDLc, ressemblant à la FH mais en général moins sévère, est causée par une mutation de l'apolipoprotéine B (ApoB) (Innerarity et coll., 1987). Cette affection nommée « *Familial defective* ApoB 100 (FDB) », contrairement à la FH, n'est pas due à un grand nombre de mutations différentes mais à un seul

variant situé en position 3 500 de la protéine R3500Q qui induit une liaison défectueuse des LDL à leur récepteur avec pour conséquence une hypercholestérolémie, en général plus modérée que dans la FH, et un risque accru de cardiopathie ischémique. Il a été postulé que la mutation R3500Q de l'ApoB s'est produite en Europe il y a environ 6 750 ans (Myant et coll., 1997) ; elle est donc absente ou rare (du fait des migrations) dans les populations d'origine non européenne. De manière analogue, certaines mutations du récepteur des LDL peuvent être absentes dans certaines populations et fréquentes dans d'autres en rapport avec un effet fondateur (Leitersdorf et coll., 1989 ; Bétard et coll., 1992). Des mutations dites « privées » de ce type existent dans de nombreuses populations et pour de nombreuses caractéristiques ou maladies. Il existe d'autres formes d'hypercholestérolémie héréditaire encore plus rares présentes dans des familles au sein desquelles aucune anomalie du récepteur des LDL ou de l'ApoB n'avait pu être mise en évidence. La caractérisation génétique de ces formes qui impliquent des gènes a priori insoupçonnés, l'un d'entre eux (*PCSK9*) ayant récemment été identifié (Abifadel et coll., 2003), contribue de manière importante à la compréhension de la régulation du métabolisme du cholestérol et peut fournir de nouvelles pistes thérapeutiques. Ceci souligne l'intérêt cognitif de la recherche génétique qui ne doit pas être confondue avec les applications cliniques fondées sur la connaissance de la variabilité génétique et l'application des tests.

D'un point de vue clinique, au-delà de l'aspect recherche, l'avantage du diagnostic moléculaire des hypercholestérolémies familiales, c'est-à-dire l'identification de la mutation responsable, par rapport à la mesure simple de LDLc n'est pas évident. Le LDLc est facilement mesuré et en plus de l'effet de la mutation lui-même, sa mesure intègre également d'autres sources de variation liées à la présence de variants affectant d'autres gènes et de facteurs environnementaux (le LDLc est un phénotype intégrateur), ce qui est un avantage important. Cependant, le génotype peut être obtenu très tôt au cours de la vie chez les sujets appartenant à des familles présentant une forme génétique d'hypercholestérolémie, éventuellement avant qu'une élévation du LDLc plasmatique ne soit détectable. En théorie, cela pourrait conduire à un diagnostic et à une prévention précoces. Dans la pratique pour justifier le diagnostic moléculaire, il faudrait démontrer d'une part que la connaissance du génotype est plus utile qu'un LDLc plasmatique régulièrement mesuré (ceci d'autant plus que les contrôles de LDLc sont de toute façon nécessaires pour vérifier l'efficacité du traitement) et d'autre part qu'il est judicieux de mettre en place un traitement chez une personne en absence de toute anomalie phénotypique.

Comme pour de nombreuses autres affections monogéniques, c'est le diagnostic d'exclusion qui est souvent le plus utile. Il peut s'agir soit du génotypage de la mutation connue pour être présente dans la famille, soit du génotypage d'un panel de mutations incluant la majorité des formes présentes dans la population dont le sujet testé est issu, soit du séquençage intégral du gène

lorsqu'aucune information est disponible a priori. La première approche est simple, peu onéreuse et peut être recommandée, la deuxième dépend du nombre de gènes connus potentiellement impliqués (peu nombreux dans les formes majeures d'hypercholestérolémie) et de la connaissance, qui peut être très variable, des mutations présentes dans la population dont le sujet étudié est issu. Le séquençage intégral du gène le plus vraisemblablement impliqué, en l'occurrence celui du récepteur des LDL dans le cas des hypercholestérolémies familiales, ne paraît pas justifié par un intérêt clinique, mais peut être utile d'un point de vue de recherche. Si l'hypercholestérolémie n'est pas liée aux principaux gènes candidats, récepteur LDL et *ApoB*, ce qu'une analyse de ségrégation peut révéler dans certaines familles suffisamment informatives, la recherche du variant responsable peut devenir très lourde mais justifiée par les arguments indiqués plus haut, nécessitant par exemple une analyse complète du génome dans des familles où la pathologie est suffisamment fréquente (Abifadel et coll., 2003).

L'intérêt de connaître précisément la caractéristique moléculaire responsable de l'hypercholestérolémie pour adapter son traitement n'est pas non plus évident. Même s'il semble établi que différents types de mutation peuvent affecter de diverses manières la réponse aux médicaments hypocholestérolémiants (Heath et coll., 1999), cela n'implique pas qu'il soit nécessaire d'identifier la mutation pour correctement adapter le traitement, qui de toute manière repose sur la réponse du taux de LDLc.

Polymorphisme de l'ApoE

Les données cliniques et épidémiologiques montrent qu'il existe un lien direct et proportionnel entre le niveau circulant de LDLc et le risque de cardiopathie ischémique. Plus le niveau de LDLc est élevé, plus le risque est fort, et inversement l'effet bénéfique des médicaments hypolipidémiants sur le risque est proportionnel à la réduction du LDLc. Des différences faibles de niveau du taux circulant de LDLc peuvent donc affecter le risque de maladie et ceci quel que soit le niveau de référence. Cela suggère que des facteurs génétiques qui influenceraient le taux de LDLc, même de manière modeste, pourraient affecter le risque de maladie. Une bonne illustration est fournie par le polymorphisme de l'ApoE (Sing et Davignon, 1985 ; Mahley et Rall, 2000). L'ApoE joue un rôle important dans le transport des lipides, elle est présente dans plusieurs lipoprotéines – chylomicrons, VLDL (*Very Low Density Lipoproteins*), IDL (*Intermediate Density Lipoproteins*) et HDL (*High Density Lipoproteins*) – et possède une grande affinité pour le récepteur des LDL, accélérant ainsi par sa présence la clairance des lipoprotéines circulantes. L'ApoE influence également le métabolisme des lipoprotéines auxquelles elle est associée indépendamment de son interaction avec ses récepteurs. Le gène de l'ApoE est polymorphe, en particulier, il porte deux polymorphismes

non-synonymes fréquents qui sont en déséquilibre complet de liaison (ils sont statistiquement fortement associés) et génèrent trois allèles (haplotypes) nommés *e2*, *e3* et *e4*. Ces trois allèles ont des fréquences variables d'une population à l'autre, *e3* étant toujours l'allèle le plus commun tandis que *e4* est plus commun que *e2* (Hallman et coll., 1991). Les trois isoformes protéiques correspondantes, E2 (Cys112-Cys158), E3 (Cys112-Arg158) et E4 (Arg112-Arg158) ont différentes propriétés fonctionnelles. L'isoforme E2 a une affinité très basse pour le récepteur des LDL comparée aux deux autres isoformes, ce qui a pour conséquence un catabolisme retardé des VLDL et des chylomicrons. Paradoxalement, cette hypo-fonctionnalité est bénéfique car elle a pour effet d'induire une production accrue des récepteurs des LDL et donc indirectement une clairance accrue des lipoprotéines les plus athérogènes. Chez les patients atteints d'une hyperlipidémie de type III, une pathologie héréditaire très rare associée à une augmentation de certaines lipoprotéines de type VLDL, le génotype homozygote *e2e2* est toujours présent, mais seulement une minorité des sujets porteurs de ce génotype développe une hyperlipidémie de type III. D'autres facteurs, génétiques, métaboliques ou environnementaux, encore largement inconnus sont nécessaires pour que la maladie s'exprime. Les patients présentant l'hyperlipidémie du type III ont un risque élevé de cardiopathie ischémique, mais en général comme nous l'avons déjà signalé, ce n'est pas le cas pour les individus *e2e2* qui au contraire ont un risque réduit (tableau 2.II).

Tableau 2.II : Niveau moyen de LDLc (cholestérol des lipoprotéines de faible densité) chez des patients atteints de cardiopathie ischémique et chez des témoins, et risque relatif de cardiopathie ischémique dans chaque classe génotypique (étude ECTIM)

Génotype	CI *		Témoins		
	Nombre de sujets	Moyenne de LDLc (écart-type)	Nombre de sujets	Moyenne de LDLc (écart-type)	Risque relatif (CI *)
e2e2	5	1,31 (0,49)	8	0,89 (0,34)	0,78
e2e3	124	1,40 (0,37)	168	1,38 (0,37)	0,77
e2e4	32	1,36 (0,31)	27	1,39 (0,35)	1,21
e3e3	740	1,55 (0,38)	796	1,51 (0,40)	1,00
e3e4	321	1,57 (0,38)	304	1,53 (0,34)	1,08
e4e4	41	1,49 (0,55)	30	1,72 (0,44)	1,35
	p < 0,0001		p < 0,0001		p < 0,005

CI : patients présentant une cardiopathie ischémique
Les moyennes de LDLc sont données séparément chez les malades et chez les témoins. La comparaison des moyennes entre cas et témoins est peu pertinente car de nombreux patients reçoivent des hypolipidémiants. Malgré cela, la relation avec le polymorphisme de l'ApoE est observée dans les 2 groupes. Les risques relatifs (en réalité *odds ratios*) résultent de la comparaison de la distribution des génotypes chez les cas et chez les témoins en prenant le génotype e3e3 (le plus fréquent) comme référence.

Nous avons ici l'exemple d'un génotype (*e2e2*) qui habituellement est bénéfique vis-à-vis du risque de cardiopathie ischémique mais qui parfois au contraire peut être délétère. Les six génotypes de l'ApoE affectent parallèlement le LDLc plasmatique et le risque de cardiopathie ischémique (tableau 2.II). Du fait de sa fréquence, et en dépit de son impact individuel relativement faible (cf. les *odds-ratios*/risques relatifs dans le tableau 2.II), le polymorphisme de l'ApoE est responsable d'une fraction beaucoup plus grande de la variabilité du LDLc et du risque de cardiopathie ischémique attribuable à une composante génétique dans la population que les mutations du récepteur des LDL responsables de FH. Cependant, parce qu'il a un impact individuel faible, il n'y a aucune bonne raison d'entreprendre un dépistage systématique de ce polymorphisme, et son utilisation comme test génétique pour l'évaluation du risque de cardiopathie ischémique n'est pas justifiée.

En dehors de son impact sur le risque cardiovasculaire, l'allèle *e4* de l'ApoE est connu pour fortement affecter le risque de maladie d'Alzheimer (figure 2.2). Le surcroît de risque individuel conféré par la présence des génotypes *e4e4* et *e3e4* est beaucoup plus grand dans le contexte de cette pathologie que pour les cardiopathies ischémiques. L'absence de traitement ou de mesure préventive efficace implique que le dépistage systématique ou ciblé ne soit pas en général proposé dans le dépistage des sujets à risque de maladie d'Alzheimer.

Le polymorphisme de l'ApoE présente donc à lui seul plusieurs caractéristiques qui démontrent la complexité potentielle des associations entre polymorphismes génétiques et maladies multifactorielles : effets faibles, fréquence élevée, pléiotropie (cardiopathies ischémiques et maladie d'Alzheimer), interactions pouvant induire des effets paradoxaux (*e2e2*, hyperlipidémie de type III, et risque coronarien), fréquence très différente d'une population à une autre, effet haplotypique...

HDL et transport *reverse* du cholestérol

Un grand nombre de facteurs influence le transport *reverse* du cholestérol dont l'expression phénotypique la plus connue est le taux de cholestérol associé aux lipoprotéines de haute densité (HDLc) circulant. Une relation inverse forte existe entre HDLc et risque de complication de l'athérosclérose. Comme pour l'hypercholestérolémie familiale, la découverte des gènes impliqués dans des maladies rares responsables d'hypo-HDLémies a fortement contribué à la connaissance du métabolisme des lipoprotéines (Rust et coll., 1999). Plusieurs caractéristiques environnementales sont connues pour affecter le métabolisme et le taux circulant d'HDLc, telles que l'obésité, l'activité physique, la consommation d'alcool, le tabagisme (Tregouet et coll., 2002). L'influence connue de ces facteurs sur le risque de maladie

coronarienne (CHD) peut être en partie expliquée par leur effet sur le métabolisme des HDL et cet effet peut être modulé par des facteurs génétiques (interaction gène-environnement). Il existe, comme pour le LDL, un déterminisme génétique important du taux de HDL circulant (tableau 2.I) qui semble largement expliqué par des polymorphismes génétiques communs ayant un effet modeste. Plusieurs gènes candidats ont été étudiés en rapport avec les taux circulants de HDLc ; sans essayer d'être exhaustif, nous pouvons mentionner *ApoE*, *CETP*, *LPL*, *HL*, *LIPC*, *PLTP*, *ApoA-I-II-IV-V*, *SRB-I*, *ABCA1* (Rust et coll., 1999) dont les effets sur le taux de HDLc ont été rapportés dans de nombreuses études. Au sein de ces gènes, les polymorphismes fonctionnels sont très fréquents ; en effet, presque tous les gènes examinés portent des polymorphismes qui affectent un phénotype intermédiaire, en outre des interactions avec des facteurs environnementaux expliquent une partie significative de l'expression phénotypique de ces polymorphismes (Corbex et coll., 2000). Nous ne détaillerons pas davantage l'analyse de ces polymorphismes, une revue plus détaillée est disponible (Cambien, 2005). Cependant, à partir des études publiées à ce jour, il est possible de conclure que les effets marginaux sur la pathologie sont faibles ou inexistants et ne justifient pas la réalisation de tests génétiques à visée de dépistage.

Plus de gènes et plus de marqueurs

L'idée de combiner plusieurs facteurs pour améliorer la prédiction en épidémiologie cardiovasculaire n'est pas nouvelle ; elle est même à la base d'une approche extrêmement répandue de la prévention fondée sur l'évaluation conjointe des facteurs de risque et le calcul du risque multifactoriel. Combiner plusieurs facteurs génétiques entre eux et avec des facteurs non génétiques ne paraît pas poser de problème pratique ou conceptuel a priori, et il est même courant de ne pas faire de distinction entre les différents facteurs de risque, qu'ils soient génétiques ou non. Cette absence de distinction est fondée sur un raisonnement purement statistique qui ne tient pas compte de la nature biologique du facteur en cause. Or, il est évident qu'un test n'est pas uniquement caractérisé par son pouvoir prédictif.

Étant donnés le rôle fondamental joué par le métabolisme des lipoprotéines, l'hypothèse multigénique qui sous-tend la composante génétique de l'athérosclérose et le grand nombre de polymorphismes fonctionnels identifiés dans les gènes candidats étudiés, il était logique d'essayer d'aller plus loin en étudiant simultanément le polymorphisme de plusieurs gènes en relation avec les phénotypes lipoprotéiques. Knoblauch et coll. (2004) ont étudié 93 polymorphismes de 13 gènes impliqués dans le métabolisme des HDL dans 250 familles comprenant 1 054 individus. L'héritabilité des phénotypes étudiés dans cette étude était de 26 % pour le LDLc, 38 % pour l'HDLc et

28 % pour leur rapport. Comme le montre le tableau 2.III, les gènes étudiés semblent, dans cette étude, expliquer une part importante de l'héritabilité de ces phénotypes.

Tableau 2.III : Fraction de l'héritabilité du LDLc, du HDLc et de leur *ratio* attribuable à différents gènes (d'après Knoblauch et coll., 2004)

	Héritabilité (%)		
Gènes	LDLc	HDLc	LDL/HDL *ratio*
ABCA1	ns	10	ns
APOB	8	ns	ns
ApoE	50	ns	36
CETP	28	25	27
LDLR	5	6	ns
LIPC	9	53	31
LPL	ns	6	ns

ns : non significatif (seules les valeurs significatives sont indiquées)

Ces résultats sont d'autant plus surprenants qu'ils sont fondés sur une mesure unique de facteurs connus pour être affectés d'une variabilité biologique non négligeable. En outre, les gènes étudiés ne représentent qu'un sous-ensemble des gènes candidats affectant le LDLc et le HDLc et les polymorphismes inclus dans l'analyse (choisie dans la littérature et dans les bases de données publiques) n'expliquent qu'une partie de la variabilité des gènes étudiés. L'étude réalisée par Morabia et coll. (2003) est assez similaire. Les auteurs ont centré leur investigation sur 11 gènes impliqués dans le transport *reverse* du cholestérol dans deux groupes de 185 sujets sélectionnés aux extrémités de la distribution du rapport HDL/LDL dans une population. Ils ont identifié 265 polymorphismes par séquençage des 11 gènes chez 95 individus. Les résultats ont montré des différences de fréquences génotypiques entre les deux groupes pour des polymorphismes localisés dans les gènes de l'ApoE, de la PLTP (*phospholipid transfer protein*), d'ABCA1 (*ATP-binding cassette, sub-family A*), de la LPL (*lipoprotein lipase*), de LDLR2 (*low density lipoprotein receptor-2*), de l'HL (*3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA lyase*) et de SRBI (*scavenger receptor class B type 1*). Le choix de groupes d'individus aux extrémités de la distribution d'un phénotype quantitatif associé à la maladie est une approche puissante, car comme le notent les auteurs, les phénotypes extrêmes sont susceptibles d'incorporer l'épistasie et les interactions entre les gènes et les covariables. Si de tels effets existent, l'approche utilisée aura tendance à amplifier les associations et à les rendre plus aisément détectables. Ceci a l'avantage d'accroître la sensibilité de l'analyse pour détecter des

effets mais est certainement inadéquat pour estimer la force de ces derniers. Une surestimation de la force des associations (et de leur signification statistique) est présente dès que l'on sélectionne parmi un grand nombre d'associations celles qui sont les plus significatives (Göring et coll., 2001). Ce type de problème complique l'interprétation de nombreux résultats et il ne fera que croître dans l'avenir dans la mesure ou de plus en plus de facteurs seront testés. Cela imposera de suivre des règles très strictes pour rapporter des résultats. Les deux études mentionnées plus haut (Morabia et coll., 2003 ; Knoblauch et coll., 2004), parmi d'autres, pointent néanmoins dans la bonne direction, car il semble évident qu'une approche multigénique du déterminisme génétique des dyslipidémies et de l'athérosclérose s'impose. Néanmoins, ces deux études font ressortir la nécessité d'une validation extérieure. La multiplicité des tests rendant encore plus essentielles les études de réplication. D'autre part, les travaux réalisés jusqu'à présent ne s'intéressaient qu'aux effets marginaux et cumulatifs des facteurs génétiques, une autre étape devra incorporer l'évaluation des interactions possibles d'une manière plus explicite, mais ceci exigera des études de plus grande taille telles que celles qui sont initiées actuellement.

En ce qui concerne la réalisation clinique des tests multiples, elle est techniquement possible et financièrement concevable mais l'utilité de tels tests reste à prouver, dans un domaine comme celui des lipoprotéines en particulier, où des phénotypes très informatifs sont disponibles ; il n'est en effet pas évident que l'information cumulative fournie par plusieurs polymorphismes fournira un supplément d'information utile.

Absence du bon phénotype intermédiaire

Indépendamment de la compréhension profonde de son fonctionnement, ce qui fait du métabolisme des lipides un paradigme intéressant pour la génétique des traits complexes est la possibilité de mesurer de nombreux phénotypes tels que lipides plasmatiques, lipoprotéines, apolipoproteines, enzymes, protéines de transfert, qui informent sur la fonction des sous-ensembles impliqués dans le métabolisme des lipoprotéines plasmatiques et aident à caractériser des entités pathophysiologiques. Comme nous l'avons déjà signalé, lorsque de bons phénotypes intermédiaires sont disponibles, l'avantage clinique du génotypage des gènes candidats n'est pas évident. Ceci nous amène à conseiller de ne pas négliger les recherches visant à identifier de nouveaux phénotypes intégrateurs qui pourraient souvent rendre les tests génétiques inutiles. Mais quand la variation génétique affecte le risque de cardiopathie ischémique par des mécanismes que nous ignorons ou que nous ne pouvons pas évaluer d'un point de vue phénotypique, dans un contexte clinique ou même de recherche, la situation est différente. La variabilité

génétique (même du génome entier) peut être évaluée à partir d'une goutte de sang, et les recherches portant sur les conséquences de cette variabilité sont essentielles pour découvrir de nouveaux mécanismes de la maladie et orienter vers des phénotypes insoupçonnés qui pourront être explorés et éventuellement rendus accessibles par des recherches ciblées. C'est pourquoi la génétique est si importante pour comprendre l'architecture des traits complexes.

Test génétique idéal ?

Un test génétique pourrait être particulièrement intéressant s'il était associé à une importante élévation du risque et si sa fréquence était élevée de telle sorte que le risque relatif (individuel) et le risque attribuable (collectif) qui lui sont associés soient tous les deux élevés. Actuellement, nous n'avons aucun exemple d'un tel variant dans le domaine de l'athérosclérose et des cardiopathies ischémiques ; cependant, nous ne pouvons pas exclure que de tels variants seront découverts un jour (le fait d'avoir des doutes sur ce point ne doit pas empêcher les recherches allant dans ce sens). Dans cette perspective, il est intéressant de discuter l'exemple d'un tel variant dans un autre domaine de pathologie, la thrombose veineuse. Un polymorphisme fonctionnel fréquent affecte la séquence du facteur V de coagulation. Ce polymorphisme, Leiden R506Q, est un facteur fort de prédisposition à la thrombose veineuse profonde (DVT). La mutation du facteur V Leiden a été découverte chez des patients présentant une résistance à la protéine C activée (Bertina et coll., 1994), donc encore une fois grâce à un phénotype intermédiaire. La mutation FV R506Q a une fréquence de 2 % à 11 % dans les populations européennes (Juul et coll., 2002). Le risque de DVT chez les hétérozygotes est au moins 3 fois plus élevé que dans la population générale, tandis que l'on estime que chez les homozygotes le risque relatif de thrombose est de 50 à 80 (Caprini et coll., 2004). Dans des contextes particuliers, tels que l'utilisation de contraceptifs oraux, ou certaines interventions chirurgicales, le polymorphisme Leiden du facteur V peut même être associé à un risque très élevé chez les hétérozygotes. Différents scénarios ont été envisagés pour diagnostiquer et suivre les porteurs du facteur V Leiden et les membres des familles exposées. La conclusion est cependant que : « actuellement il ne semble pas y avoir d'indication suffisante pour justifier le dépistage et la prise en charge clinique des porteurs de FV R506Q » (Humphries et coll., 2004). Bien sûr, cette réserve repose sur un ensemble d'arguments cliniques, familiaux et épidémiologiques et toute caractéristique génétique qui est candidate pour un test doit être examinée en fonction d'une série de critères qui lui est propre. Néanmoins, si nous ne pouvons pas justifier l'application clinique d'un test génétique tel que celui du facteur V Leiden, qui est fréquent et associé à un risque relatif important, comment

pourrons-nous jamais justifier l'utilisation de tests dans des situations beaucoup plus courantes où le risque relatif est de 1,5 ou moins ? Il est possible que seuls des tests combinant plusieurs marqueurs permettent d'identifier des individus à haut risque de maladie. Toutefois, outre le fait que les tests reposant sur une combinaison de génotypes soulèvent des questions difficiles de validation, d'interprétation et de mise en pratique, l'exemple du facteur V Leiden montre qu'un risque relatif élevé et une grande fréquence ne sont pas en soi suffisants pour justifier un dépistage génétique, même lorsque des mesures préventives peuvent être mises en place comme c'est le cas pour la thrombose veineuse. Peut-être que l'exemple du facteur V Leiden révèle une réticence profonde, non clairement formulée et justifiée vis-à-vis des tests génétiques appliqués aux maladies communes et que les arguments avancés ne sont pas toujours bien fondés. Une jeune femme homozygote pour le variant facteur V Leiden, victime d'un accident thrombo-embolique grave à la suite de la mise en place d'un traitement contraceptif ne serait-elle pas en droit de se plaindre du fait que la médecine disposait d'un test simple qui aurait pu éventuellement lui éviter l'accident[5] ?

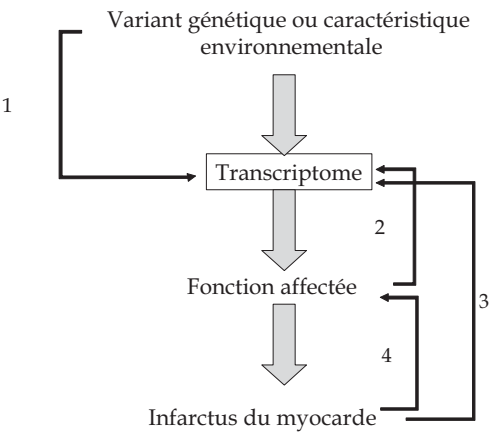
Causalité simple et complexe

Pour l'étude de la génétique des dyslipidémies, on dispose d'excellents phénotypes intermédiaires, ce qui rend l'analyse génétique plus facile. La relation entre taux circulant de LDLc et athérosclérose est compatible avec un modèle causal relativement simple. Dans une telle situation, le phénotype intermédiaire LDLc est très instructif et peut être employé pour sélectionner les polymorphismes génétiques importants qui seront étudiés plus avant en relation avec la maladie. Un phénotype intermédiaire tel que le LDLc intègre des informations provenant de sources multiples, génétiques et non génétiques, et constitue un test « idéal » qui relativise fortement l'intérêt des tests génétiques portant sur les gènes qui exercent leur effet par son intermédiaire. Cependant, en général pour un trait complexe postuler un modèle causal simple n'est pas réaliste, même comme approximation. Par exemple, l'expression d'un grand nombre de facteurs inflammatoires est induite au sein des lésions d'athérosclérose. Si une relation causale entre le génotype et la maladie impliquant ces facteurs existe, comme plusieurs

5. Il est évident que ce type de problème est particulièrement crucial en pharmacogénétique. Il est concevable que dans un contexte d'indécision médicale, le principal facteur qui stimulera l'introduction des tests génétiques en pratique courante soit la pression des malades au travers de recours divers. Ceci peut stimuler l'usage pervers d'un principe de précaution qui pousse le médecin à pratiquer des tests non pas principalement parce qu'il les juge nécessaires mais pour prévenir d'éventuelles poursuites.

études le suggèrent, elle sera masquée partiellement ou totalement par la variabilité du marqueur inflammatoire induite par le processus pathologique donc secondaire. Comme nous l'avons déjà signalé, ce genre de confusion est très commun dans la recherche sur l'athérosclérose et ceci est vrai même lorsque l'étude est prospective dans la mesure où ceux qui développeront des complications au cours du suivi ont en moyenne plus d'athérosclérose à l'inclusion dans l'étude et/ou sont davantage exposés aux facteurs de risque qui peuvent affecter la variabilité des phénotypes intermédiaires d'intérêt, que ceux qui resteront indemnes de complication.

La distinction formelle entre ce qui est primaire et secondaire dans un processus complexe est souvent exagérément simplificatrice, car par exemple, ce qui est secondaire peut fort bien contribuer à exagérer ou au contraire à atténuer le processus pathologique. Ceci est bien connu en immunologie mais est peut-être insuffisamment perçu dans le domaine de l'athérosclérose où pourtant l'implication de processus inflammatoires et immunitaires est jugée très importante. La figure 2.5 illustre ce point. Elle repose sur une interprétation des observations faites dans les modèles de souris *knockout* d'athérosclérose (Cambien et Tiret, 2005). En effet, le *knockout* de plus de 100 gènes candidats chez la souris prédisposée à l'athérosclérose par l'inactivation du gène de l'ApoE (double *knockout*) affecte l'expression de l'athérosclérose chez ces souris. Cette observation étonnante ne semble interprétable que si la pathologie reflète des modifications complexes impliquant des modifications de l'expression de nombreux gènes en plus de celle du gène originellement muté.



1. Cause « primaire »
2. Cause « secondaire » peut être active chez des sujets sains
3-4. Cause « secondaire » qui peut être la conséquence de la maladie

Figure 2.5 : Effets directs et indirects de la variabilité génétique

Recherche des effets faibles et des interactions

Comme dans d'autres domaines de pathologie, un nombre considérable d'études a rapporté des associations faibles et/ou contradictoires entre des polymorphismes génétiques et les cardiopathies ischémiques ou leurs facteurs de risque. Cette situation est souvent imputée à la taille insuffisante des études réalisées. Quand de nombreux résultats portant sur la même pathologie deviennent disponibles, il est habituel de réaliser des méta-analyses afin d'évaluer la réplicabilité des résultats. Des méta-analyses rapportant des associations significatives entre le risque de cardiopathie ischémique et des polymorphismes ont été rapportées pour les gènes de l'ApoB (Chiodini et Lewis, 2003), de l'ApoE (Wilson et coll., 1996), de l'ACE (*Angiotensin-Converting Enzyme*) (Samani et coll., 1996), de eNOS (*endothelial Nitric Oxide Synthase*) (Casas et coll., 2004), de MTHFR (*MethyleneTetraHydroFolate Reductase*) (Wald et coll., 2002), et de PAI-1 (*Plasminogen Activator Inhibitor-1*) (Iacoviello et coll., 1998) avec des risques relatifs compris entre 1,2 et 1,44. Cependant, de telles méta-analyses conduites sur des études fortement hétérogènes en termes d'effectif et de qualité des phénotypes mesurés, ne sont pas exemptes de biais potentiels et elles ne devraient pas être considérées comme fournissant des réponses définitives. Il paraît plus scientifiquement pertinent pour réunir des effectifs importants de rassembler des études dont les protocoles sont suffisamment proches et de réaliser les analyses génétiques et statistiques sur l'ensemble. Un bon exemple d'une telle approche dans le domaine cardiovasculaire est le projet Morgam, financé par la Communauté européenne, qui est basé sur le réseau préalablement établi à partir des registres Monica de l'OMS. Le projet devrait prochainement inclure près de 3 000 cas incidents d'infarctus du myocarde et 1 000 accidents vasculaires cérébraux ainsi que des témoins (Evans et coll., 2005). Indépendamment du recours à des technologies complètement nouvelles et très pointues, un aspect important de la génomique des traits complexes est l'apparition des méga-études. Des initiatives nationales au Royaume-Uni, au Japon, en Estonie, et au Canada vont rapidement conduire à la constitution de ressources épidémiologiques très importantes (plusieurs centaines de milliers de participants dans la plupart des cas) reliées à des biobanques avec l'espoir que ces études fourniront la puissance suffisante pour identifier de manière fiable des effets faibles et des interactions gène-gène et gènes-environnement. La mise en évidence de telles associations faibles et/ou complexes aura-t-elle une répercussion clinique à travers la mise en œuvre de tests génétiques ? La question est ouverte.

Exploration globale du génome dans des familles

Plusieurs analyses du génome entier ont été réalisées dans des familles présentant plusieurs membres atteints de cardiopathie ischémique (Francke et

coll., 2001 ; Broeckel et coll., 2002 ; Gretarsdottir et coll., 2003 ; Pajukanta et coll., 2003 ; Wang et coll., 2004). Ces études de liaison génétique (qui doivent être distinguées des études d'association réalisées chez des individus non apparentés) sont fréquemment réalisées chez des frères et/ou sœurs affecté(e)s et visent à identifier des régions du génome au sein desquelles existent des variations génétiques qui coségrègent avec la maladie. Ainsi par exemple, Broeckel et coll. (2002) ont étudié le génome entier de 513 familles pour identifier des régions chromosomiques liées à l'infarctus du myocarde et ont identifié une liaison significative ($p = 0,00015$ avant correction ; $p < 0,05$ après prise en compte du nombre de tests effectués). Le gène, et le polymorphisme responsable s'il existe, n'ont pas encore été identifiés. Un autre exemple est la découverte de l'implication possible du gène de la phosphodiestérase 4D (PDE4D) dans l'athérosclérose. En utilisant l'importante ressource familiale constituée en Islande, Gretarsdottir et coll. (2003) ont effectué une analyse du génome entier dans 179 familles comportant 476 patients présentant un accident vasculaire cérébral, et ont identifié une liaison significative avec un marqueur situé sur le chromosome 5q12. Pour affiner la cartographie du gène en cause, ils ont exploré la région incriminée à l'aide de 98 marqueurs très informatifs chez 864 patients islandais affectés d'un accident vasculaire cérébral et chez 908 témoins, et ont ensuite réalisé une série d'études génétiques et expérimentales complémentaires qui ont conduit à l'identification de plusieurs haplotypes dans le gène de PDE4D qui seraient responsables de la liaison observée. Cette étude est très intéressante par sa méthodologie, mais le résultat suggère un modèle complexe d'association et n'est pas facile à interpréter et à extrapoler.

Explorations globales en population

Comme nous l'avons signalé, il existe actuellement une tendance très forte à réaliser des études de grande envergure non plus dans des familles mais dans des populations, qui portent sur des gènes candidats ou qui utilisent un nombre considérable de marqueurs anonymes visant à explorer le génome dans son intégralité et sans hypothèse a priori.

Yamada et coll. (2002) ont employé une stratégie en deux étapes pour identifier des polymorphismes génétiques liés au risque d'infarctus du myocarde dans la population japonaise. Ils ont examiné 112 polymorphismes de 71 gènes candidats chez 909 sujets et ont ensuite étudié les 19 polymorphismes les plus significatifs dans une étude plus grande comprenant 2 858 hommes (1 784 avec infarctus et 1 074 témoins) et 1 294 femmes (590 avec infarctus et 704 témoins). Cette stratégie leur a permis de sélectionner trois polymorphismes qu'ils ont considéré être associés significativement à la maladie : connexin 37 (C1019T) chez les hommes et PAI-1 (4G/5G) et stromelysin-1

(5A-1171/6A) chez les femmes. Toujours au Japon, Ozaki et coll. (2002) ont étudié 92 788 polymorphismes (SNPs) chez 94 individus ayant eu un infarctus et 658 sujets témoins. Les marqueurs les plus associés avec la maladie ($p < 0,01$) ont ensuite été étudiés dans une étude plus vaste constituée de 1 133 individus ayant eu un infarctus et 1 006 témoins. Cette stratégie a permis d'identifier 1 SNP dans le gène de la lymphotoxine-a (LTA A252G) associé à l'infarctus avec un niveau de signification statistique qui semblait acceptable étant donné le grand nombre de tests réalisés.

Du fait des progrès technologiques et de la disponibilité récente d'études et de ressources biologiques appropriées, le nombre des études d'association visant à explorer le génome entier va augmenter dans les années qui viennent dans le domaine de l'athérosclérose. Jusqu'ici, les études de ce genre n'ont pas fourni les résultats qu'on attendrait si des facteurs génétiques forts existaient. En ce qui concerne les effets plus modestes et les interactions, il faudra attendre les résultats des études d'association portant sur le génome entier et utilisant les puces de génotypage à haute densité de dernière génération. De telles études ont été initiées, en particulier au Royaume-Uni où le *Wellcome Trust* finance un grand programme portant sur huit maladies communes et incluant des milliers de malades et de témoins[6].

Paucimorphismes

Un domaine encore largement inexploré concerne celui des variants rares mais dont les effets quoique importants ne sont pas suffisamment forts pour générer une agrégation familiale qui permettrait de les identifier par des analyses de liaison familiale. Ces paucimorphismes (fréquence < 0,01) (Day et coll., 2004) revêtent un intérêt potentiel considérable car ils pourraient être associés à un risque accru médicalement significatif (dont l'identification pourrait être utile pour le patient et sa famille), et d'autre part leur mise en évidence pourrait permettre d'identifier de nouveaux mécanismes impliqués dans les maladies communes et éventuellement de nouvelles cibles thérapeutiques. Le variant ApoB R3500Q dont nous avons déjà parlé est une illustration parfaite de paucimorphisme. Il fut identifié chez un patient présentant une affinité basse des LDL pour leur récepteur. La disponibilité de ce phénotype intermédiaire a donc été essentielle pour le mettre en évidence et ce phénotype a suggéré un gène candidat. En raison de sa faible fréquence, il est imaginable qu'en l'absence du phénotype intermédiaire le variant ApoB R3500Q n'aurait pas été découvert. Nous pouvons spéculer qu'il existe un certain nombre de paucimorphismes pour lesquels aucun

6. Site Internet : http://ccc.sanger.ac.uk/info/050928.shtml

phénotype intermédiaire n'est connu et qui restent à découvrir. Le développement de nouvelles stratégies épidémiologiques et l'utilisation de nouvelles technologies adaptées à la mise en évidence de tels déterminants génétiques devraient être des priorités de recherche. Une observation intéressante a été faite récemment qui semble confirmer l'importance des allèles rares dans le métabolisme du cholestérol des HDL. Cohen et coll. (2004) ont examiné la séquence de trois gènes candidats (*ABCA1*, *APOA1*, et *LCAT*) chez des patients présentant des taux très bas d'HDLc et ont constaté que les variants rares non synonymes étaient significativement plus fréquents chez ces sujets que chez des témoins ; des études expérimentales ont ensuite confirmé la fonctionnalité des variants identifiés.

Génétique des systèmes

Il est frappant qu'une fraction importante des centaines de gènes qui ont été étudiés en relation avec l'athérosclérose, ses facteurs de risque ou ses complications sont porteurs de polymorphismes fonctionnels qui ont souvent un impact profond sur la quantité de protéines produite ou sur sa fonction. Il paraît paradoxal dans ces conditions de ne pas observer d'effet plus marqué sur le risque de maladie. Cette dilution des effets génétiques « proximaux » qui conduit à une quasi-absence d'effet sur la maladie peut être comprise si nous supposons que la variabilité génétique affecte des systèmes biologiques complexes au sein desquels de multiples interactions existent. Il devient de plus en plus évident que la compréhension de la génétique des traits complexes comme l'athérosclérose et les cardiopathies ischémiques exigera une approche centrée sur les systèmes biologiques qui permettra de modéliser les interactions existant entre les gènes et entre les gènes et les sources de variation non génétiques (Cambien et Tiret, 2005). Une telle approche conduit à s'intéresser à la génétique globale des systèmes biologiques dont le dysfonctionnement est impliqué dans la pathologie ; ceci impose une parfaite connaissance de la variabilité génétique et non génétique de leurs divers composants et des phénotypes pertinents qui permettent d'évaluer la fonction de ces systèmes. Cette conception se distingue fortement des approches passées. La plupart des études publiées supposaient en effet que la relation génotype/maladie peut être décomposée en une série d'effets additifs et qu'il est donc justifié d'étudier indépendamment les implications de la variabilité de chaque gène candidat et même de chaque polymorphisme sur le phénotype. Cette représentation simplificatrice ne nous paraît plus défendable.

En conclusion, l'athérosclérose (comme toutes les maladies), ses facteurs de risque et ses complications sont influencés à la fois par des facteurs environnementaux et par des facteurs génétiques. Ces derniers ont fait l'objet de

nombreuses recherches au cours des 20 dernières années. Initialement, principalement centrées sur les gènes candidats, ces recherches visent à présent également à explorer l'ensemble du génome afin d'identifier des gènes inconnus ou dont l'implication dans la maladie est a priori insoupçonnée. Malgré la mise en évidence d'associations entre certains variants et la maladie, la conclusion que l'on peut tirer de ces travaux est que, hors d'un contexte familial ou phénotypique très particulier, aucun test génétique ne peut actuellement être préconisé pour le diagnostic ou la prédiction des cardiopathies ischémiques et des autres complications de l'athérosclérose, ou pour orienter la prescription des nombreux médicaments utilisés dans le traitement de ces maladies.

À la suite des progrès récents en génomique et du fait de la disponibilité de nouvelles technologies extraordinairement puissantes pour explorer la variabilité du génome, de nouvelles stratégies de recherche ont récemment été mises en place. Elles visent à tester un nombre considérable de marqueurs (plusieurs centaines de milliers) dans de vastes populations pour pouvoir identifier des effets faibles et des interactions de manière fiable. Les conséquences médicales de tels travaux sont difficiles à prévoir. La composante génétique de l'athérosclérose, de ses facteurs de risque et de ses complications fait intervenir un nombre important de facteurs génétiques à effet faible et il est évident que des tests génétiques pertinents ne peuvent être que multigéniques, prenant en considération lorsque c'est nécessaire plusieurs polymorphismes par gène. Si de tels tests pouvaient être conçus et justifiés à grande échelle, leur réalisation technique ne poserait pas de problèmes majeurs et ils ne seraient pas très onéreux. Leur interprétation par le médecin pourrait être problématique, mais une interprétation automatique par des algorithmes informatiques serait tout à fait concevable.

Cependant, c'est en termes d'utilité médicale que l'on doit considérer les tests génétiques et non en termes de faisabilité. C'est au niveau scientifique et dans la modélisation de la composante génétique des traits complexes qu'à notre avis se situe le problème principal. Comment les milliers d'informations générées par les nouvelles technologies seront traitées et interprétées pour aboutir à une décision médicale ? Comment ces tests seront-ils validés ? Est-ce que l'on ne va pas voir leur utilisation se développer principalement hors du champ de la médecine ? Ces questions concernant les nouveaux tests, il faut se les poser dès à présent, car les enjeux économiques sont importants, et l'on risque de voir leur usage se généraliser très rapidement, sans que l'on sache si leur utilisation dans le domaine des pathologies complexes est justifiée par un quelconque bénéfice médical.

BIBLIOGRAPHIE

ABIFADEL M, VARRET M, RABÈS J-P, ALLARD D, OUGUERRAM K, et coll. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet* 2003, **34** : 154-156

AUSTIN MA, HUTTER CM, ZIMMERN RL, HUMPHRIES SE. Genetic causes of monogenic heterozygous familial hypercholesterolemia: a HuGE prevalence review. *Am J Epidemiol* 2004, **160** : 407-420

BERGLUND L, RAMAKRISHNAN R. Lipoprotein(a): an elusive cardiovascular risk factor. *Arteriosclerosis, Thrombosis, And Vascular Biology* 2004, **24** : 2219-2226

BERTINA RM, KOELEMAN BP, KOSTER T, ROSENDAAL FR, et coll. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994, **369** : 64-67

BÉTARD C, KESSLING AM, ROY M, CHAMBERLAND A, LUSSIER-CACAN S, DAVIGNON J. Molecular genetic evidence for a founder effect in familial hypercholesterolemia among French Canadians. *Hum Genet* 1992, **88** : 529-536

BROECKEL U, HENGSTENBERG C, MAYER B, HOLMER S, MARTIN LJ, et coll. A comprehensive linkage analysis for myocardial infarction and its related risk factors. *Nat Genet* 2002, **30** : 210-214

CAMBIEN F. Coronary heart disease and polymorphisms in genes affecting lipid metabolism and inflammation. *Curr Atheroscler Rep* 2005, **7** : 188-195 (http://www.genecanvas.org)

CAMBIEN F, TIRET L. Atherosclerosis: from genetic polymorphisms to system genetics. *Cardiovasc Toxicol* 2005, **5** : 143-152

CAPRINI JA, GLASE CJ, ANDERSON CB, HATHAWAY K. Laboratory markers in the diagnosis of venous thromboembolism. *Circulation* 2004, **109** : 14-18

CASAS JP, BAUTISTA LE, HUMPHRIES SE, HINGORANI AD. Endothelial nitric oxide synthase genotype and ischemic heart disease: meta-analysis of 26 studies involving 23028 subjects. *Circulation* 2004, **109** : 1359-1365

CHIODINI BD, LEWIS CM. Meta-analysis of 4 coronary heart disease genome-wide linkage studies confirms a susceptibility locus on chromosome 3q. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003, **23** : 1863-1868

COHEN JC, KISS RS, PERTSEMLIDIS A, MARCEL YL, MCPHERSON R, HOBBS HH. Multiple rare alleles contribute to low plasma levels of HDL cholesterol. *Science* 2004, **305** : 869-872

CORBEX M, POIRIER O, FUMERON F, BETOULLE D, EVANS A, et coll. Extensive association analysis between the CETP gene and coronary heart disease phenotypes reveals several putative functional polymorphisms and gene-environment interaction. *Genetic Epidemiology* 2000, **19** : 64-80

DAY INM, ALHARBI KK, SMITH M, ALDAHMESH MA, CHEN XH, et coll. Paucimorphic Alleles versus Polymorphic Alleles and Rare Mutations in Disease Causation: Theory, Observation and Detection. *Current Genomics* 2004, **5** : 431-438

EVANS A, SALOMAA V, KULATHINAL S, ASPLUND K, CAMBIEN F, et coll. For the MORGAM Project: MORGAM (An International pooling of cardiovascular cohorts). *Int J Epidemiol* 2005, **34** : 21-27

FRANCKE S, MANRAJ M, LACQUEMANT C, LECOEUR C, LEPRÊTRE F, et coll. A genome-wide scan for coronary heart disease suggests in Indo-Mauritians a susceptibility locus on chromosome 16p13 and replicates linkage with the metabolic syndrome on 3q27. *Hum Mol Genet* 2001, **10** : 2751-2765

GOLDSTEIN JL, BROWN MS. The LDL receptor locus and the genetics of familial hypercholesterolemia. *Annu Rev Genet* 1979, **13** : 259-289

GÖRING HH, TERWILLIGER JD, BLANGERO J. Large upward bias in estimation of locus-specific effects from genomewide scans. *Am J Hum Genet* 2001, **69** : 1357-1369

GRETARSDOTTIR S, THORLEIFSSON G, REYNISDOTTIR S, MANOLESCU A, JONSDOTTIR S, et coll. The gene encoding phosphodiesterase 4D confers risk of ischemic stroke. *Nat Genet* 2003, **35** : 131-138

HALLMAN DM, BOERWINKLE E, SAHA N, SANDHOLZER C, MENZEL HJ, et coll. The apolipoprotein E polymorphism: a comparison of allele frequencies and effects in nine populations. *Am J Hum Genet* 1991, **49** : 338-349

HEATH KE, GUDNASON V, HUMPHRIES SE, SEED M. The type of mutation in the low density lipoprotein receptor gene influences the cholesterol-lowering response of the HMG-CoA reductase inhibitor simvastatin in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis* 1999, **143** : 41-54

HUMPHRIES SE, RIDKER PM, TALMUD PJ. Genetic testing for cardiovascular disease susceptibility: a useful clinical management tool or possible misinformation? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004, **24** : 628-636

IACOVIELLO L, BURZOTTA F, DI CASTELNUOVO A, ZITO F, MARCHIOLI R, DONATI MB. The 4G/5G polymorphism of PAI-1 promoter gene and the risk of myocardial infarction: a meta-analysis. *Thromb Haemost* 1998, **80** : 1029-1030

INNERARITY T, WEISGRABER K, ARNOLD K, MAHLEY R, KRAUSS R, et coll. Familial defective apolipoprotein B-100: low density lipoproteins with abnormal receptor binding. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987, **84** : 6919-6923

JUUL K, TYBJAERG-HANSEN A, STEFFENSEN R, KOFOED S, JENSEN G, NORDESTGAARD BG. Factor V Leiden: The Copenhagen City Heart Study and 2 meta-analyses. *Blood* 2002, **100** : 3-10

KNOBLAUCH H, BAUERFEIND A, TOLIAT MR, BECKER C, LUGANSKAJA T, et coll. Haplotypes and SNPs in 13 lipid-relevant genes explain most of the genetic

variance in high-density lipoprotein and low-density lipoprotein cholesterol. *Hum Mol Genet* 2004, **13** : 993-1004

LEITERSDORF E, WESTHUYZEN DR, VAN DER COETZEE GA, HOBBS HH. Two common low density lipoprotein receptor gene mutations cause familial hypercholesterolemia in Afrikaners. *J Clin Invest* 1989, **84** : 954-961

MAHLEY RW, RALL SC. Apolipoprotein E: far more than a lipid transport protein. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2000, **1** : 507-537

MARENBERG ME, RISCH N, BERKMAN LF, FLODERUS B, DE FAIRE U. Genetic susceptibility to death from coronary heart disease in a study of twins. *N Engl J Med* 1994, **330** : 1041-1046

MORABIA A, CAYANIS E, COSTANZA MC, ROSS BM, FLAHERTY MS, et coll. Association of extreme blood lipid profile phenotypic variation with 11 reverse cholesterol transport genes and 10 non-genetic cardiovascular disease risk factors. *Hum Mol Genet* 2003, **12** : 2733-2743

MYANT NB, FORBES SA, DAY IN, GALLAGHER J. Estimation of the age of the ancestral arginine3500-->glutamine mutation in human apoB-100. *Genomics* 1997, **45** : 78-87

OZAKI K, OHNISHI Y, IIDA A, SEKINE A, YAMADA R, et coll. Functional SNPs in the lymphotoxin-alpha gene that are associated with susceptibility to myocardial infarction. *Nat Genet* 2002, **32** : 650-654

PAJUKANTA P, ALLAYEE H, KRASS KL, KURAISHY A, SORO A, et coll. Combined analysis of genome scans of dutch and finnish families reveals a susceptibility locus for high-density lipoprotein cholesterol on chromosome 16q. *Am J Hum Genet* 2003, **72** : 903-917

PEARCE E, TREGOUET DA, SAMNEGARD A, MORGAN AR, COX C, et coll. Haplotype effect of the matrix Metalloproteinase-1 gene on risk of myocardial infarction. *Circ Res* 2005, **97** : 1070-1076

RAO DC, MORTON NE, GULBRANDSEN CL, RHOADS GG, KAGAN A, YEE S. Cultural and biological determinants of lipoprotein concentrations. *Ann Hum Genet* 1979, **42** : 467-477

RUST S, ROSIER M, FUNKE H, REAL J, AMOURA Z, et coll. Tangier disease is caused by mutations in the gene encoding ATP-binding cassette transporter 1. *Nat Genet* 1999, **22** : 352-355

SAMANI NJ, THOMPSON JR, O'TOOLE L, CHANNER K, WOODS KL. A meta-analysis of the association of the deletion allele of the angiotensin-converting enzyme gene with myocardial infarction. *Circulation* 1996, **94** : 708-712

SING CF, DAVIGNON J. Role of the apolipoprotein E polymorphism in determining normal plasma lipid and lipoprotein variation. *Am J Hum Genet* 1985, **37** : 268-285

TREGOUET DA, BARBAUX S, ESCOLANO S, TAHRI N, GOLMARD JL, et coll. Specific haplotypes of the P-selectin gene are associated with myocardial infarction. *Hum Mol Genet* 2002, **11** : 2015-2023

TUNSTALL-PEDOE H, KUULASMAA K, AMOUYEL P, ARVEILER D, RAJAKANGAS A-M, PAJAK A. For the WHO MONICA Project. Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA Project. Registration procedures, event rates and case fatality in 38 populations from 21 countries in 4 continents. *Circulation* 1994, **90** : 583-612

WALD DS, LAW M, MORRIS JK. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ* 2002, **325** : 1202

WANG Q, RAO S, SHEN GQ, LI L, MOLITERNO DJ, et coll. Premature myocardial infarction novel susceptibility locus on chromosome 1P34-36 identified by genome wide linkage analysis. *Am J Hum Genet* 2004, **74** : 262-271

WILSON PW, SCHAEFER EJ, LARSON MG, ORDOVAS JM. Apolipoprotein E alleles and risk of coronary disease. A meta-analysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996, **16** : 1250-1255

YAMADA Y, IZAWA H, ICHIHARA S, TAKATSU F, ISHIHARA H, et coll. Prediction of the risk of myocardial infarction from polymorphisms in candidate genes. *N Engl J Med* 2002, **347** :1916-1923

3

Prédisposition génétique au cancer

Après avoir été successivement une maladie des humeurs mélancoliques, puis de la cellule, le cancer est désormais considéré comme une maladie des gènes, la première étape concrète de cette évolution ayant été l'identification des oncogènes (Vogelstein et Kinzler, 1998). Le cancer avait d'abord été perçu comme une maladie de l'environnement, ce qui a permis d'incriminer et d'identifier des carcinogènes endogènes ou exogènes. Mais en retour, cela a contribué à masquer durant de nombreuses années, la part qui revenait à l'hérédité comme facteur de risque, bien que l'implication d'un facteur génétique dans la genèse des cancers ait été connue de longue date, le plus ancien cas recensé d'une histoire familiale de cancer du sein a été rapporté en 1757 (Eisinger et coll., 1998a).

À plus d'un titre, les cancers à composante héréditaire ont joué le rôle de modèles pour une meilleure compréhension des mécanismes moléculaires de la cancérogenèse héréditaire mais également sporadique (Knudson, 1971 ; Weinberg, 1989 ; Marshall, 1991 ; Weinberg, 1991 ; Knudson, 1993). Ainsi dans les années 1980, des programmes de recherche visant à localiser puis cloner des gènes de prédisposition aux cancers rares tels que le rétinoblastome (Sparkes et coll., 1983), la polypose colique familiale (Bodmer et coll., 1987) ou le cancer médullaire de la thyroïde (Mathew et coll., 1987) se sont développés. Une fois cette approche validée par l'utilisation en pratique clinique de ces connaissances pour identifier les sujets à haut risque de cancer dans les familles, d'abord de manière indirecte par analyse de liaison génétique ou *linkage* (basée sur la localisation du gène) (Sobol et coll., 1989) puis par la recherche de mutation constitutionnelle délétère une fois les gènes isolés (Yandell et coll., 1989), il était désormais possible de s'atteler aux gènes prédisposant aux tumeurs fréquentes.

On considère généralement que 5 à 10 % des cancers se développent dans un contexte de prédisposition héréditaire et des formes familiales ont été décrites pour la plupart des localisations (Sobol, 1993 ; Guimbaud, 2005 ; Stoppa-Lyonnet et Lenoir, 2005 ; Turnbull et Hodgson, 2005). La majorité des cancers se développent a priori en l'absence d'une contribution héréditaire

identifiable et sont appelés cas sporadiques. Devant ces proportions apparemment faibles, on peut se demander pourquoi, la génétique a pris une telle place en cancérologie. Au moins trois raisons peuvent être avancées. Tout d'abord les populations concernées sont importantes. À titre d'exemple, près de 30 000 nouveaux cas de cancers du sein sont diagnostiqués chaque année en France (près d'une femme sur dix en sera atteinte), en conséquence, près de 2 000 cas sont imputables à un facteur génétique majeur et se transmettent sur un mode autosomique dominant. Ensuite, l'histoire naturelle de ces tumeurs et la connaissance du facteur de risque impliqué autorisent une prise en charge spécifique (prévention et dépistage) des sujets à haut risque génétique de cancer. Avec l'identification des gènes de prédisposition, une prise en charge médicale différentielle basée sur les résultats des tests génétiques peut être proposée. Enfin, les outils de la génétique ont permis d'aller au cœur des mécanismes de la cancérogenèse et de démontrer qu'il existait des étapes communes au développement des cancers à composante génétique majeure et aux cas sporadiques, ce qui a été un moteur très puissant pour généraliser cette approche et l'investissement de capitaux industriels et la perspective du « gène médicament ». Le paradigme de cette évolution en a été le rétinoblastome (Goodrich et Lee, 1990), tumeur oculaire rare de l'enfant qui a conduit à l'identification du premier gène de prédisposition génétique au cancer (gène *Rb*) et ce faisant définit une nouvelle catégorie de gènes : les gènes suppresseurs ou anti-oncogènes, dont l'inactivation représente une étape clé de la cancérogenèse tant sporadique qu'héréditaire. La différence essentielle entre les deux types de tumeurs réside dans le lieu de la première mutation du gène *Rb* : mutation germinale en cas de prédisposition et mutation somatique dans les formes sporadiques.

Présentations cliniques

Un facteur héréditaire est le plus souvent soupçonné devant une agrégation familiale de cancers (plusieurs cas de cancers dans une même branche), le plus souvent d'apparition précoce, avec une multifocalité ou une bilatéralité des atteintes (ex. : cancer du sein bilatéral) ou l'existence de tumeurs primitives multiples chez un même sujet de manière synchrone ou successive sur une période plus ou moins grande (cancer du sein et de l'ovaire). Cette situation ne concerne en fait que les pathologies ayant un mode de transmission mendélien (dominant ou récessif). Il existe en outre, une fraction difficile à quantifier de sujets ayant seulement une susceptibilité génétique pouvant agir de concert avec l'environnement dans la genèse du cancer : à la différence du groupe précédent, on n'observe pas dans leur famille d'agrégation évidente de tumeurs. Par souci de clarté, la prédisposition génétique au cancer sera subdivisée en quatre groupes de situations.

Cancers rares et syndromes héréditaires se transmettant selon les lois de Mendel

Ces pathologies ont été les premières étudiées car une cause commune est le plus souvent à l'origine des agrégations familiales de ces pathologies peu fréquentes, et en l'occurrence un facteur génétique, ce qui n'est pas le cas du groupe suivant. Le cancer (ex. : rétinoblastome[7]) ou un stade précancéreux (ex. : polypose colique familiale), un ensemble tumoral (ex. : néoplasies endocriniennes multiples de type 1 ou 2) peuvent être au centre du tableau clinique, soit le problème tumoral peut compliquer une maladie héréditaire sous-jacente (neurofibromatose de Recklinghausen, maladie de Von Hippel Lindau, ataxie télangiectasie).

Agrégations familiales de tumeurs communes

Les atteintes peuvent être limitées à un seul site anatomique ou bien l'on peut trouver associées des tumeurs de localisations différentes chez un même sujet ou d'un membre à l'autre d'une famille. Il peut s'agir du syndrome du cancer du sein et de l'ovaire familial, du syndrome HNPCC (cancer du côlon non polyposique où l'on retrouve : cancers rectocoliques, cancer de l'endomètre, tumeurs des voies urinaires, tumeurs des voies biliaires et du grêle, essentiellement), syndrome de Li et Fraumeni (cancer du sein, sarcomes, hémopathies malignes, tumeurs cérébrales, corticosurrénalome, principalement).

Susceptibilité génétique au cancer en l'absence d'agrégation familiale évidente

Ici, il peut exister une composante héréditaire non perceptible par la généalogie qui interagit avec l'environnement dans la genèse du cancer. Ce serait le cas de certains cancers du poumon où interviendraient certains allèles des systèmes de détoxification des carcinogènes endogènes et exogènes (cytochrome p450). D'autres gènes peuvent non pas prédisposer au cancer, mais influencer l'histoire naturelle de la maladie en favorisant le phénomène métastatique par exemple, comme cela a été avancé pour certains allèles du gène codant pour le récepteur de la vitamine D dans les cancers du sein.

7. Database OMIM (*Online Mendelian Inheritance in Man*) : http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/ Rétinoblastome (OMIM 180200) ; polypose colique familiale (OMIM 175100) ; néoplasies endocriniennes multiples de type 1 ou 2 (OMIM 131100 et 171400) ; neurofibromatose de Recklinghausen (OMIM 162200) ; maladie de Von Hippel Lindau (OMIM 193300) ; ataxie télangiectasie (OMIM 208920) ; cancer du sein et de l'ovaire familial (114480) ; syndrome HNPCC (*Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer*) (OMIM 120435) ; syndrome de Li et Fraumeni (OMIM 151623)

Syndromes avec anomalies de structure ou de nombre de chromosomes

Ces situations sont rares. Ici, le cancer est une complication de la maladie (trisomie 21 et leucémie, syndrome de Klinefelter et cancer du sein) soit fait partie intégrante du tableau clinique (syndrome de WAGR et tumeur de Wilms). Ces situations ont joué un rôle important dans la localisation des premiers gènes de prédisposition au cancer (rétinoblastome, polypose colique familiale), en donnant une indication potentielle sur leur localisation : le tableau clinique observé résultant des remaniements chromosomiques observés.

Mécanismes de la cancérogenèse

À l'origine du cancer, une réalité biologique complexe s'est désormais imposée intégrant gènes et environnement à des degrés divers dans la genèse de cette maladie multifactorielle et multi-étapes.

Gènes et cancer

Pour simplifier, on pourrait considérer qu'il s'agit d'une « maladie de l'ADN » où des altérations germinales et/ou acquises perturbent le fonctionnement normal de certains gènes. La prolifération anarchique de cellules ayant une propension à l'envahissement locorégional et métastatique résulte de l'accumulation dans un ou plusieurs clones cellulaires d'événements génétiques dus à l'intervention de facteurs environnementaux ou à la machinerie cellulaire elle-même (mutations ponctuelles, réarrangements de grande taille, altérations complexes du génome) ou d'événements épigénétiques (méthylation de promoteurs). Au moins cinq catégories de gènes sont impliquées. Ils interviennent dans le contrôle de la division, de la différenciation cellulaire, de l'apoptose et de la réparation de l'ADN, le phénotype cancéreux résultant le plus souvent de l'action conjointe de plusieurs gènes, c'est le phénomène de coopération.

Proto-oncogènes et oncogènes

Physiologiquement, les proto-oncogènes ont une action stimulatrice sur la division cellulaire, mais leur expression est soumise à une régulation fine durant le cycle cellulaire. Ils sont susceptibles d'être activés en oncogènes lorsqu'ils subissent des altérations somatiques (mutation ponctuelle, translocation ou amplification) ou plus rarement constitutionnelles (les mutations constitutionnelles du gène *RET* prédisposent au cancer médullaire de la thyroïde qui est l'élément clinique central des néoplasies endocriniennes multiples de type 2).

Gènes suppresseurs de tumeurs ou anti-oncogènes

Ces gènes ont été identifiés grâce aux formes héréditaires de cancer. À l'état normal, les gènes suppresseurs se comportent comme des inhibiteurs de la division cellulaire. Leur mode de fonctionnement est récessif au niveau cellulaire : c'est-à-dire que, pour que le cancer apparaisse, les deux allèles d'un même anti-oncogène doivent être inactivés.

Gènes intervenant dans les systèmes de réparation de l'ADN

Il existe dans nos cellules, des systèmes permettant de réparer les altérations génétiques soit induites par les carcinogènes, soit survenant lors de la réplication normale de l'ADN. Lorsque ces systèmes sont défectueux, il en résulte une accumulation de mutations pouvant toucher l'ensemble du génome et notamment des gènes intervenant dans le contrôle de la prolifération cellulaire.

Gènes du métabolisme des carcinogènes endogènes et exogènes

Il existe une susceptibilité individuelle différente de la prédisposition génétique qui est liée à l'action de gènes majeurs comme nous l'avons vu dans les exemples précédents. Cette susceptibilité est sous la dépendance de polymorphismes génétiques (ou formes alléliques) de systèmes enzymatiques impliqués dans la réponse aux agents toxiques et aux mutagènes carcinogènes et non le résultat de mutations délétères.

Patrimoine génétique

Sans qu'il soit encore possible de déterminer les systèmes génétiques concernés, le patrimoine génétique d'une cellule, d'un individu, d'une famille ou d'une population intervient vraisemblablement dans le développement ou la résistance au cancer. Par exemple, certains cancers sont rares dans des groupes ethniques, tel le sarcome d'Ewing dans les populations africaines et afro-américaines, ce dernier point excluant une participation majeure de l'environnement.

Prédisposition génétique

Pour qu'il y ait prédisposition ou susceptibilité génétique au cancer, il suffit qu'une des étapes, c'est-à-dire une des altérations, se produise au niveau germinal et qu'elle ne soit pas incompatible avec la vie. Le cancer lui-même résultera alors de l'acquisition d'altérations supplémentaires successives dans un ou plusieurs clones cellulaires d'un tissu particulier. Plusieurs dizaines de gènes impliqués dans la prédisposition au cancer ont été isolés, notamment ceux dont les mutations prédisposent aux cancers les plus fréquents tels le cancer du sein, le cancer du côlon ou le mélanome malin. Ce modèle multi-étapes du cancer présenté dans les années 1970 par Knudson dans sa forme

la plus simple ne faisant intervenir que deux événements mutationnels a récemment été actualisé et développé par Kinzler et Vogelstein (1997). Ils généralisent ce système qui n'est plus limité à deux étapes et substituent à la fonction physiologique d'oncogène ou de gène suppresseur la notion générique de « *gatekeeper* » et de « *caretaker* ».

Prise en charge des sujets à haut risque de cancer

La prise en charge des sujets à haut risque de cancers est un enjeu de l'oncogénétique.

Critère de reconnaissance des formes de cancer se développant dans un contexte héréditaire

Un facteur héréditaire est le plus souvent reconnu sur l'existence de plusieurs cas de cancers dans une même branche familiale. Cependant, il ne s'agit pas d'un critère absolu. En effet, si l'on peut raisonnablement retenir une prédisposition génétique sur les seuls arguments généalogiques pour des tumeurs rares (rétinoblastome, cancer médullaire de la thyroïde), cela est plus délicat pour les tumeurs communes. En effet, il n'est pas rare de retrouver, liées à la seule incidence élevée en population générale, des agrégations familiales de cancers du sein ou rectocoliques sporadiques, chez des apparentés proches, sans qu'un gène majeur de susceptibilité soit impliqué. Pour affiner le diagnostic de prédisposition, on a alors recours à des paramètres individuels tels que l'âge précoce d'apparition, la bilatéralité des atteintes ou l'existence de tumeurs primitives multiples chez un même sujet (Eisinger et coll., 1998b ; Eisinger et coll., 1999 ; Frebourg et coll., 2001 ; Eccles, 2004 ; Eisinger et coll., 2004 ; Olschwang et coll., 2004). Tous ces éléments résultent du fait qu'un sujet prédisposé possède déjà de manière constitutionnelle une mutation (mutation germinale apportée par l'un au moins des parents en cas d'histoire familiale ou une mutation *de novo*) dans toutes ses cellules, ce qui lui confère l'état de prédisposition génétique. Le cancer n'apparaît qu'après accumulation de mutations supplémentaires dans un ou plusieurs clones cellulaires au sein du même organe (ex. : cancer du sein multifocal ou bilatéral) ou d'organes différents (ex. : cancer du sein et de l'ovaire). Ces éléments peuvent être modélisés et ainsi aider au diagnostic en donnant une traduction chiffrée du risque (probabilité qu'un gène de prédisposition ségrège dans la famille). En particulier, différents logiciels d'aide à la décision ont été conçus pour le cancer du sein, en tenant compte de plusieurs modèles de risque sous-jacent (BRCAPRO) (Berry et coll., 2002 ; Euhus et coll., 2002), ce travail reste encore à faire pour les cancers rectocoliques.

D'autres éléments individuels peuvent être utilisés tels que la recherche d'instabilité des microsatellites (traduisant des erreurs de la réplication) dans les tumeurs rectocoliques ou son équivalent immunohistochimique (extinction du signal) reflétant l'altération d'un gène de la réparation de l'ADN (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*) prédisposant aux syndromes HNPCC (Dietmaier et coll., 1997 ; Olschwang et coll., 2004). Des éléments morphologiques qui n'ont rien d'absolu peuvent également être considérés pour le cancer du sein, comme le phénotype médullaire (Eisinger et coll., 1998c) ou l'absence de récepteur aux œstrogènes et la faible différenciation des tumeurs (Lidereau et coll., 2000) fréquemment retrouvées pour les cancers liés au gène *BRCA1*[8], ou l'existence de cancer du sein chez l'homme qui oriente vers *BRCA2*. Ces éléments individuels sont d'une aide précieuse en cas d'histoire familiale mal documentée et/ou pour orienter vers tel ou tel gène à analyser.

Prise en charge médicale spécifique

Le cancer est une maladie pour laquelle il existe des stratégies thérapeutiques bien définies qui varient selon le type de cancer, la localisation, l'extension et l'âge. Si, à l'heure actuelle, la prise en compte de la nature héréditaire ou non de l'affection ne modifie pas de manière significative le traitement du cancer lui-même, l'identification d'une population à très haut risque permet de proposer des stratégies de dépistage spécifiques (prise en charge de la maladie à un stade précoce) voire de prévention (éviter que la maladie apparaisse avec, par exemple, la chirurgie prophylactique). Ces approches se distinguent nettement de ce qui est proposé en population générale car les formes se développant dans un contexte de prédisposition présentent des caractéristiques qui, sans être exclusives, leur sont propres (comme nous l'avons vu précédemment). Si l'on considère les formes familiales de cancer du sein et de l'ovaire liées aux gènes *BRCA1* et *BRCA2*, le risque d'une femme porteuse d'une mutation constitutionnelle délétère de développer un cancer du sein est de l'ordre de 45 % à 85 % avant 70 ans, comparé à 10 % dans la population générale, et le risque de développer un cancer de l'ovaire varie entre 10 % et 63 % alors qu'il n'est que de 1 % en population (Struewing et coll., 1997 ; Ford et coll., 1998 ; Thorlacius et coll., 1998 ; King et coll., 2003 ; Easton et coll., 2004). Il s'agit le plus souvent de tumeurs à prolifération rapide, indifférenciées et le risque de cancer controlatéral est très élevé, entre 2 et 6,5 % par an pour les cancers du sein. En conséquence, en France des recommandations ont été rédigées par des experts à la demande du ministère de la Santé (Eisinger et coll.,

8. Database OMIM (*Online Mendelian Inheritance in Man*) : http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/
BRCA1 (OMIM 113705) ; *BRCA2* (OMIM 600185)

2006 ; Olschwang et coll., 2006). L'imagerie (mammographie, IRM) est conseillée à partir de l'âge de 30 ans jusqu'à 70 ans, ainsi que la mastectomie prophylactique bilatérale de 35 à 65 ans et l'ovariectomie de 40 à 70 ans. Des recommandations ont été rédigées pour d'autres cancers (cancer du côlon) que ce soit en France (Olschwang et coll., 2006) ou dans d'autres pays (Burke et coll., 1997) afin de définir des standards partagés et homogénéiser les pratiques. Si une prise en charge des prédispositions héréditaires pour des tumeurs fréquentes comme le cancer du sein et du côlon peut être définie de manière claire avec un impact mesurable, à l'inverse il est des situations plus complexes. Ainsi, pour les tumeurs cutanées telles le mélanome[9], de nombreux systèmes géniques associés à l'exposition solaire peuvent concourir à un même phénotype : les gènes majeurs (transmission autosomique dominante), les gènes mineurs (susceptibilité) et le phototype. Dans ce contexte, la prise en charge sera moins influencée par le génotype que par le phototype (Chaudru et coll., 2004 ; Czajkowski et coll., 2004 ; Fisher et coll., 2005). Dans d'autres situations, comme dans le syndrome de Li-Fraumeni (Frebourg et coll., 2001), où le spectre tumoral attendu est très large, les âges de diagnostic pouvant aller de la classe d'âge pédiatrique à l'âge adulte, et en l'absence de moyens efficaces, il n'est pas possible de définir des stratégies simples, efficaces et opérationnelles de prévention et de dépistage.

Place des tests génétiques dans la prise en charge médicale des sujets à haut risque de cancer

Les arguments généalogiques et individuels permettent de retenir avec plus ou moins de certitude une prédisposition génétique, voire de la chiffrer et ainsi de proposer aux apparentés proches (en priorité aux apparentés de premier degré) d'un sujet atteint de cancer, une prise en charge médicale si elle existe. Mais dans cette démarche, la prise en charge est offerte indistinctement à ceux des apparentés qui ont hérité effectivement de la mutation constitutionnelle délétère et à ceux qui ont un risque standard (Eisinger et coll., 1998d). Les tests génétiques, en précisant les risques individuels (porteurs ou non-porteurs de la mutation ségrégeant dans la famille), permettent ainsi de proposer une prise en charge différentielle en fonction du génotype : suivi spécifique ou absence de modification des standards de prise en charge. Ce faisant et au-delà de l'aspect diagnostique (confirmation d'une prédisposition et des syndromes impliqués), ce qui est attendu par la mise en œuvre d'une stratégie médicale adaptée et précoce, c'est de modifier l'histoire naturelle de la maladie (Eisinger et Moatti, 2007).

9. Database OMIM (*Online Mendelian Inheritance in Man*) : http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/ Mélanome (OMIM 155600)

Organisation de l'oncogénétique en France

Les nouvelles connaissances sur les nombreux gènes prédisposant au cancer ont généré de manière concomitante des attentes concrètes de la part des patients et des médecins. Il devenait impératif de traduire ces avancées en termes diagnostiques, de prévention et dépistage et de favoriser la diffusion de leur application dans la pratique clinique. Dans les balbutiements de ce champ nouveau de la médecine prédictive en cancérologie, les laboratoires qui étaient appelés à réaliser les premiers tests génétiques étaient souvent ceux qui étaient impliqués dans les programmes de recherche. La structuration de ces laboratoires ainsi que les financements mobilisés pour cette activité étaient loin de permettre une activité régulière et le traitement de gros volumes, comme le font de nos jours les laboratoires de production. Progressivement, une organisation pluridisciplinaire *ad hoc* s'est mise en place, à partir du moment où les gènes prédisposant aux tumeurs les plus fréquentes ont été identifiés ou sur le point de l'être. La première consultation d'oncogénétique française a été officiellement créée en 1988[10], puis progressivement d'autres ont vu le jour, le plus souvent adossées à un laboratoire de recherche et se sont organisées dans un cadre fédératif national (Eisinger et coll., 1995). Des procédures réglementaires, des décrets et des appels d'offre ouvrant droit à des financements gagés sur l'activité ont complété et renforcé ce dispositif (Plan Cancer).

Groupe génétique et cancer

Un groupe national, le Groupe génétique et cancer (GGC) sous l'égide de la FNCLCC (Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer), fédère les activités d'oncogénétique tant cliniques que biologiques. Ce groupe, créé par le conseil scientifique de la FNCLCC en 1991, a un souci d'ouverture puisqu'il intègre, en plus des 20 Centres régionaux de lutte contre le cancer (CLCC), toute structure publique (CHU, CHG, laboratoires des EPST) ou privée (à but non lucratif ou lucratif) participant aux activités d'oncogénétique médicale et de recherche, et qu'il est en relation avec les sociétés savantes tant en cancérologie qu'en génétique. Les quatre missions fondamentales du Groupe génétique et cancer sont les suivantes : favoriser la mise en place des consultations d'oncogénétique (Eisinger et coll., 1998b) ; implémenter les tests génétiques en lien avec les consultations (Cypowyj et coll., 2003) ; participer à la définition des recommandations de prise en charge des sujets à haut risque de cancer ; informer les patients venant en consultation (Mancini et coll., 2006) ; développer des projets de recherche à vocation nationale.

10. Anonyme. Mise en fonctionnement d'une section d'oncologie génétique en novembre 1988. *Centres* 1989, **28** : 4

Consultations d'oncogénétique

En 2001, les consultations étaient ouvertes dans 55 lieux différents : 20 CLCC, 33 CHU-CHG et 2 structures privées. Depuis, d'autres projets sont en cours de développement. Ces consultations sont assurées par 60 médecins consultants (45 oncogénéticiens généralistes et 15 spécialisés dans certaines pathologies). Cette organisation permet un maillage assez serré, avec des consultations *intra muros* et des consultations dites avancées. On estime à près de 10 000 le nombre annuel de consultations réalisées en France en oncogénétique.

Les consultations sont réalisées par des médecins ayant en général une double formation en génétique et en cancérologie, car au-delà de l'aspect généalogique et la reconnaissance des modes de transmission, les aspects de prise en charge sont déterminants (soit à but diagnostique pour interpréter les données anamnestiques, soit pour le suivi) (Julian-Reynier et coll., 1999a et 2001). Elles ont lieu soit dans des centres hospitaliers, dans la majorité des cas dans des CHU, des Centre régionaux de lutte contre le cancer, des CHG, mais également des instituts privés à but non lucratif participant au service public et des cliniques privées et plus rarement dans des centres d'examens de santé ou des dispensaires. Un même médecin peut être attaché à plusieurs structures. Cette mobilité des médecins permet de faire bénéficier aux patients éloignés géographiquement, d'une spécialité habituellement réservée à des centres hospitalo-universitaires.

Plusieurs types de consultations sont réalisés (Julian-Reynier et coll., 1996a et b ; Eisinger et coll., 1998b ; Julian-Reynier et coll., 1998a et b ; Julian-Reynier et coll., 1999b ; Julian-Reynier et coll., 2000a et b ; Huiart et coll., 2002 ; Cypowyj et coll., 2003) :

- les consultations initiales (durant près de 50 minutes en moyenne), où l'on dresse principalement l'arbre généalogique, on évalue le risque de cancer, on propose une prise en charge médicale adaptée et l'on présente la possibilité de réaliser des tests génétiques ;
- les consultations de suivi (en général de courte durée) ou de prétest durant lesquelles on récapitule les éléments principaux de la prise en charge et les résultats théoriques attendus des tests génétiques ;
- enfin, les consultations d'information sur le statut biologique ou consultations portant sur les tests génétiques (de durée variable en fonction de l'assimilation des informations précédentes, des résultats et de la proposition ou non d'une chirurgie prophylactique).

Il faut souligner également que près de 50 % des patients vus en consultation sont indemnes de toute pathologie cancéreuse et sont demandeurs d'informations sur le risque génétique, le dépistage et la prévention. Pour la majorité des familles, une prédisposition génétique est retenue, car très souvent les patients sont adressés par un médecin ou un apparenté. Il faut

ajouter que, dans le cadre de la médecine prédictive (tests génétiques) ou dans le cadre d'une chirurgie prophylactique, une consultation avec un psycho-oncologue est recommandée. En plus de ces dispositifs et pour orienter la prise en charge des patients, des consultations pluridisciplinaires sont organisées mettant en contact des cancérologues, des spécialistes d'organe, de l'imagerie, des anatomopathologistes, des chirurgiens, des biologistes en plus des généticiens.

Concernant les laboratoires d'oncogénétique moléculaire (Hopwood et coll., 2003 ; Sevilla et coll., 2004), 25 laboratoires ayant un agrément pour la réalisation des analyses des caractéristiques génétiques des personnes étaient recensés entre 2001 et 2003, et assuraient plus de 9 000 tests génétiques annuels, tous gènes confondus. Les principaux gènes analysés sont impliqués dans les cancers suivants : cancers du sein et de l'ovaire (*BRCA1* et *BRCA2*), cancers du côlon et de l'endomètre, syndromes HNPCC (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*), polyposes coliques (*APC*, *SMAD4*, *STK11*, *PTEN*, *BMPR1A*, *MYH*), cancer de l'estomac (*CDH1*), néoplasies endocriniennes multiples et paragangliomes (*RET*, *MEN1*, *SDHD*, *SDHB*, *SDHC*), rétinoblastome (*Rb*), syndrome de Li-Fraumeni (*p53*), cancers du rein (*VHL*, *MET*), cancers cutanés et syndromes à composante dermatologique (*CDKN2A-p16*, *CDK4*, *PTEN*, *PATCH1*), tumeurs neurologiques (*NF2*).

En conclusion, si une mutation est identifiée au sein d'une famille, un suivi différentiel peut être proposé aux membres de la famille en fonction de leur risque. Ceux qui n'ont pas hérité de cette mutation seront rassurés et n'auront pas de suivi particulier car ils ont le même risque que la population générale. En revanche, les sujets porteurs de la mutation se verront proposer un suivi adapté à leur niveau de risque voire une chirurgie prophylactique. Un autre cas de figure est celui où aucune mutation n'est identifiée mais la famille présente néanmoins un risque. Cette situation est fréquente car les techniques d'analyse n'ont pas une sensibilité de 100 % (toutes les mutations existantes ne sont pas mises en évidence). On ne connaît pas la valeur délétère de toutes les variations de séquence identifiées (considérées ainsi comme des variants de signification inconnue) et on ne peut pas trancher de manière formelle. Cela peut également résulter de l'existence d'autres gènes de prédisposition non encore connus. On ne peut pas distinguer les porteurs de l'anomalie des non-porteurs. En conséquence, tous les apparentés proches d'un sujet ayant développé un cancer entrant dans le spectre d'expression tumorale du syndrome auront une prise en charge de type haut risque génétique.

BIBLIOGRAPHIE

BERRY DA, IVERSEN ES, GUDBJARTSSON DF, HILLER EH, GARBER JE, et coll. BRCAPRO validation, sensitivity of genetic testing of BRCA1/BRCA2, and prevalence of other breast cancer susceptibility genes. *J Clin Oncol* 2002, **20** : 2701-2712

BODMER WF, BAILEY CJ, BODMER J, BUSSEY HJ, ELLIS A, et coll. Localization of the gene for familial adenomatous polyposis on chromosome 5. *Nature* 1987, **328** : 614-616

BURKE W, PETERSEN G, LYNCH P, BOTKIN J, DALY M, et coll. Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer. I. Hereditary nonpolyposis colon cancer. Cancer Genetics Studies Consortium. *JAMA* 1997, **277** : 915-919

CHAUDRU V, CHOMPRET A, BRESSAC-DE PAILLERETS B, SPATZ A, AVRIL MF, DEMENAIS F. Influence of genes, nevi, and sun sensitivity on melanoma risk in a family sample unselected by family history and in melanoma-prone families. *J Natl Cancer Inst* 2004, **96** : 785-795

CYPOWYJ C, EISINGER F, MORIN M, MOGOUTOV A, SOBOL H, JULIAN-REYNIER C. Information-seeking behaviour and psycho-social interactions during the genetic testing process. *Community Genet* 2003, **6** : 224-234

CZAJKOWSKI R, PLACEK W, DREWA G, CZAJKOWSKA A, UCHANSKA G. FAMMM syndrome: pathogenesis and management. *Dermatol Surg* 2004, **30** : 291-296

DIETMAIER W, WALLINGER S, BOCKER T, KULLMANN F, FISHEL R, RUSCHOFF J. Diagnostic microsatellite instability: definition and correlation with mismatch repair protein expression. *Cancer Res* 1997, **57** : 4749-4756

EASTON DF, HOPPER JL, THOMAS DC, ANTONIOU A, PHAROAH PD, et coll. Breast cancer risks for BRCA1/2 carriers. *Science* 2004, **306** : 2187-2191

ECCLES DM. Hereditary cancer: guidelines in clinical practice. Breast and ovarian cancer genetics. *Ann Oncol* 2004, **15** : iv133-138

EISINGER F, MOATTI JP. LA DIFFUSION DES TESTS GÉNÉTIQUES. *Médecine/Sciences* 2007, **23** : 327-332

EISINGER F, THOUVENIN D, BIGNON YJ, CUISENIER J, FEINGOLD J, et coll. Réflexions sur l'organisation des consultations d'oncogénétique : première étape vers la publication de bonnes pratiques cliniques. *Bull Cancer* 1995, **82** : 865-878

EISINGER F, SOBOL H, SERIN D, WHORTON J. Hereditary breast cancer, circa 1750. *Lancet* 1998a, **351** : 1366

EISINGER F, ALBY N, BREMOND A, DAUPLAT J, ESPIÉ M, et coll. Recommendations for medical management of hereditary breast ovarian cancer: The French national Ad Hoc committee. *Ann Oncol* 1998b, **9** : 939-950

EISINGER F, JACQUEMIER J, CHARPIN C, STOPPA-LYONNET D, BRESSAC-DE PAILLERETS B, et coll. Mutations at BRCA1: the medullary breast carcinoma revisited. *Cancer Res* 1998c, **58** : 1588-1592

EISINGER F, ALBY N, BREMOND A, DAUPLAT J, ESPIÉ M, et coll. Expertise collective INSERM-FNCLCC : Recommandations portant sur la prise en charge des femmes ayant un risque d'origine génétique de développer un cancer du sein et/ou de l'ovaire. *An Endoc* 1998d, **59** : 470-484

EISINGER F, JULIAN-REYNIER C, CHABAL F, AURRAN Y, SOBOL H. Cancer genetic clinics: characteristics of 522 consultees attentding a South East of France center. *In* : Proceedings of the UICC Symposium Familial Cancer and Prevention - Molecular Epidemiology. UTSUNOMIYA J (ed). John Wiley & sons, New York, 1999 : 65-70

EISINGER F, BRESSAC B, CASTAIGNE D, COTTU PH, LANSAC J, et coll. Identification and management of hereditary predisposition to cancer of the breast and the ovary (update 2004). *Bull Cancer* 2004, **91** : 219-237

EISINGER F, BRESSAC B, CASTAIGNE D, COTTU PH, LANSAC J, et coll. Identification and management of hereditary breast-ovarian cancers (2004 update). *Pathol Biol (Paris)* 2006, **54** : 230-250

EUHUS DM, SMITH KC, ROBINSON L, STUCKY A, OLOPADE OI, et coll. Pretest prediction of BRCA1 or BRCA2 mutation by risk counselors and the computer model BRCAPRO. *J Natl Cancer Inst* 2002, **94** : 844-851

FISHER NM, SCHAFFER JV, BERWICK M, BOLOGNIA JL. Breslow depth of cutaneous melanoma: impact of factors related to surveillance of the skin, including prior skin biopsies and family history of melanoma. *J Am Acad Dermato*l 2005, **53** : 393-406

FORD D, EASTON D, STRATTON M, NAROD S, GOLDGAR D, et coll. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. *Am J Hum Genet* 1998, **62** : 679-689

FREBOURG T, ABEL A, BONAITI-PELLIE C, BRUGIERES L, BERTHET P, et coll. Li-Fraumeni syndrome: update, new data and guidelines for clinical management. *Bull Cancer* 2001, **88** : 581-587

GOODRICH DW, LEE WH. The molecular genetics of retinoblastoma. *Cancer Surv* 1990, **9** : 529-554

GUIMBAUD R. Indications and role of genetic counselling for cancer predisposition. *Gastroenterol Clin Biol* 2005, **29** : 711-714

HOPWOOD P, VAN ASPEREN CJ, BORREANI G, BOURRET P, DECRUYENAERE M, et coll. Cancer genetics service provision: a comparison of seven European centres. *Community Genet* 2003, **6** : 192-205

HUIART L, EISINGER F, STOPPA-LYONNET D, LASSET C, NOGUES C, et coll. Effect of genetic consultation on perception of a family risk of breast/ovarian cancer and determinants of inaccurate perception after consultation. *Journal of Clinical Epidemiology* 2002, **55** : 665-675

JULIAN-REYNIER C, EISINGER F, CHABAL F, AURRAN Y, NOGUES C, et coll. Cancer genetics clinics: target population and consultees' expectations. *Eur J Cancer* 1996a, **32A** : 398-403

JULIAN-REYNIER C, EISINGER F, VENNIN F, CHABAL F, AURRAN Y, et coll. Attitudes towards cancer predictive testing and transmission of information to the family. *J Med Genet* 1996b, **33** : 731-736

JULIAN-REYNIER C, EISINGER F, CHABAL F, AURRAN Y, BIGNON Y-J, et coll. Time elapsing from cancer diagnosis and anxiety in women attending cancer genetic clinics. *Oncol Reports* 1998a, **5** : 885-888

JULIAN-REYNIER C, EISINGER F, CHABAL F, AURRAN Y, BIGNON Y-J, et coll. Cancer genetic clinics: why do women who already have cancer attend? *Eur J Cancer* 1998b, **34** : 1549-1553

JULIAN-REYNIER C, EISINGER F, MOATTI J-P, SOBOL H. French physicians' knowledge about hereditary breast/ovarian cancer: the need for continuous vocational training in genetics. *Community Genet* 1999a, **2** : 165-172

JULIAN-REYNIER C, EISINGER F, CHABAL F, AURRAN Y, BIGNON Y-J, et coll. Cancer genetic consultation and anxiety in healthy consultees. *Psychology Health* 1999b, **14** : 379-390

JULIAN-REYNIER C, EISINGER F, CHABAL F, LASSET C, NOGUES C, et coll. Disclosure to the family of breast/ovarian cancer genetic testing test results: patients willingness and associated factors. *Am J Med Genet* 2000a, **94** : 13-18

JULIAN-REYNIER C, SOBOL H, SEVILLA C, NOGUES C, BOURRET P, FRENCH CANCER GENETIC NETWORK. Uptake of hereditary breast/ovarian cancer gnetic testing in French national sample of BRCA1 families. *Psycho-Oncol* 2000b, **9** : 504-510

JULIAN-REYNIER C, EISINGER F, MOATTI J-P, SOBOL H. Re: Randomized trial of a specialist genetic assessment service for familial breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001, **93** : 158-159

KING MC, MARKS JH, MANDELL JB. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. *Science* 2003, **302** : 643-646

KINZLER K, VOGELSTEIN B. Gatekeepers and Caretakers. *Nature* 1997, **386** : 761-763

KNUDSON AG. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1971, **68** : 820-823

KNUDSON AG. Antioncogenes and human cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993, **90** : 10914-10921

LIDEREAU R, EISINGER F, CHAMPÈME MH, NOGUÈS C, BIÈCHE I, et coll. Major improvement in the efficacy of BRCA1 mutation screening using morphoclinical features of breast cancer. *Cancer Res* 2000, **60** : 1206-1210

MANCINI J, NOGUES C, ADENIS C, BERTHET P, BONADONA V, et coll. Impact of an information booklet on satisfaction and decision-making about BRCA genetic testing. *Eur J Cancer* 2006, **42** : 871-881

MARSHALL J. Tumor suppressor genes. *Cell* 1991, **64** : 313-326

MATHEW CG, CHIN KS, EASTON DF, THORPE K, CARTER C, et coll. A linked genetic marker for multiple endocrine neoplasia type 2A on chromosome 10. *Nature* 1987, **328** : 527-528

OLSCHWANG S, BONAITI C, FEINGOLD J, FREBOURG T, GRANDJOUAN S, et coll. Identification and management of HNPCC syndrome (hereditary non polyposis

colon cancer), hereditary predisposition to colorectal and endometrial adenocarcinomas. *Bull Cancer* 2004, **91** : 303-315

OLSCHWANG S, BONAITI-PELLIE C, FEINGOLD J, FREBOURG T, GRANDJOUAN S, et coll. Identification and management of HNPCC syndrome (hereditary non polyposis colon cancer), hereditary predisposition to colorectal and endometrial adenocarcinomas. *Pathol Biol (Paris)* 2006, **54** : 215-229

SEVILLA C, BOURRET P, NOGUES C, MOATTI JP, SOBOL H, JULIAN-REYNIER C. The supply of breast/ovarian cancer genetic susceptibility tests in France. *Med Sci (Paris)* 2004, **20** : 788-792

SOBOL H. Hérédité et cancers. *Rev Prat* 1993, **43** : 480-486

SOBOL H, NAROD S, NAKAMURA Y, BONEU A, CALMETTES C, et coll. Screening for multiple endocrine neoplasia type 2a with DNA-polymorphism analysis. *N Engl J Med* 1989, **321** : 996-1001

SPARKES RS, MURPHREE AL, LINGUA RW, SPARKES MC, FIELD LL, et coll. Gene for hereditary retinoblastoma assigned to human chromosome 13 by linkage to esterase D. *Science* 1983, **219** : 971-973

STOPPA-LYONNET D, LENOIR G. Cancer genetic predisposition: current events and perspectives 2005. *Med Sci (Paris)* 2005, **21** : 962-968

STRUEWING J, HARTGE P, WACHOLDER S, BAKER S, BERLIN M, et coll. The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews. *N Engl J Med* 1997, **336** : 1401-1408

THORLACIUS S, STRUEWING J, HARTGE P, OLAFSDOTTIE G, SIGVALDASON H, et coll. Population-based study of risk of breast cancer in carriers of BRCA2 mutation. *Lancet* 1998, **352** : 1337-1339

TURNBULL C, HODGSON S. Genetic predisposition to cancer. *Clin Med* 2005, **5** : 491-498

VOGELSTEIN B, KINZLER K. The genetic basis of human cancer. VOGELSTEIN B, KINZLER K (eds). McGraw-Hill, New York, 1998

WEINBERG RA. Oncogenes, anti-oncogenes and the molecular bases of carcinogenesis. *Cancer Res* 1989, **43** : 3713-3721

WEINBERG RA. Tumor Suppressor Genes. *Science* 1991, **254** : 1138-1146

YANDELL DW, CAMPBELL TA, DAYTON SH, PETERSEN R, WALTON D, et coll. Oncogenic point mutations in the human retinoblastoma gene: their application to genetic counseling. *N Engl J Med* 1989, **321** : 1689-1695

4

Pharmacogénétique

La pharmacogénétique est apparue pour la première fois en 1953 avec la description du phénotype « acétyleur lent » de l'isoniazide, un antituberculeux. Ce phénotype a été rapidement associé à une augmentation de la neurotoxicité de cet antituberculeux couramment prescrit. Dans les années 1950 sont successivement décrits des syndromes particuliers que l'on rattache à des déficits constitutionnels en différentes protéines (glucose-6-phosphate déshydrogénase et anémie hémolytique aux dérivés de la quinine, apnées à la succinylcholine chez des patients déficients en cholinestérase).

Dans les années 1960, des médecins colligent des effets indésirables survenus chez leurs patients avec certains médicaments ; ces effets sont associés à des concentrations circulantes très élevées de ces médicaments. C'est en constatant l'élimination extrêmement lente de quelques médicaments par certains patients que l'on découvre les enzymes hépatiques responsables du métabolisme des médicaments (cytochromes P450 ou CYP). Les premiers cas décrits soulignent déjà à l'époque que ces phénotypes « métaboliseur lent » sont rattachés à des modifications d'ordre génétique car ils se transmettent selon un mode mendélien. Il faut attendre les années 1980 et les progrès de la biologie moléculaire pour l'identification des gènes codant les protéines du métabolisme. Les mutations responsables des phénotypes « métaboliseur lent » sont alors progressivement publiées.

C'est avec l'apparition des tests génétiques et le séquençage du génome humain, et au début des années 2000, puis 2003, que la pharmacogénétique a pris un nouvel essor dans le développement et le suivi des médicaments. Le développement considérable de la pharmacogénétique, attesté par un nombre croissant, voire exponentiel de publications qui y sont consacrées, depuis une vingtaine d'années, couvre aujourd'hui trois grands domaines. Ils sont tous impliqués dans la variabilité interindividuelle de la réponse aux médicaments. Ces trois domaines sont les suivants : les enzymes du métabolisme des médicaments, les transporteurs transmembranaires des médicaments et les récepteurs ou sites « cibles » des médicaments.

Concernant l'application des tests génétiques en pharmacogénétique, quatre questions peuvent être formulées :

- qu'est-ce que la pharmacogénétique ?

• dans quel(s) domaine(s) de santé la pharmacogénétique est-elle le plus largement utilisée ?
• quel est son impact possible sur la qualité des soins ?
• quelles perspectives de développement ?

La première question permettra de définir rapidement le champ d'application des tests génétiques, et de poursuivre plus précisément sur la deuxième question avec les points relevés dans la revue de littérature réalisée. Parallèlement, seront reprises les réflexions des groupes d'experts qui se sont récemment prononcés sur les tests pharmacogénétiques développés au laboratoire par les pharmacologues et toxicologues, et leurs applications « concrètes » en clinique. Nous reprendrons ensuite le point de vue récent exposé par l'un des experts de la *Food and Drugs Administration* (FDA) (Andersson et coll., 2005) qui souligne la nécessité d'étendre ces tests et notamment la nécessité d'une application de ces tests pharmacogénétiques appliqués au bon usage du médicament bien en amont du développement de ces médicaments (Roses, 2004).

Définition de la pharmacogénétique

La pharmacogénétique est l'étude de l'influence de la variabilité du génome dans la réponse aux médicaments. On la distingue aujourd'hui de la pharmacogénomique qui, d'un point de vue plus vaste, étudie non pas les modifications de séquence de notre génome mais le profil d'expression de nos gènes impliqués dans la susceptibilité aux maladies, et la réponse aux médicaments au niveau d'une cellule, d'un tissu, d'un individu ou d'une population (Meyer, 2000 ; Evans et McLeod, 2003).

Historiquement, la pharmacogénétique s'est focalisée sur des protéines intervenant dans l'absorption, le métabolisme (enzymes de phase I et II) et l'élimination de certains médicaments. En effet, c'est en mesurant les concentrations plasmatiques ou urinaires de certains médicaments que l'on a pu identifier des sujets dits « métaboliseur lent ». À cette époque, les techniques de biologie moléculaire n'étaient pas développées et le phénotypage se basait seulement sur les dosages des molécules mères et/ou des métabolites dans le sang ou les urines.

Il faut attendre les années 1960 et 1970 et l'identification progressive des principales enzymes du métabolisme ainsi que les cytochromes P450 pour caractériser les voies métaboliques défaillantes chez les patients métaboliseurs lents. L'identification des gènes et des polymorphismes génétiques responsables des phénotypes dits « métaboliseur lent » s'est ensuite rapidement faite avec les progrès de la biologie moléculaire. Finalement, c'est le séquençage du génome humain qui va permettre de développer de façon spectaculaire la pharmacogénétique et l'analyse des variants alléliques

impliquant soit un seul nucléotide, soit plusieurs situés dans différentes régions du gène (exons, introns ou promoteur). Par la suite, avec la découverte de millions de « *Single Nucleotide Polymorphisms* » (SNPs) couvrant l'ensemble de notre génome, la pharmacogénétique s'est étendue aux gènes représentant la cible des médicaments (récepteurs, canaux, enzymes...) ainsi qu'aux protéines assurant la transduction du signal (protéines G, kinases, phosphatases, cholinestérase...).

D'une façon générale, on peut observer qu'une grande partie des tests génétiques décrits dans la littérature et utilisés actuellement en pharmacogénétique visent à détecter des SNPs. Plus rarement, les tests génétiques utilisés en pharmacogénétique cherchent à détecter des délétions d'une base ou des insertions d'une ou plusieurs bases. Il est important de souligner que l'immense majorité de ces SNPs n'entraîne pas de modification fonctionnelle (soit le niveau d'expression du gène d'intérêt, soit la composition de la protéine demeurant inchangée, ou la modification de la séquence d'acide aminé n'entraîne pas de modification d'activité). Mais dans un faible nombre de cas, un ou plusieurs SNPs peuvent altérer le niveau d'expression de la protéine ou son activité. Cependant, ce n'est pas pour autant que le SNP dit « fonctionnel » aura une traduction clinique. Seule une faible minorité des polymorphismes fonctionnels a une réelle traduction clinique, et là encore la pertinence clinique en termes d'option thérapeutique n'est pas toujours évidente (Phillips et coll., 2001).

Dans le prolongement de ces définitions et de ces constats, on peut dire que l'enjeu de la discipline « pharmacogénétique » est d'établir la traduction fonctionnelle de l'ensemble des SNPs de notre génome et d'en définir les conséquences cliniques potentielles.

Pharmacogénétique et domaines d'application

Étant donné le nombre considérable d'articles et de revues sur la pharmacogénétique, il est impossible de faire une revue exhaustive des données sur les gènes dont les polymorphismes sont susceptibles d'avoir des conséquences cliniques dans différents domaines (Meyer, 2000 ; Becquemont, 2003 ; Evans et McLeod, 2003 ; Goldstein et coll., 2003 ; Eichelbaum et coll., 2006). Cependant, force est de constater qu'à ce jour les tests pharmacogénétiques sont peu développés dans la médecine de tous les jours.

Recommandations de la FDA

La FDA a été la première agence d'enregistrement à prendre position dès 2003, en exigeant et mentionnant explicitement dans les Résumés des

caractéristiques du produit (RCP) la réalisation de tests pharmacogénétiques avant l'introduction de certains médicaments « à risque » d'entraîner des effets indésirables graves voire mortels chez certains patients. Les tests faisant actuellement l'objet d'un *labelling* par la FDA concernent les enzymes du métabolisme des médicaments suivants : TPMT (6-mercaptopurine), UGT1A1 (irinotecan), CYP2C19 (voriconazole), CYP2C9 et VKORC1 (antivitamines K) (Andersson et coll., 2005) (tableau 4.I).

Tableau 4.I : Exemples d'informations mentionnées par la FDA concernant certains médicaments et les enzymes du métabolisme impliquées soumises à des polymorphismes génétiques

Médicaments (Date du *labelling*)	Enzyme	*Labelling* section	Enzyme impliquée et mention
6-mercaptopurine (juillet 2004)	TPMT	Précaution d'emploi	Risque d'effet indésirable majeur (neutropénie) à l'introduction du médicament chez les individus homozygotes mutés et déficients en TPMT (métaboliseur lent) (voir dosage et administration)
Voriconazole (avril 2004)	CYP2C19	Pharmacologie clinique	Métaboliseur lent (homozygotes mutés) : 15-20 % des asiatiques et 3-5 % des caucasiens Augmentation d'un facteur 4 des aires sous courbes par rapport aux métaboliseurs rapides et de 2 pour les hétérozygotes
Thioridazine (juillet 2003)	CYP2D6	Contre-indication	Métaboliseur lent : 7 % de la population (voir précaution d'emploi)
Atomoxetine (mars 2003)	CYP2D6	Interaction Test de laboratoire	Métaboliseur rapide : les médicaments inhibiteurs du CYP2D6 augmentent les concentrations plasmatiques d'atomoxetine de manière identique à celle observée chez les métaboliseurs lents
Irinotecan (2005)	UGT1A1	Pharmacologie clinique, précaution d'emploi, dosage et administration	Homozygotes UGT1A21*28 ont une exposition plus importante et un risque de neutropénie
Warfarine (anticoagulant) (2005)	CYP2C9 et VKORC1	Précaution d'emploi	Adaptation de posologie chez les sujets homozygotes mutés (métaboliseurs lents)

Suite à de nombreux débats au sein de cette agence, les experts ont pu souligner, au regard de la littérature disponible, toute la difficulté de démontrer l'intérêt d'un test pharmacogénétique. En effet, le niveau de preuve actuellement disponible en pharmacogénétique est assez faible. Aucun essai randomisé testant l'intérêt d'un choix thérapeutique basé sur un test génétique *versus* l'attitude standard, en prenant un des critères de jugement cliniquement pertinent n'est actuellement disponible à ce jour. La plupart des études sont rétrospectives ou de type cas-témoins, portent sur des effectifs parfois

insuffisants, ou sont des études d'association, avec des biais majeurs en ce qui concerne la reproductibilité des résultats. Il faut aussi souligner comme le remarquent récemment Gurwitz et coll. (2006), le manque d'informations pertinentes et de volonté des industriels, quant à la communication concernant des résultats des essais cliniques de nouveaux médicaments en développement, ayant fait l'objet d'étude de pharmacogénétique. Ces auteurs soulignent la nécessité de la création d'infrastructure réglementée et la création de bases de données disponibles sur Internet, ayant le même objectif que celle mise en place avec succès par le *National Institutes of Health* (NIH) et le *National Center for Biotechnology Information* (NCBI) ou d'autres bases plus orientées vers la pharmacologie qui comportent des intersections avec la génétique comme la base « *Drug-Interactions.com* », initialisée par David Flockhart (*Indiana University*, États-Unis), ou la base intitulée « *The Human CYP Allele Nomenclature* » initiée par Magnus Ingelman-Sundberg (*Karolinska Institute*, Suède).

L'objectif d'une telle base dédiée à la pharmacogénétique serait d'archiver les résultats d'études de pharmacogénétique industrielle ou institutionnelle renseignant plus précisément sur les phénotypes associés aux différents génotypes observés à travers plusieurs populations issues d'ethnies différentes, au même titre que les bases de données médicales mises à disposition « *on line* ». Il faut souligner une avancée positive dans cette direction puisqu'en 2004, une étape, certes petite mais significative, a été franchie avec la création de l'*International Committee of Medical Journal Editors* (ICMJE) et la mise en place d'un registre central international des essais cliniques en cours (De Angelis et coll., 2004).

Les seuls tests pharmacogénétiques actuellement « labellisés » reposent sur la survenue d'événements cliniques majeurs, à savoir des surdosages graves chez les patients porteurs à l'état hétérozygote ou homozygote d'un ou plusieurs variants alléliques (Phillips et coll., 2001 ; Andersson et coll., 2005 ; Sadee et Dai, 2005).

Excepté quelques tests que nous détaillerons ensuite, les tests pharmacogénétiques semblent peu, voire sous-employés à ce jour, pour différentes raisons. Premièrement, l'information apportée par les chercheurs en pharmacogénétique est la plupart du temps parcellaire. Deuxièmement, les critères usuels caractérisant les tests génétiques ne sont pas employés, soit par méconnaissance de la méthodologie des tests diagnostiques, soit par omission volontaire. Enfin troisièmement, l'idée reçue la plus fréquente est qu'un test génétique va permettre à coup sûr de faire le diagnostic de telle ou telle affection avec des valeurs prédictives positives (VPP) et négatives (VPN) de 100 % chacune. Cela revient à penser que la ou les mutations étudiées expliquent l'ensemble de la pathologie recherchée. En effet, cette notion est souvent mal exploitée et il faut bien avoir à l'esprit que ce n'est pas parce qu'un test pharmacogénétique est « positif » que le sujet va systématiquement manifester

des effets indésirables attendus du médicament (par exemple dans le cas d'un surdosage). De même, ce n'est pas parce que le test sera négatif que le sujet sera à 100 % certain de ne pas présenter d'effets indésirables.

On peut ainsi classer actuellement les tests pharmacogénétiques en deux catégories et répondre ainsi à la question d'une manière plus précise :
• les tests dont la VPP est proche de 100 % avec une VPN médiocre : dans ce cas, lorsque le sujet a un test « positif », on est à même de pouvoir prédire que l'événement indésirable (EI) attendu se produira. Cependant, le fait d'avoir un test négatif n'empêchera pas le patient de développer un EI, ce dernier pouvant avoir de multiples causes ;
• les tests dont la VPP et la VPN sont médiocres (< 80 %) : c'est le cas le plus fréquent pour les tests pharmacogénétiques. Ces tests estiment un risque tout en étant relativement peu informatifs à l'échelon individuel.

Cette dernière partie reprend donc les domaines de la santé où les tests pharmacogénétiques sont et devraient être plus généralement utilisés. Le choix des exemples exposés repose sur les critères de sélection mentionnés ci-dessus.

Neuropsychiatrie

Ce domaine a été un des premiers terrains de développement de la pharmacogénétique. Un nombre considérable de publications sont disponibles, mais soit leur intérêt clinique est faible, soit la reproductibilité des résultats publiés est insuffisante.

Le test génétique visant à identifier les différents variants du cytochrome P450, CYP2D6, métabolisant les antidépresseurs tricycliques et les neuroleptiques, est l'un des plus anciens ; il reste cependant peu utilisé au quotidien (Eichelbaum et coll., 1997 ; Vandel et coll., 1999). Sa réalisation chez des patients devant recevoir des neuroleptiques permet de prédire des dyskinésies tardives, des hypotensions. Son niveau de preuve reste incertain avec des VPP de l'ordre de 61 % et une VPN de 51 %, lui conférant une valeur de pertinence clinique faible.

En ce qui concerne la réalisation de ce test chez des patients prenant des antidépresseurs tricycliques, son objectif est de déceler des patients potentiellement « non répondeurs », mais le niveau de preuve reste incertain et sa pertinence clinique faible.

Domaine cardiovasculaire

Dans ce domaine, de nombreux polymorphismes génétiques ont été étudiés, sans application clinique pour l'instant en raison d'un niveau de preuve

insuffisant. Seuls deux gènes impliqués dans le domaine de la thrombose et du maniement des anticoagulants oraux (AVK) sont actuellement pertinents : le gène codant CYP2C9 qui métabolise les AVK (les métaboliseurs lents et intermédiaires représentent 0,7 et 14 % de la population occidentale) et le gène codant l'époxyde vitamine K réductase (VKORC1) qui recycle la vitamine K oxydée. Des études récentes ont montré la pertinence clinique importante de ces tests en évaluant et confirmant que ces 2 gènes expliquent près de 50 % de la variabilité interindividuelle de réponse aux AVK (Bodin et coll., 2005 ; Rieder et coll., 2005). Le niveau de preuve est considéré comme « fort » puisque la VPP est de 80 % et la VPN de 58 %.

Il est important de souligner que ces deux tests pharmacogénétiques ont fait l'objet d'un des derniers *labellings* de la FDA. La réalisation de ces tests pharmacogénétiques permet de prédire le risque hémorragique et d'optimiser la dose à l'état d'équilibre chez des patients devant recevoir des AVK.

Il est à noter qu'un autre gène impliqué dans le métabolisme des médicaments, celui codant le CYP2D6, peut avoir aussi des applications « cliniquement pertinentes » cette fois-ci dans le domaine cardiovasculaire puisqu'il a fait l'objet d'un des premiers *labellings* avec la thioridazine et l'atomoxetine, potentiellement toxiques chez des sujets métaboliseurs lents (Eichelbaum et coll., 1997). En effet, quelques bétabloquants ainsi que des anti-arythmiques encore commercialisés sont principalement métabolisés par le CYP2D6 et font l'objet de mention spéciale dans leur RCP, notamment concernant le risque de survenue d'événement indésirable chez les métaboliseurs lents (7 % de la population caucasienne).

Oncologie

Dans ce domaine, les gènes étudiés sont très nombreux. Malheureusement pour l'instant, les tests pertinents sont peu nombreux mais devraient être dans un futur proche le principal champ de développement de la pharmacogénétique. Les tests les plus « prometteurs » actuellement concernant la pharmacogénétique de la tumeur étudient les gènes *BCR-ABL* ou le récepteur membranaire de l'EGF (couplé à une tyrosine kinase).

Dans cette partie, nous mentionnerons deux tests impliqués dans le métabolisme de médicaments anticancéreux, qui sont assez couramment réalisés par certains cliniciens. Ces tests sont encore probablement insuffisamment prescrits du fait principalement d'une mauvaise information les concernant.

Le premier et plus ancien test est celui du génotypage de la thiopurine-méthyl-transférase (TPMT) impliquée dans l'élimination de l'azathiprine (Imurel®) et la 6-mercaptopurine utilisées dans les leucémies de l'enfant et la maladie de Crohn.

La réalisation du génotypage de la TPMT permet de prédire des neutropénies sévères voire mortelles (Pui et coll., 2002). Il existe de rares métaboliseurs lents (0,3 % de la population) et environ 10 % de métaboliseurs intermédiaires. Chez les patients métaboliseurs lents, on privilégiera un autre traitement où une diminution d'environ 90 % de la posologie sera nécessaire ainsi qu'une surveillance hématologique intensive (Andersson et coll., 2005). Ce test possède un niveau de preuve fort avec une VPP de 78 % et une VPN de 56 %. Sa pertinence clinique est jugée importante et actuellement bien connue des médecins.

Le deuxième test plus récent est celui du génotypage de l'*UGT1A1* (recherche du variant UGT1A1*28). Cette enzyme est responsable du métabolisme de l'irinotecan (Campto®), anticancéreux prescrit de manière non négligeable. Chez les patients déficients en UGT1A1, il y a accumulation et surdosage de l'un des métabolites actifs et toxiques de l'irinotecan avec un risque de développer une leucopénie sévère de 50 % (Andersson et coll., 2005). Ce génotypage n'est pas encore couramment réalisé en France, d'une part du fait de son niveau de preuve « incertain » avec une VPP de 50 % et une VPN de 95 %. Sa pertinence clinique est jugée « probable ».

Pour résumer, le génotypage de la TPMT est un des seuls tests pharmacogénétiques recommandé en France par les agences d'enregistrement alors qu'il fait l'objet d'un *labelling* déjà ancien aux États-Unis. Le génotypage de l'*UGT1A1* est le deuxième *labelling* existant en pharmacogénétique dans le domaine oncologique. Il est probable que d'autres *labellings* suivront dans ce domaine.

Immunologie

Des études de pharmacogénétique réalisées dans le domaine immunologique ont cherché à expliquer et prédire des événements indésirables graves, notamment des accidents immuno-allergiques rares mais souvent très graves voire mortels, associés à la prise de quelques médicaments. Ces accidents identifiés depuis longtemps sont le plus souvent des accidents cutanés à type de syndrome Stevens Johnson ou syndrome de Lyell. Les quelques études réalisées dans ce domaine ont permis cependant d'identifier des « patients à risque » possédant des groupes HLA particuliers.

L'un de ces variants, le HLA-B*5701+C4A*6, a été corrélé à de sévères cas d'hypersensibilité, avec fièvre, éruption cutanée, et troubles digestifs survenus chez des patients atteints de VIH traités par abacavir (Ziagen®) (inhibiteur de la transcriptase réverse du virus VIH-1) (Hetherington et coll., 2002). Le test génétique permet d'obtenir une information majeure, sachant que 4 % des malades traités ont présenté une sévère hypersensibilité et que l'arrêt du traitement fait régresser ces symptômes, mais qu'une réintroduction peut

être fatale (Symonds et coll., 2002). On sait maintenant que les patients porteurs de l'allèle HLA-B*5701 ont 11,4 fois plus de risques que les autres de développer ce type de réaction. Le niveau de preuve de ce génotypage est fort, avec une VPP de 100 % et une VPN de 98 %.

Les patients à risque présentent des groupes HLA particuliers maintenant bien identifiés mais qui diffèrent pour chaque médicament (carbamazépine et allopurinol). Leur pertinence clinique est sans conteste en général très importante, cependant du fait de l'extrême rareté de ces événements indésirables (plusieurs milliers de patients devraient être génotypés avant d'identifier le patient à risque) les autorités d'enregistrement (FDA et *European Medicines Agency* – EMAE) ont longuement débattu mais n'ont pas légiféré et n'ont pas à ce jour accorder de *labelling* pour ces génotypages.

Impact de la pharmacogénétique sur la qualité des soins

Bien que les sujets concernant la « médecine individualisée » (Roses, 2000 ; Eichelbaum et coll., 2005 ; Sadee et Dai, 2005) fassent l'objet de nombreux congrès et articles dans la littérature médicale ainsi que dans la presse grand public, avec parfois des titres accrocheurs tels que « à chaque patient le bon médicament et la bonne dose », l'introduction des tests pharmacogénétiques dans l'arsenal thérapeutique tarde à apparaître. Comme le soulignait Goldstein (2003) avec les tests pharmacogénétiques, on pensait accélérer le développement transversal des tests génétiques du laboratoire à la clinique. Mais en considérant la littérature et l'activité des laboratoires spécialisés en pharmacogénétique, les tests pharmacogénétiques en France, et en Europe, semblent être le plus souvent réalisés dans le cadre de protocoles de recherche ; malgré des résultats d'étude clinique montrant, pour un certain nombre d'entre eux, un intérêt majeur ou partiel en clinique, ces tests restent « cantonnés » à la pratique « hospitalière spécialisée » de quelques centres hospitalo-universitaires. Malgré les progrès considérables de ces dernières années et les « outils » de biologie moléculaire disponibles tels que les puces à ADN (*micro array* ou *chips*), le génotypage à « moyen » ou « haut débit », permettant des tests pharmacogénétiques sur un très grand nombre de gènes mais surtout des rendus de résultats extrêmement rapides en 24 h, leur utilisation reste malheureusement assez minoritaire à ce jour (Mancinelli et coll., 2000). La communauté médicale et les industriels tardent à mettre en pratique les tests pharmacogénétiques, lors du développement de leurs médicaments. On est en droit d'être surpris par l'immense décalage entre ce que les auteurs des meilleures revues médicales publient et l'absence de retour dans la pratique quotidienne.

Pour résumer, on dispose aujourd'hui de nombreux moyens d'analyser la variabilité interindividuelle environnementale et génétique de la réponse au

médicament pour chaque individu devant recevoir un médicament précis. Par ailleurs, comme il a déjà été souligné dans les différentes parties de cette expertise, les coûts de ces tests génétiques sont en considérable diminution. L'obstacle majeur qui apparaît maintenant vis-à-vis du développement de ces tests est commun aux autres tests, à savoir un manque d'information en amont fournissant des éléments sûrs au conseil génétique et les difficultés d'interprétations des résultats même par des cliniciens ou biologistes spécialistes en pharmacogénétique.

Les recommandations officielles émises par la FDA avec la publication de différents *labellings* vont sans aucun doute améliorer la prise en charge de certains patients en évitant des accidents graves voire mortels (tableau 4.I). Ces mentions légales dans les RCP de la FDA vont amener les agences et les cliniciens à modifier les textes et les pratiques comme c'est déjà le cas en France avec les médicaments métabolisés par la TPMT puisque les laboratoires réalisant les tests de génotypages voient croître leur activité d'année en année.

Cependant, il faut rester prudent car même si le développement des tests génétiques nous permet d'identifier très précocement des individus « métaboliseur lent ou rapide » ou « répondeur lent ou rapide », nous ne pouvons pas encore prévoir tous les événements indésirables des médicaments ni même le pourcentage exact de personnes qui répondront correctement à de telles thérapeutiques. Les études *in vitro* d'activité métabolique ne suffisent pas, et là encore des études *in vivo* chez des populations de patients d'origines ethniques différentes sont nécessaires (Evans et coll., 2001). Dans la même logique, des essais randomisés prospectifs de pharmacogénétique associant des critères de jugement liés à la pharmaco-économie sont nécessaires pour évaluer le bénéfice des tests pharmacogénétiques, comme par exemple la comparaison entre une adaptation de posologie en fonction du génotype ou en fonction de paramètres cliniques ou pharmacodynamiques (phénotype).

À ce jour, on ne peut que constater et déplorer que le développement de ces tests génétiques reste limité et semble curieusement modeste dans la pratique médicale quotidienne.

En conclusion, l'état actuel du développement clinique de la pharmacogénétique peut paraître assez décevant en regard des espoirs de certains cliniciens il y a une dizaine d'années et de la considérable importance des données de la littérature.

Il semble incontestable que l'évolution de la technologie va nous permettre de lever un certain nombre d'obstacles. Il est maintenant clairement admis que la technologie est là. Ainsi, nous pouvons déjà de plus en plus combiner différents polymorphismes génétiques de différents gènes cibles (transport,

métabolisme, récepteurs, enzyme cible, protéine impliquée dans la transduction du signal) afin d'améliorer les valeurs prédictives des tests. Du fait des progrès techniques, des puces à ADN permettant le génotypage de plusieurs milliers de polymorphismes seront prochainement disponibles à des coûts de plus en plus bas. Il est probable que ces génotypages étendus pourront être réalisés dès la naissance. Ces informations seront alors utilisées au cours de la vie, et on peut imaginer qu'en fonction du traitement nécessaire, des logiciels de prescription et/ou d'adaptation de posologie nous indiqueront que ce médicament est contre-indiqué chez ce patient ou qu'il faut réduire les posologies d'un certain facteur ou qu'il faut renforcer la surveillance biologique vis-à-vis de tel ou tel événement indésirable. Avant d'en arriver là, alors que la technologie est déjà dans nos laboratoires, il reste cependant à utiliser les « tests cliniquement pertinents » pour le bénéfice du patient. Les freins actuels tels que l'absence d'information des médecins sur l'intérêt des tests génétiques, sur la façon de prescrire ces tests, le faible développement de ces tests en routine dans les laboratoires et l'absence de remboursement de ces tests (hors nomenclature actuellement) peuvent être rapidement palliés si une volonté forte des agences ou organismes de réglementation dans le domaine de la santé s'affiche et s'applique rapidement.

Par ailleurs, il reste à définir dans les prochaines années quels sont les polymorphismes génétiques fonctionnels chez l'homme et identifier les futurs « tests pharmacogénétiques » cliniquement pertinents à rembourser et promouvoir. Ceci est l'objectif principal de la pharmacogénétique. Par ailleurs, il semble incontestable et nécessaire de légiférer sur une mise en commun « *on line* et publique » des résultats d'études de pharmacogénétique sur différentes populations réalisées au cours des phases de développement I et II, puis IV, afin d'augmenter et d'enrichir les informations cliniquement pertinentes déjà existantes.

Cela va nécessiter une plus grande collaboration entre les cliniciens, les pharmacogénéticiens et l'industrie pharmaceutique afin de mieux informer les prescripteurs mais aussi les patients. Ceci semble nécessaire sous peine de voir exploser des laboratoires proposant des milliers de tests pharmacogénétiques, comme c'est déjà le cas en Angleterre et dans d'autres pays européens ; ces tests sont inutilisables par le clinicien et non interprétables mais sont pourtant pratiqués à la demande des patients influencés par les médias et les industriels commercialisant ces tests.

BIBLIOGRAPHIE

ANDERSSON T, FLOCKHART DA, GOLDSTEIN DB, HUANG SM, KROETZ DL, et coll. Drug-metabolizing enzymes: evidence for clinical utility of pharmacogenomic tests. *Clin Pharmacol Ther* 2005, **78** : 559-581

BECQUEMONT L. Clinical relevance of pharmacogenetics. *Drug Metab Rev* 2003, **35** : 277-285

BODIN L, VERSTUYFT C, TREGOUET DA, ROBERT A, DUBERT L, et coll. Cytochrome P450 2C9 (CYP2C9) and vitamin K epoxide reductase (VKORC1) genotypes as determinants of acenocoumarol sensitivity. *Blood* 2005, **106** : 135-140

DE ANGELIS C, DRAZEN JM, FRIZELLE FA, HAUG C, HOEY J, et coll. Clinical trial registration: a statement from the International Committee of Medical Journal Editors. *N Engl J Med* 2004, **351** : 1250-1251

EICHELBAUM M, KROEMER HK, FROMM MF. Impact of P450 genetic polymorphism on the first-pass extraction of cardiovascular and neuroactive drugs. *Adv Drug Deliv Rev* 1997, **27** : 171-199

EICHELBAUM M, INGELMAN-SUNDBERG M, EVANS WE. Pharmacogenomics and individualized drug therapy. *Annu Rev Med* 2006, **57** : 119-137

EVANS WE, MCLEOD HL. Pharmacogenomics--drug disposition, drug targets, and side effects. *N Engl J Med* 2003, **348** : 538-549

EVANS DA, MCLEOD HL, PRITCHARD S, TARIQ M, MOBAREK A. Interethnic variability in human drug responses. *Drug Metab Dispos* 2001, **29** : 606-610

GOLDSTEIN DB. Pharmacogenetics in the laboratory and the clinic. *N Engl J Med* 2003, **348** : 553-556

GOLDSTEIN DB, TATE SK, SISODIYA SM. Pharmacogenetics goes genomic. *Nat Rev Genet* 2003, **4** : 937-947

GURWITZ D, LUNSHOF JE, ALTMAN RB. A call for the creation of personalized medicine databases. *Nat Rev Drug Discov* 2006, **5** : 23-26

HETHERINGTON S, HUGHES AR, MOSTELLER M, SHORTINO D, BAKER KL, et coll. Genetic variations in HLA-B region and hypersensitivity reactions to abacavir. *Lancet* 2002, **359** : 1121-1122

MANCINELLI L, CRONIN M, SADEE W. Pharmacogenomics: the promise of personalized medicine. *AAPS PharmSci* 2000, **2** : E4

MEYER UA. Pharmacogenetics and adverse drug reactions. *Lancet* 2000, **356** : 1667-1671

PHILLIPS KA, VEENSTRA DL, OREN E, LEE JK, SADEE W. Potential role of pharmacogenomics in reducing adverse drug reactions: a systematic review. *Jama* 2001, **286** : 2270-2279

PUI CH, RELLING MV, EVANS WE. Role of pharmacogenomics and pharmacodynamics in the treatment of acute lymphoblastic leukaemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 2002, **15** : 741-756

RIEDER MJ, REINER AP, GAGE BF, NICKERSON DA, EBY CS, et coll. Effect of VKORC1 haplotypes on transcriptional regulation and warfarin dose. *N Engl J Med* 2005, **352** : 2285-2293

ROSES AD. Pharmacogenetics and the practice of medicine. *Nature* 2000, **405** : 857-865

ROSES AD. Pharmacogenetics and drug development: the path to safer and more effective drugs. *Nat Rev Genet* 2004, **5** : 645-656

SADEE W, DAI Z. Pharmacogenetics/genomics and personalized medicine. *Hum Mol Genet* 2005, **14 2N Spe** : R207-214

SYMONDS W, CUTRELL A, EDWARDS M, STEEL H, SPREEN B, et coll. Hetherington: Risk factor analysis of hypersensitivity reactions to abacavir. *Clin Ther* 2002, **24** : 565-573

VANDEL P, HAFFEN E, VANDEL S, BONIN B, NEZELOF S, et coll. Drug extrapyramidal side effects. CYP2D6 genotypes and phenotypes. *Eur J Clin Pharmacol* 1999, **55** : 659-665

5

Évaluation économique des tests génétiques

Ce chapitre[11] aborde, en deux parties distinctes, l'évaluation économique du dépistage génétique et celle des interventions de pharmacogénétique.

Dépistage génétique

La mise en évidence d'une mutation génétique chez un individu permet de renforcer la surveillance ou de proposer des mesures de prévention (surveillance, chimio-prévention, chirurgie prophylactique). L'évaluation économique vise à comparer le coût du test et des mesures de prévention proposées aux individus porteurs de la mutation au coût de la prise en charge thérapeutique des patients lorsque la maladie devient symptomatique et doit être traitée. Les bénéfices de l'intervention en termes de survie (années de vie gagnées ou QALY[12]) sont aussi pris en compte dans une évaluation économique dite complète. L'évaluation économique permet aussi de déterminer les modalités optimales d'organisation du dépistage dès lors que son intérêt a été démontré.

Les critères d'évaluation d'un test génétique ont été définis par certains auteurs (Higashi et Veenstra, 2003 ; Flowers et Veenstra, 2004). Selon ces auteurs, un test génétique présente un intérêt et peut être pris en charge financièrement par la collectivité, si les conditions suivantes sont réunies :

• le polymorphisme recherché est fréquent dans la population, sa prévalence pouvant varier entre les groupes ethniques. La définition de la population-cible revêt une importance primordiale du point de vue économique ;

11. Le groupe d'experts tient à remercier Valérie Séror, chargée de recherche à l'Inserm (U379, Marseille), pour sa relecture critique du chapitre.

12. QALY : *Quality Adjusted Life Year* (gain d'années de vie ajustées par la qualité)

• le polymorphisme présente une forte pénétrance (association entre le phénotype et le génotype). La pénétrance équivaut à la valeur prédictive positive d'un test. La valeur prédictive positive dépend à la fois de la sensibilité du test et de la prévalence de la maladie ;
• le test génétique est sensible et spécifique (notons que les tests génétiques sont très souvent des tests quasi parfaits). La sensibilité et la spécificité de la procédure de test dépendent non seulement des qualités du test en soi mais aussi, et surtout, de la pénétrance du polymorphisme recherché ;
• le test est disponible à un coût raisonnable comparativement aux autres moyens existants (surveillance clinique, tests biologiques) ;
• la maladie est grave et peut être traitée ;
• la connaissance du résultat du test permet d'adapter la prise en charge du patient. Les effets attendus de cette prise en charge adaptée sont importants en termes de morbidité et/ou de mortalité.

Les tests qui ne satisfont pas aux critères ci-dessus ne présentent probablement aucune plus-value. Cependant, le respect de ces conditions minimales ne suffit pas à garantir l'intérêt économique d'un dépistage. L'objet des analyses coût/efficacité ou coût/bénéfice est de déterminer la valeur d'une innovation pour la collectivité. La comparaison du coût par année de vie gagnée ou par QALY à la propension à payer de la collectivité pour obtenir cette année de vie supplémentaire constitue une règle bien établie pour fonder les choix collectifs.

En matière de tests génétiques, il existe deux revues de la littérature économique publiées récemment. Griffith et coll. (2004) focalisent leur analyse sur le domaine du cancer et recensent 29 études, dont 12 évaluations économiques complètes prenant simultanément en compte les coûts et les bénéfices. Ils soulignent l'hétérogénéité des études publiées tant au regard de la méthodologie d'évaluation privilégiée (analyses coût/conséquences, coût/efficacité ou utilité, coût/bénéfice) qu'au regard des principaux paramètres retenus pour estimer la valeur de l'intervention (fréquence et pénétrance de la mutation, coût du test et du conseil génétique). Cette hétérogénéité rend bien évidemment la comparaison des études difficile, d'autant que leur qualité laisse parfois à désirer. Les critères d'efficacité varient d'une étude à l'autre : certaines études calculent le coût par mutation détectée, d'autres prennent en compte l'impact sur la survie, pondérée ou non par la qualité (QALY).

Peu d'études considèrent la valeur en soi de l'information produite par les tests (par exemple, en estimant la propension à payer des individus pour disposer du résultat du test (Chaliki et coll., 1995) ou en recourant à l'analyse conjointe). Les différentes études publiées montrent que le dépistage des mutations génétiques permet d'accroître la survie des personnes porteuses de

ces mutations. Au regard du *ratio* coût/efficacité, les tests génétiques ne se justifient qu'au sein de populations à risque clairement circonscrites, en fonction de l'histoire familiale (à partir d'un probant avec une mutation connue). Le dépistage en population générale ne se justifie pas d'un point de vue économique.

Rogowski (2006), quant à lui, adopte une perspective plus large, dépassant le seul domaine du cancer. Il identifie 21 évaluations économiques complètes (tableau 5.I). Les données économiques apparaissent parcellaires pour nombre de pathologies. Cependant, pour certaines d'entre elles, plusieurs études sont disponibles et leurs résultats peuvent être comparés. Il s'agit du cancer du sein et de l'ovaire (gènes *BRCA1/2*), de la polypose adénomateuse familiale (gène *APC*), du syndrome de Lynch (des gènes *MMR*), de l'hypercholestérolémie familiale, de l'hémochromatose. Rogowski (2006) résume les données disponibles de la manière suivante. La recherche des mutations liées à la polypose adénomateuse familiale dans les populations à risque est justifiée du point de vue économique, dans la mesure où les bénéfices excèdent les coûts. La recherche des mutations liées au syndrome de Lynch chez les patients présentant un cancer colorectal présente un *ratio* coût/efficacité acceptable (dont l'estimation doit cependant être précisée). En ce qui concerne l'hypercholestérolémie familiale, le dépistage génétique est dominé par le dépistage phénotypique. Nous présentons plus en détail quelques-unes de ces études ci-dessous dans la mesure où elles illustrent un certain nombre de points de discussion.

Cancer du sein et de l'ovaire

Les gènes *BRCA1* et *BRCA2* sont impliqués dans 95 % des formes familiales de cancer du sein et de l'ovaire et dans 65 % des formes familiales de cancer du sein seul. La méta-analyse d'Antoniou et coll. (2003) a estimé que, dans le cadre d'une prédisposition héréditaire, le risque cumulé à l'âge de 70 ans est de 65 % (IC 95 % [44–78]) pour *BRCA1* et de 45 % (IC 95 % [31–56]) pour *BRCA2* en ce qui concerne le cancer du sein, de 39 % (IC 95 % [22–51]) pour *BRCA1* et de 11 % (IC 95 % [4,1–18]) pour *BRCA2* en ce qui concerne le cancer de l'ovaire. Au sein de la population à risque, les études cliniques ont montré que le risque relatif est de 0,1 pour le cancer du sein après mammectomie prophylactique, de 0,6 pour le cancer du sein et de 0,04 pour le cancer des ovaires après annexectomie prophylactique et de 0,51 pour le cancer du sein après chimio-prévention par Tamoxifène® comparativement à l'absence d'intervention (surveillance).

Tableau 5.I : Synthèse des études économiques relatives aux tests de prédisposition génétique (d'après Rogowski, 2006)

Références	Approche	Mesures pour les porteurs de la mutation	Résultats	Commentaires
Cancer du sein et cancer de l'ovaire				
Balmana et coll., 2004	CE	Surveillance renforcée : auto-palpation mensuelle, examen clinique annuel des seins avec mammographie pour les porteurs de la mutation	4 294 €/LYG[a]	Qualité insuffisante des études, résultats instables
Tengs et Berry, 2000	CU	Annexectomie, mammectomie pour les porteurs de la mutation	34 000 $/QALY[b]	
Grann et coll., 1999	CE	Annexectomie, mammectomie pour les porteurs de la mutation	20 717 $/LYG[a]	
Polypose adénomateuse familiale				
Chikhaoui et coll., 2002	CM	Coloscopie ou sigmoïdoscopie pour les porteurs de la mutation et les parents au premier rang au statut inconnu	Coûts < Bénéfices	Évidences solides (stratégie dominante)
Bapat et coll., 1999	CM	Sigmoïdoscopie pour les porteurs de la mutation et les parents au premier rang au statut inconnu	Coûts < Bénéfices	
Cromwell et coll., 1998	CM	Sigmoïdoscopie pour les porteurs de la mutation et les parents au premier rang au statut inconnu	Coûts < Bénéfices	
Syndrome de Lynch (HNPCC)				
Kievit et coll., 2005	CE	Surveillance renforcée par coloscopie et polypectomie éventuelle pour les porteurs de la mutation	2 184 €/LYG[a]	Évidences solides (valeur du *ratio* CE à valider)
Ramsey et coll., 2003	CE	Colectomie prophylactique/surveillance renforcée par coloscopie pour les porteurs de la mutation	11 865 $/LYG[a]	
Ramsey et coll., 2001	CE	Colectomie prophylactique/surveillance renforcée pour les porteurs de la mutation	7 556 $/LYG[a]	
Hypercholestérolémie familiale				
Wonderling et coll., 2004	CE	Traitement par statines pour les porteurs de la mutation	8 800 $/LYG[a]	Évidences solides (le dépistage génétique est dominé par le dépistage phénotypique)
Marang-van de Mheen et coll., 2002	CE	Traitement par statines pour les porteurs de la mutation satisfaisant aux critères de traitement	25 500 $/LYG[a]	
Marks et coll., 2002	CE	Traitement par statines pour les porteurs de la mutation	Stratégie dominée	

Références	Approche	Mesures pour les porteurs de la mutation	Résultats	Commentaires
Hémochromatose héréditaire				
El-Serag et coll., 2000	CE	Phlébotomie, contrôle annuel de la ferritine sérique pour les porteurs de la mutation	508-3 665 $/LYG[a]	Résultats instables
Schöffski et coll., 2000	CE	Conseil, phlébotomie, contrôle annuel de la ferritine sérique pour les porteurs de la mutation	4 441 $/LYG	
Adams et Valberg, 1999	CU	Phlébotomie pour les porteurs de la mutation présentant un taux de fer élevé	Stratégie dominée	

[a] LYG : *Life-Year Gain* ; [b] QALY : *Quality Adjusted Life Year*
CE : coût/efficacité ; CM : coût/minimisation ; CU : coût/utilité

Selon les recommandations françaises, une surveillance mammaire doit être mise en place par un examen clinique des seins deux à trois fois par an à partir de l'âge de 20-25 ans associé à une mammographie (avec ou sans échographie) annuelle à partir de l'âge de 30 ans. Pour le cancer de l'ovaire, une échographie pelvienne annuelle peut être proposée à partir de l'âge de 35 ans mais l'efficacité de cette surveillance reste discutée. Pour les femmes porteuses d'une mutation *BRCA1/2*, une chirurgie prophylactique peut être proposée. Une annexectomie prophylactique à partir de 40 ans ou dès 35 ans peut aussi être proposée aux femmes dont le projet parental est abouti (Coupier et Pujol, 2005).

L'intérêt du dépistage génétique dépend de la définition de la population-cible. Au vu des études disponibles, le dépistage en population générale ne se justifie pas d'un point de vue économique. Au sein de populations à risque (histoire familiale, appartenance à certains groupes ethniques), le dépistage génétique présente un rapport coût/efficacité favorable. Selon Grann et coll. (1999), au sein de la population juive ashkénaze (prévalence des mutations égale à 2,5 %), le dépistage génétique permet d'améliorer la survie des femmes de 38 jours (IC 95 % [22-57]) pour la combinaison mammectomie + annexectomie, de 33 jours (IC 95 % [18-43]) pour la mammectomie seule, de 11 jours (IC 95 % [4-25]) pour l'annexectomie seule contre 6 jours (IC 95 % [3-8]) pour la surveillance clinique seule. Le rapport coût/efficacité des différentes stratégies s'établit à 20 717 $, 29 970 $, 72 780 $ et 134 273 $ par année de vie sauvée respectivement. Selon les auteurs, le dépistage génétique est donc coût-efficace si les femmes acceptent les mesures de chirurgie prophylactique. Pour Tengs et Berry (2000)[13], le coût par QALY avoisine 3 500-4 900 $ pour les femmes à haut risque (prévalence des mutations *BRCA1/2* oscillant entre 25 % et 50 %), se situe entre 15 000 $ et 34 000 $ pour les femmes à risque modéré (prévalence de la mutation entre 5 % et 10 %) mais grimpe à 1,6 million $ en population générale (prévalence *BRCA1* = 0,06 %, *BRCA2* = 0,02 %). Sanders et coll. (2005) évaluent l'intérêt du dépistage dans quatre populations distinctes : la population générale, la population juive ashkénaze, la population à risque (femmes ayant un apparenté au premier degré avec une femme ayant eu un cancer du sein ou de l'ovaire avant 40 ans), la population juive ashkénaze à risque (femmes juives ashkénazes ayant un apparenté au premier degré avec un cancer du sein ou de l'ovaire avant 35 ans). Selon les auteurs, le coût du dépistage en population générale apparaît prohibitif. Le dépistage dans la population à risque ou dans la population juive ashkénaze (prévalence de la mutation comprise entre 2,5 % et 4 %) présente un rapport coût/efficacité

13. http://www.tufts-nemc.org/cearegistry/index.html, le registre des études coût/efficacité créé par la *Harvard School of Public Health*

acceptable (inférieur à 100 000 $/QALY) à la condition que les mesures de chirurgie prophylactique soient bien acceptées par les femmes. Dans le cas contraire, le dépistage génétique n'apparaît pas coût-efficace. Le rapport coût/efficacité du dépistage génétique au sein de la population juive ashkénaze à risque reste toujours inférieur à 100 000 $/QALY. Plus récemment, à partir de l'expérience espagnole du conseil génétique chez les familles à risque de cancer du sein, Balmana et coll. (2004) estiment le coût par année de vie gagnée à 4 294 €.

Quelle mesure de prévention faut-il promouvoir chez les femmes porteuses de la mutation ? La réponse à cette question varie selon que l'on considère comme indicateur d'efficacité les gains de survie uniquement ou si l'on prend en compte les préférences des femmes. Grann et coll. (2002) estiment que la survie d'une femme de 30 ans porteuse de la mutation augmente de 1,8 an si une chimio-prévention par Tamoxifène® est mise en œuvre, de 2,6 ans si une annexectomie est pratiquée, de 4,6 ans si l'annexectomie est associée à une chimio-prévention, de 3,5 ans si une mammectomie est pratiquée et de 4,9 ans si les mesures de chirurgie prophylactique sont réalisées conjointement (Schrag et coll., 1997 ; Grann et coll., 1998 ; Grann et coll., 2000 ; Schrag et coll., 2000). Le bénéfice de la prévention diminue lorsque le test est réalisé plus tardivement. Le classement des stratégies de prévention est différent si l'on prend en compte les préférences des femmes. En effet, le gain d'années de vie ajustées par la qualité (QALY) est supérieur pour l'association Tamoxifène® + annexectomie que pour la mammectomie. Van Roosmalen et coll. (2002) parviennent à des résultats similaires. Ils comparent quatre stratégies de prévention combinant chirurgie prophylactique et surveillance. Au regard du nombre d'années de vie gagnées, la chirurgie prophylactique (mammectomie + annexectomie) domine les autres stratégies de prévention. Cependant, dès lors que les préférences des femmes sur les états de santé sont prises en considération, l'annexectomie occupe une place prépondérante parmi les stratégies de prévention des cancers gynécologiques. La question de l'acceptabilité de la chirurgie prophylactique par les femmes est centrale pour évaluer l'intérêt du dépistage génétique. L'observance n'est pas complète vis-à-vis de mesures aussi invasives. Avant de connaître le résultat du test, 19 % à 43 % des femmes déclarent envisager la mammectomie si elles sont porteuses de la mutation. Ce pourcentage varie entre 23 % à 50 % en ce qui concerne l'annexectomie (Kmet et coll., 2004). Parmi les femmes se sachant porteuses de la mutation *BRCA1/2*, 17 % envisagent la mammectomie, 33 % l'annexectomie (Lerman et coll., 1996).

Quelle technique faut-il utiliser pour rechercher les mutations génétiques ? Sevilla et coll. (2002 et 2003) montrent que le rapport coût/efficacité du dépistage génétique dépend de la technique utilisée pour mettre en évidence la mutation *BRCA1*. Le séquençage direct correspond au coût par mutation

dépistée le plus élevé (9 882,5 €). Il s'agit pourtant de la technique privilégiée par *Myriad Genetics*. L'utilisation d'autres techniques d'analyse de l'ADN (DHPLC, SSCP, DGGE, HA, FAMA, PTT) permet de réduire sensiblement le coût du dépistage. Selon les auteurs, cette situation illustre l'impact d'une protection excessive de la propriété intellectuelle sur le processus d'innovation.

Cancer colorectal héréditaire non polyposique ou syndrome de Lynch

Les altérations génétiques délétères des gènes *hMSH2* et *hMLH1* sont responsables du syndrome de Lynch (HNPCC) correspondant à environ 3 % des cancers colorectaux diagnostiqués chaque année en France. Le syndrome HNPCC est une prédisposition héréditaire au cancer qui se transmet de manière autosomique dominante. Les porteurs de ces mutations présentent un risque cumulé de cancer colorectal à 70 ans entre 70 et 80 % pour les hommes, entre 30 et 40 % pour les femmes. La reconnaissance clinique du syndrome HNPCC est difficile. Elle repose essentiellement sur la présence d'une agrégation familiale de cancers colorectaux. Les critères familiaux de reconnaissance correspondent aux trois critères d'Amsterdam : des critères de nombre (aux moins trois sujets atteints de cancers appartenant au spectre HNPCC tels que les cancers colorectaux, les cancers de l'endomètre, de l'intestin grêle, des voies urinaires), des critères de lien de parenté (unis 2 à 2 par un lien de parenté au premier degré sur deux générations) et un critère d'âge (un des cancers au moins s'étant révélé avant l'âge de 50 ans). En dehors de l'existence de critères familiaux, le principal critère est l'existence d'une instabilité microsatellitaire mise en évidence à partir de l'ADN extrait des cellules tumorales coliques. Pour éviter la survenue du cancer, les personnes à risque font l'objet d'une surveillance renforcée par coloscopie.

La recherche d'une mutation génétique chez les sujets atteints d'un cancer colorectal permet de tester leurs apparentés au premier degré et de mettre en place un suivi des sujets porteurs de la mutation, ce qui se traduit par une réduction significative de la mortalité par cancer colorectal dans les familles à risque (Jarvinen et coll., 2000). La mise en place de ce dispositif en France permettrait de réduire de 1 à 3 % la mortalité par cancer colorectal.

Reyes et coll. (2002) et Ramsey et coll. (2003) comparent différentes stratégies de dépistage de la mutation chez les cas incidents de cancer colorectal. Ces stratégies reposent sur l'association de critères cliniques fondés sur l'histoire familiale (critères d'Amsterdam ou critères issus de la conférence de Bethesda) et du test d'instabilité des microsatellites tumoraux. Les deux études sont de type coût/efficacité mais diffèrent quant au choix de l'indicateur d'efficacité retenu. Reyes et coll. (2002) considèrent quatre stratégies de dépistage : recherche de la mutation chez les personnes répondant strictement aux critères d'Amsterdam ; recherche de la mutation chez les

personnes ne répondant pas aux critères d'Amsterdam mais ayant des antécédents familiaux de cancers de type HNPCC et présentant une instabilité microsatellitaire ; recherche de la mutation chez les personnes répondant aux critères d'Amsterdam ou chez les personnes ne répondant pas aux critères d'Amsterdam mais ayant des antécédents familiaux de cancers appartenant au spectre HNPCC et présentant une instabilité microsatellitaire ; recherche de la mutation chez les personnes présentant une instabilité des microsatellites tumoraux. Dans cette étude, les auteurs retiennent comme critère d'efficacité le nombre de mutations dépistées. Ramsey et coll. (2003) se placent dans une perspective de plus long terme et retiennent le nombre d'années de vie gagnées comme critère d'efficacité. Ils considèrent quatre stratégies de dépistage (recherche de la mutation chez les personnes répondant aux critères de la conférence de Bethesda et présentant une instabilité des microsatellites tumoraux, recherche de la mutation chez les personnes présentant une instabilité microsatellitaire, recherche de la mutation chez toutes les personnes répondant aux critères de la conférence de Bethesda, recherche de la mutation chez tous les cas incidents de cancer colorectal). Ces deux études parviennent à une même conclusion. Les stratégies de dépistage qui associent les critères familiaux et le test d'instabilité des microsatellites tumoraux présentent un rapport coût/efficacité acceptable pour la collectivité (tableau 5.II).

Tableau 5.II : Évaluation coût/efficacité des stratégies de dépistage des mutations HNPCC (d'après Ramsey et coll., 2003)

	Histoire familiale + MSI[a]	MSI	Histoire familiale + MMR[b]	MMR
Probant seul	73 711 $	213 290 $	296 792 $	1 625 687 $
Probant + apparentés	11 865 $	35 617 $	49 702 $	267 548 $

[a] *MicroSatellite Instability* (phénotype des cellules tumorales) ; [b] Gène *MisMatch Repair*

Plus récemment, Kievit et coll. (2005) évaluent une nouvelle stratégie d'identification des cas de cancers HNPCC utilisant le test d'instabilité des microsatellites tumoraux. Cette stratégie suppose de réaliser le test non plus sur la base de l'histoire familiale (stratégie difficile à implémenter en pratique) mais de proposer le test aux personnes présentant un des critères cliniques suivant : cancer colorectal avant 50 ans, second cancer colorectal, cancer colorectal associé à un autre cancer de la sphère HNPCC, adénomes avant 40 ans. Cette stratégie de dépistage apparaît coût-efficace : elle permet de repérer 2,2 fois plus de cancers HNPCC à un coût raisonnable (3 801 € par année de vie gagnée, 2 184 € lorsqu'on prend en compte les apparentés au premier degré).

Polypose adénomateuse familiale

Les altérations délétères du gène *APC* sont responsables de la polypose adénomateuse familiale qui correspond à environ 5 % des cancers colorectaux diagnostiqués chaque année en France. La polypose adénomateuse familiale (FAP) est une maladie à transmission autosomique dominante. Sa fréquence avoisine 1 pour 10 000. Pour les porteurs de la mutation, le risque de développer un cancer colorectal approche l'unité vers 40 ans si aucune mesure prophylactique n'est prise. La reconnaissance clinique des formes classiques de polypose est assez simple, elle repose sur la réalisation d'une coloscopie permettant de trouver de très nombreux adénomes au niveau du côlon. Pour éviter la survenue du cancer, les personnes à risque font l'objet d'une surveillance régulière par coloscopie dès l'âge de 10-12 ans jusqu'à 50-60 ans (avec un rythme variable en fonction de l'âge : rapproché aux âges jeunes, plus espacé ensuite). Lorsque la polypose est diagnostiquée, une colectomie prophylactique est proposée.

Le test génétique permet aux personnes non porteuses de la mutation d'échapper à un suivi astreignant, non dénué d'effets indésirables. D'un point de vue économique, le test permet de réduire les coûts de la surveillance. Le test génétique présente une sensibilité comprise entre 75 et 85 % pour le cas index. Le test est parfait pour les apparentés de premier rang, une fois la mutation identifiée.

Comme la mise en évidence de la mutation ne modifie pas le protocole de suivi des personnes, les études économiques visent à simplement comparer le coût du dépistage clinique à celui du dépistage génétique. Il s'agit donc d'études de minimisation de coût, l'efficacité des stratégies concurrentes étant supposée égale. Toutes les études publiées concluent à la supériorité du dépistage génétique par rapport au dépistage clinique. Le premier coûte moins cher que le second (Cromwell et coll., 1998 aux États-Unis ; Bapat et coll., 1999 en Ontario ; Chikhaoui et coll., 2002 au Québec). Les études adoptent une perspective similaire, celle des organismes de protection sociale, et retiennent des hypothèses semblables quant à la valeur des paramètres (nombre moyen d'apparentés de premier rang égal à 5-6 ; sensibilité du test de 80 % pour le cas index, 100 % une fois la mutation identifiée ; horizon temporel d'une quarantaine d'années ; taux d'escompte compris entre 3 % et 5 % ; observance parfaite des personnes à risque vis-à-vis du dépistage).

Les analyses de sensibilité conduites par les auteurs montrent que leurs conclusions sont robustes. L'efficience du dépistage génétique dépend des paramètres suivants :

- le nombre d'apparentés de premier rang. Plus le nombre de personnes liées au cas index est important plus le dépistage génétique est intéressant. En effet, le coût de la recherche de la mutation chez le cas index est amorti sur un plus grand nombre ;

• la précocité du suivi des personnes à risque. Le dépistage génétique est d'autant plus intéressant que la surveillance des personnes à risque débute à un âge précoce. Au-delà d'un certain âge limite (variable selon le nombre d'apparentés de premier rang, oscillant entre 32 et 36 ans si on considère 5-6 personnes testées par cas index), le dépistage clinique demeure moins coûteux ;
• selon Cromwell et coll. (1998), le dépistage des personnes à risque sans recherche préalable de la mutation chez le cas index peut dominer la stratégie traditionnelle dès lors que la sensibilité du test s'améliore.

Hypercholestérolémie familiale

L'hypercholestérolémie familiale (HF) est une maladie héréditaire. Elle est transmise à la descendance comme un trait monogénique co-dominant. Neuf mutations dans le gène *R-LDL* sont responsables de plus de 90 % des cas d'HF. Les patients porteurs de deux allèles mutés identiques sont dits homozygotes (HMZ) et présentent un profil clinique grave. Les patients porteurs d'un seul allèle muté sont dits hétérozygotes (HTZ) et présentent un profil clinique intermédiaire par rapport aux HMZ mutés et aux sujets normaux. Dans les pays occidentaux, la prévalence est estimée à 1/500 pour les HTZ et de 1/1 000 000 pour les HMZ.

La conséquence clinique centrale de l'HF est l'hypercholestérolémie. L'accumulation de cholestérol au niveau des artères coronaires et périphériques (athérosclérose) peut mener à des conséquences graves, telles que l'angine de poitrine, l'infarctus du myocarde (IM) et l'accident cérébro-vasculaire. En l'absence de traitement, l'âge moyen pour l'apparition des cardiopathies ischémiques chez l'homme présentant cette anomalie génétique se situe autour de 40 ans tandis que, chez la femme, elles surviennent 10 à 15 ans plus tard. Pour un homme ayant une hypercholestérolémie familiale, le risque de subir un infarctus du myocarde est de 5 % avant 30 ans, 50 % à 50 ans et 85 % à 60 ans. Pour les femmes, les valeurs correspondantes sont de 1 %, 15 % et 50 %. De récentes études ont indiqué cependant que le traitement des personnes à haut risque avec des médicaments pouvait réduire d'un tiers le nombre des attaques cardiaques et de 40 % celui des décès associés.

Utilisant des données anglaises, Marks et coll. (2002) évaluent à partir d'une modélisation, quatre stratégies de dépistage de l'hypercholestérolémie familiale (voir aussi Marks et coll., 2000)[14] : le dépistage systématique en population générale, le dépistage opportuniste des personnes consultant leur

14. http://www.hta.nhsweb.nhs.uk/fullmono/mon429.pdf

médecin généraliste, le dépistage opportuniste des personnes admises à l'hôpital pour infarctus du myocarde précoce, le dépistage des apparentés au premier degré des personnes chez qui une hypercholestérolémie a été préalablement diagnostiquée (la mutation étant identifiée). En population générale et au sein des populations consultant leur médecin ou admise à l'hôpital, le dépistage débute par une mesure du taux de cholestérol dans le sang. Pour les personnes présentant un taux de cholestérol total supérieur à 7,5 mmol/l et un taux de LDL-cholestérol supérieur à 4,9 mmol/l, un test génétique est proposé afin de confirmer/infirmer le diagnostic d'hypercholestérolémie. Pour les personnes porteuses de la mutation, un traitement par statines est mis en route. Le gain d'espérance de vie est estimé à 7,0 années pour les hommes et à 9,1 années pour les femmes pour les personnes dépistées entre 16 et 24 ans. Le bénéfice du dépistage diminue avec l'âge du diagnostic.

Le dépistage sur signes cliniques en population générale (dès 16 ans) apparaît comme la stratégie la plus coût-efficace. Le coût par année de vie gagnée s'établit à 2 777 £ (taux d'actualisation des années de vie gagnées et des coûts : 1 % et 6 % respectivement). Le dépistage sur signes cliniques au sein des familles à risque présente un rapport coût/efficacité similaire (3 097 £). Le classement de ces deux stratégies s'inverse si les bénéfices et les coûts sont actualisés au même taux. Clairement, les stratégies utilisant le test génétique sont strictement dominées (tableau 5.III).

Tableau 5.III : Évaluation coût/efficacité des stratégies de dépistage de l'hypercholestérolémie familiale (d'après Marks et coll., 2002)

	Gain d'espérance de vie (années)	Coût/année de vie gagnée (£) selon les paramètres du modèle	
		1 % : LYG* 6 % : coûts	3 % : LYG* 3 % : coûts
Dépistage sur signes cliniques			
Universel (à partir de 16 ans)	5,2	2 777	7 244
Universel	3,5	13 029	21 289
Opportuniste (visite chez le généraliste)	3,7	11 310	18 578
Opportuniste (en cas d'hospitalisation)	0,8	9 281	15 738
Apparentés au premier degré	3,5	3 097	6 084
Dépistage génétique			
Universel (à partir de 16 ans)	5,2	14 842	33 882
Universel	3,5	78 060	120 841
Opportuniste (visite chez le généraliste)	3,7	70 009	108 578
Opportuniste (en cas d'hospitalisation)	0,8	21 106	32 833
Apparentés au premier degré	3,5	4 914	8 865

* LYG : *Life-Year Gain*

Marang-van de Mheen et coll. (2002) évaluent le programme de dépistage de l'hypercholestérolémie mis en œuvre aux Pays-Bas en 1994 au sein des familles à risque après identification de la mutation chez le sujet index. Le dépistage concerne les apparentés des premier et deuxième degrés âgés de plus de 16 ans. Les données de mortalité utilisées pour estimer les gains de survie proviennent de l'étude de Framingham (Anderson et coll., 1991). Le traitement par statines est supposé réduire de 21 % le taux de cholestérol total et augmenter de 5 % le taux de HDL-cholestérol. Les personnes sont traitées jusqu'à 85 ans. Sur la base de ces hypothèses, les auteurs estiment le coût par année de vie gagnée entre 25 500 € et 32 000 €, mais ni les coûts, ni les bénéfices ne sont actualisés. Selon les auteurs, le coût par année de vie gagnée excède le seuil fixé par les autorités néerlandaises (18 151 €). « *For now it seems best to treat screened individuals based on their cholesterol level* » (p. 1929). Wonderling et coll. (2004) reprennent cette évaluation. À partir des données du registre anglais des hypercholestérolémies familiales, ils estiment le gain en espérance de vie à 3,3 années pour un patient hétérozygote traité par statines entre 18 et 60 ans. Le coût par année de vie gagnée s'établit à 8 800 $ (valeur 2001, taux d'actualisation des bénéfices et des coûts : 4 %). Le dépistage apparaît donc coût-efficace. « *On the basis of the best available evidence, genetic screening of relatives of patient known to have heterozygous FH appears to be highly cost-effective in The Netherlands* » (p. 103). Les résultats sont robustes. Le coût du traitement par statines constitue le principal facteur de variabilité. Cette étude remet en cause la conclusion à laquelle parviennent les études conduites jusqu'alors. Selon les auteurs, trois facteurs expliquent cette divergence : le coût des médicaments est plus bas qu'attendu ; le nombre d'apparentés par cas index est plus élevé ; la sensibilité du dépistage phénotypique est moindre. Au vu de l'expérience hollandaise, le dépistage par dosage du cholestérol manquerait 18 % des patients atteints d'hypercholestérolémie.

Pharmacogénétique

Avec la pharmacogénétique, on cherche à identifier les personnes susceptibles de répondre favorablement à un traitement pharmacologique ou, à l'inverse, à repérer celles qui présentent une probabilité élevée de développer des complications sévères en cas de traitement. La pharmacogénétique permet d'ajuster au mieux en termes de rapport bénéfice/risque la prescription médicamenteuse aux caractéristiques de l'individu.

Selon certains auteurs, la pharmacogénétique amène à redéfinir les processus d'allocation des ressources. Ainsi, Bala et Zarkin (2004) reviennent sur la place de l'évaluation économique en matière d'allocation des ressources

dans le domaine de la santé. Selon les auteurs, puisque la réalisation d'un test génétique permet d'adapter la prise en charge thérapeutique aux caractéristiques de l'individu, il conviendrait de conduire les évaluations économiques non plus à un niveau collectif mais à un niveau individuel. Ce changement d'échelle serait de nature à améliorer les choix dans le domaine sanitaire. Cet argument nous apparaît peu fondé. Dans la perspective de la théorie du bien-être, le bénéfice associé à une intervention correspond toujours, en l'absence d'externalités, à la somme des bénéfices individuels. La Caze (2005) craint que le développement de la pharmacogénétique rende plus inéquitable les systèmes de santé dans la mesure où certaines personnes pourraient se voir refuser un traitement. La question est de savoir si le traitement apporterait un réel bénéfice à ces personnes.

Pour d'autres, si la pharmacogénétique permet de mieux comprendre l'étiologie des maladies et les mécanismes d'action des médicaments, elle ne révolutionne pas la médecine pour autant. L'information apportée est relative et probabiliste plutôt que de portée générale et certaine. Ainsi, son insertion dans les pratiques de soins prendra du temps d'autant qu'elle ne s'applique pas identiquement à toutes les maladies et à tous les traitements (Lindpaintner, 2003). Ce constat est partagé par Flowers et Veenstra (2004): « *The use of pharmacogenomics to individualise drug therapy offers the potential to improve drug effectiveness, reduce adverse drug reactions, and provide cost-effective care. However, pharmacogenomics has had little impact on clinical practice to date. Clearly there are substantial medical, social, ethical, and financial barriers to the successful implementation of pharmacogenomics* » (p. 482). Robertson et coll. (2002) identifient nombre de ces freins. Ils peuvent être de nature scientifique (notamment la compréhension des effets d'interaction gènes-environnement-comportements), tenir aux incitations placées sur les industriels (réduction attendue de la taille de la population-cible, logique de différentiation de produits), s'expliquer par la formation insuffisante des médecins en génétique, être liés à la crainte des patients de voir les résultats diffusés auprès de tiers (notamment des assureurs), tenir aux contraintes de financement des systèmes de santé.

Selon Danzon et Towse (2000 et 2002), le recours à la pharmacogénétique tend à diminuer la taille des populations auxquelles certains traitements peuvent être prescrits. Ces effets ont pour conséquence immédiate de réduire le retour sur investissements du développement de nouvelles molécules pour les industriels. À défaut de mesures d'accompagnement, il faut craindre, selon ces auteurs, un sous-investissement en génétique plutôt qu'un sur-investissement. Pour amener les industriels à investir suffisamment, les auteurs suggèrent que les autorités en charge des prix et du remboursement des biens et services de santé prennent en compte l'amélioration du service médical rendu et consentent à augmenter le prix des traitements. Les auteurs

évoquent aussi les dispositions de certains pays en matière de recherche sur les maladies orphelines (crédits d'impôt…).

Flowers et Veenstra (2004) listent les questions qu'il convient de se poser pour évaluer l'intérêt d'un test dans le domaine de la pharmacogénétique :
• quelle est la prévalence de la maladie dans la population ? Quelle est la fréquence du polymorphisme recherché ?
• la mise en évidence du polymorphisme permet-elle d'anticiper correctement la réponse au traitement (pénétrance) ?
• existe-t-il d'autres facteurs susceptibles d'influencer la réponse au traitement (facteurs liés au métabolisme ou à l'environnement) ?
• le test génétique est-il sensible et spécifique ? Quel est son coût ?
• quelle est l'histoire naturelle de la maladie avec et sans traitement ? Comment la connaissance du résultat du test génétique peut-elle contribuer à modifier cette histoire naturelle ?
• quelle est l'efficacité des procédures usuelles (hors pharmacogénétique) de surveillance de survenue d'événements indésirables graves ou de prédiction de l'efficacité du traitement ?
• quel est le spectre thérapeutique du médicament utilisé ?
• quelles sont les différentes alternatives de traitement ?

L'intérêt de la pharmacogénétique peut être difficile à mettre en évidence lorsque l'action d'un médicament fait intervenir plusieurs polymorphismes. Selon Flowers et Veenstra (2004), la pharmacogénétique est utile pour les médicaments à spectre étroit, caractérisés par une forte variabilité dans la réponse individuelle (en termes d'efficacité ou de survenue d'effets secondaires), et lorsque les méthodes traditionnelles de suivi ne permettent pas d'anticiper la survenue d'effets indésirables sérieux.

Veenstra et coll. (2000)[15] identifient les domaines dans lesquels, au regard des critères énoncés ci-dessus, les interventions de pharmacogénétique pourraient a priori être intéressantes d'un point de vue économique (tableau 5.IV). Pour ces auteurs, l'oncologie est un domaine de prédilection compte tenu de la toxicité des traitements et de la sévérité de l'atteinte. Dans le domaine des pathologies chroniques, telles que le diabète, l'hypertension ou l'hypercholestérolémie, il s'agit de comparer la valeur informative du test génétique avec celle des marqueurs biologiques actuellement disponibles pour suivre l'évolution de la maladie et l'efficacité des traitements (par exemple, la mesure de la pression artérielle). Pour l'asthme, la maladie d'Alzheimer ou la dépression, la pharmacogénétique peut s'avérer utile dans la mesure où l'ajustement des traitements est souvent difficile et prend du temps.

15. http://www.pharmsci.org

Tableau 5.IV : Exemples d'interventions de pharmacogénétique pouvant a priori apparaître comme coût-efficaces (d'après Veenstra et coll., 2000)

Domaine	Pathologie	Médicament
Oncologie	Cancer du sein	Herceptine
	Polypose adénomateuse familiale	Anti-COX-2
	Tous cancers	6-mercaptopurine (6MP)
Maladies infectieuses	Hépatite C	Interféron/Rivabirine
	VIH	Inhibiteurs de la protéase
Maladies du système respiratoire	Asthme	Antagoniste du récepteur b2-adrénergique
Maladies cardiovasculaires	Hyperlipidémie	Statines
Santé mentale	Maladie d'Alzheimer	Tacrine
	Dépression	Inhibiteurs spécifiques du recaptage de la sérotonine (SSRI)

Phillips et Von Bebber (2004) recensent 11 analyses coût/efficacité complètes de qualité satisfaisante dans la littérature. Les pathologies les plus fréquemment étudiées sont (par ordre décroissant de fréquence) : la thrombose veineuse en lien avec la prescription d'anticoagulants (anomalie du facteur V Leiden), le cancer (cancer du sein : gène *HER2/neu*) et les infections virales (génotypage des virus de l'hépatite C et VIH). Les mutations étudiées sont plus souvent innées qu'acquises (d'origine tumorale ou virale). Le rapport coût/efficacité des interventions de pharmacogénétique est favorable dans la plupart des études. Sur 11 études publiées, 7 études présentent un *ratio* coût/efficacité inférieur à 50 000 $ par QALY. Cette revue de littérature illustre le fait que les évaluations économiques demeurent rares dans le domaine de la pharmacogénétique. Il est donc important de promouvoir et de développer ce type d'analyse en France.

En conclusion, les évaluations économiques des tests génétiques sont encore peu nombreuses et ne concernent que quelques pathologies. Les informations disponibles restent parcellaires. Il existe probablement un biais de publication important. Les interventions faisant l'objet d'une publication sont probablement celles montrant le « meilleur » rapport coût/efficacité. La comparaison des études publiées est délicate. La plupart des études correspondent à des modélisations (notamment parce que les critères d'efficacité retenus sont des critères finaux : survie ou QALY). Ces modèles reposent sur des hypothèses différentes, pas nécessairement bien justifiées ou explicitées. Les paramètres peuvent varier d'une étude à l'autre, comme par exemple, le choix du taux d'actualisation des coûts et des bénéfices. Il existe peu, voire très peu, d'études françaises. Les conclusions d'une évaluation économique conduite dans un système de santé particulier sont-elles transposables dans

un autre contexte ? La réponse apportée à cette question par les économistes de la santé est généralement négative tant les systèmes de santé sont différents et les coûts variables.

BIBLIOGRAPHIE

ADAMS PC, VALBERG LS. Screening blood donors for hereditary hemochromatosis: Decision analysis model comparing genotyping to phenotyping. *Am J Gastroenterol* 1999, **94** : 1593-1600

ANDERSON KM, ODELL PM, WILSON PW, KANNEL VB. Cardiovascular risk profiles. *Am Heart J* 1991, **121** : 293-298

ANTONIOU A, PHAROAH PD, NAROD S, RISCH HA, EYFJORD JE, HOPPER JL, et coll. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet* 2003, **72** : 1117-1130

BALA MV, ZARKIN GA. Pharmacogenomics and the Evolution of HealthCare. Is it Time for Cost-Effectiveness Analysis at the Individual Level ? *Pharmacoeconomics* 2004, **22** : 495-498

BALMANA J, SANZ J, BONFILL X, CASADO A, RUE M, GICH I, et coll. Genetic counseling program in familial breast cancer: analysis of its effectiveness, cost and cost-effectiveness ratio. *Int J Cancer* 2004, **112** : 647-652

BAPAT B, NOORANI H, COHEN Z, BERK T, MITRI A, GALLIE B, et coll. Cost comparison of predictive genetic testing versus conventional clinical screening for familial adenomatous polyposis. *Gut* 1999, **44** : 698-703

CHALIKI H, LOADER S, LEVENKRON JC, LOGAN-YOUNG W, HALL WJ, ROWLEY PT. Women's receptivity to testing a genetic susceptibility to breast cancer. *Am J Public Health* 1995, **85** : 1133-1135

CHIKHAOUI Y, GÉLINAS H, JOSEPH L, LANCE JM. Cost-minimization analysis of genetic testing versus clinical screening of at-risk relatives for familial adenomatous polyposis. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 2002, **18** : 67-80

COUPIER I, PUJOL P. Prédispositions héréditaires aux cancers gynécologiques. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 2005, **33** : 851-856

CROMWELL DM, MOORE RD, BRENSINGER JD, PETERSEN GM, BASS EB, GIARDIELLO FM. Cost analysis of alternative approaches to colorectal screening in familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology* 1998, **114** : 893-901

DANZON P, TOWSE A. The genetic revolution: is the real risk under-investment rather than bankrupt health care systems ? *J Heath Serv Res Policy* 2000, **5** : 253-255

DANZON P, TOWSE A. The economics of gene therapy and of pharmacogenetics. *Value in Health* 2002, **5** : 5-13

EL-SERAG HB, INADOMI JM, KOWDLEY KV. Screening for hereditary hemochromatosis in siblings and children of affected patients. A cost-effectiveness analysis, *Ann Intern Med* 2000, **132** : 261-269

FLOWERS CR, VEENSTRA D. The role of cost-effectiveness analysis in the era of pharmacogenomics. *Pharmacoeconomics* 2004, **22** : 481-493

GRANN VR, PANAGEAS KS, WHANG W, ANTMAN KH, NEUGUT AI. Decision analysis of prophylactic mastectomy and oophorectomy in BRCA1-positive or BRCA2-positive patients. *J Clin Oncol* 1998, **16** : 979-985

GRANN VR, WHANG W, JACOBSON JS, HEITJAN DF, ANTMAN KH, NEUGUT AI. Benefits and costs of screening ashkenazi jewish women for BRCA1 and BRCA2. *J Clin Oncol* 1999, **17** : 494-500

GRANN VR, JACOBSON JS, WHANG W, HERSHMAN D, HEITJAN DF, et coll. Prevention with tamoxifen or other hormones versus prophylactic surgery in BRCA1/2-positive women: a decision analysis. *Cancer J Sci Am* 2000, **6** : 13-20

GRANN VR, JACOBSON JS, WHANG W, HERSHMAN D, HEITJAN DF, NEUGUT AI. Effects of prevention strategies on survival and quality adjusted survival of women with BRCA1/2 mutations: an updated decision analysis. *J Clin Oncol* 2002, **20** : 2520-2529

GRIFFITH GL, EDWARDS RT, GRAY J. Cancer genetics services: a systematic review of the economic evidence and issues. *British Journal of Cancer* 2004, **90** : 1697-1703

HIGASHI MK, VEENSTRA DL. Managed care in the genomics era: assessing the cost-effectiveness of genetic tests. *The American Journal of Managed Care* 2003, **9** : 493-500

JARVINEN HJ, AARNIO M, MUSTONEN H, AKTAN-COLLAN K, AALTONEN LA, et coll. Controlled 15-years trial on screening for colorectal cancer in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology* 2000, **118** : 829-834

KIEVIT W, DE BRUIN JH, ADANG EM, SEVERENS JL, KLEIBEUKER JH, et coll. Cost effectiveness of a new strategy to identify HNPCC patients. *Gut* 2005, **54** : 97-102

KMET L, LEE RC, COOK LS, LORENZETTI D, GODLOVITCH G, EINSIEDEL E. Systematic review of the social, ethical, and legal dimensions of genetic cancer risk assessment technologies. Faculty of Medicine, University of Calgary, March, 2004 : 85 p

LA CAZE A. Does pharmacogenomics provide an ethical challenge to the utilisation of cost-effectiveness analysis by public health systems ? *Pharmacoeconomics* 2005, **23** : 445-447

LERMAN C, NAROD S, SCHULMAN K, HUGHES C, GOMEZ-CAMINERO A, et coll. BRCA1 testing in families with hereditary breast-ovarian cancer. A prospective study of patient decision making and outcomes. *JAMA* 1996, **275** : 1885-1892

LINDPAINTNER K. Pharmacogenetics : A New – or not so new ? – Concept in Healthcare. *The Geneva Papers on Risk and Insurance* 2003, **28** : 316-330

MARANG-VAN DE MHEEN PJ, TEN ASBROEK AHA, BONNEUX L, BONSEL GJ, KLAZINGA NS. Cost-effectiveness of a family and DNA based screening programme

on familial hypercholesterolaemia in The Netherlands. *European Heart Journal* 2002, **23** : 1922-1930

MARKS D, WONDERLING D, THOROGOOD M, LAMBERT H, HUMPHRIES SE, NEIL HA. Screening for hypercholesterolaemia versus case finding for familial hypercholesterolaemia: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technology Assessment* 2000, **4** : 123 p

MARKS D, WONDERLING D, THOROGOOD M, LAMBERT H, HUMPHRIES SE, NEIL HA. Cost effectiveness analysis of different approaches of screening for familial hyperchloresterolaemia. *BMJ* 2002, **324** : 1303-1306

PHILLIPS KA, VON BEBBER SL. A systematic review of cost-effectiveness analyses of pharmacogenomic interventions. *Pharmacogenomics* 2004, **5** : 1139-1149

RAMSEY SD, CLARKE L, ETZIONI R, et coll. Cost-effectveness of microsatellite instability screening as a method for detecting hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Ann Intern Med* 2001, **135** : 577-588

RAMSEY SD, BURKE W, CLARKE L. An economic viewpoint on alternative strategies for identifying persons with hereditary non polyposis colorectal cancer. *Genetics in Medicine* 2003, **5** : 353-363

REYES CM, ALLEN BA, TERDIMAN JP, WILSON LS. Comparison of selection strategies for genetic testing of patients with hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma. *Cancer* 2002, **95** : 1848-1856

ROBERTSON JA, BRODY B, BUCHANAN A, KAHN J, MCPHERSON E. Pharmacogenetic challenges for the health care system. *Health Affairs* 2002, **21** : 155-167

ROGOWSKI W. Genetic screening by DNA technology: A systematic review of health economic evidence. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 2006, **22** : 327-337

SANDERS GD, DEMBITZER AD, CARTER EH, GOLDSTEIN MK, BRAVATA DM, OWENS DK. Preference-based decision making to guide testing for breast cancer genes. Communication to the 27th Annual Meeting of the Society for Medical Decision Making, October 21-24, 2005

SCHÖFFSKI O, SCHMIDTKE J, STUHRMANN M. Cost-effectiveness of population-based genetic hemochromatosis screening. *Community Genet* 2000, **3** : 2-11

SCHRAG D, KUNTZ KM, GARBER JE, WEEKS JC. Decision analysis – Effects of prophylactic mastectomy and oophorectomy on life expectency among women with BRCA1 or BRCA2 mutations. *N Engl J Med* 1997, **336** : 1465-1471

SCHRAG D, KUNTZ KM, GARBER JE, WEEKS JC. Life expectancy gains from cancer prevention strategies for women with breast cancer and BRCA1 or BRCA2 mutations. *JAMA* 2000, **283** : 617-624

SEVILLA C, JULIAN-REYNIER C, EISINGER F, STOPPA-LYONNET D, BRESSAC-DE PAILLERETS B, et coll. Impact of gene patents on the cost-effective delivery of care: the case of BRCA1 genetic testing. *Int J Technol Assess Health Care* 2003, **19** : 287-300

SEVILLA C, MOATTI JP, JULIAN-REYNIER C, EISINGER F, STOPPA-LYONNET D, et coll. Testing for BRCA1 mutations: a cost-effectiveness analysis. *Eur J Hum Genet* 2002, **10** : 599-606

SMITH C. Huntington'schorea: a methematical model for life insurance. Swiss Re, Zurich, 1998

TENGS TO, BERRY DA. The cost-effectiveness of testing for the BRCA1 and BRCA2 breast-ovarian cancer susceptibility gene. *Dis Manage Clin Outcomes* 2000, **2** : 15-24

VAN ROOSMALEN MS, VERHOEF LCG, STALMEIER PFM, HOOGERBRUGGE N, VAN DAAL WAJ. Decision analysis of prophylactic surgery or screening for brca1 mutation carriers: a more prominent role for oophorectomy. *J Clin Oncol* 2002, **20** : 2092-2100

VEENSTRA DL, HIGASHI MK, PHILLIPS KA. Assessing the cost-effectiveness of pharmacogenomics. *AAPS Pharmsci* 2000, **2** : E29

WONDERLING D, UMANS-ECKENHAUSEN MAW, MARKS D, DEFESCHE JC, KASTELEIN JJP, THOROGOOG M. Cost-effectiveness analysis of the genetic screening program for familial hypercholesterolemia in the netherlands. *Seminars in Vascular Medicine* 2004, **4** : 97-104

II

Dépistages chez l'enfant

6

Tests génétiques chez l'enfant

Outils de la génétique médicale, les tests génétiques ne sont pas des examens biologiques communs. Ils exigent, dans leurs indications comme dans l'analyse et la divulgation de leurs résultats, des principes relevant du domaine de l'éthique et du juridique.

Idéalement, la pratique d'un test génétique implique trois conditions préalables : une information précise du sujet, la garantie de son libre choix et le recueil de son consentement. Or, aucun de ces trois prérequis n'est possible chez l'enfant qui dépend, pour cela, totalement de ses parents. Les tests génétiques en pédiatrie, concernent non seulement l'enfant né mais aussi l'enfant à naître (McConkie-Rosell et Spiridigliozzi, 2004).

Les particularités des tests génétiques chez l'enfant seront abordées selon les différentes séquences de la vie, en remontant le temps pour aller du plus simple au plus compliqué quant aux questions qu'elles posent, actuellement ou dans un proche avenir, et aux réponses qu'on peut apporter.

Les tests génétiques effectués chez un enfant (nouveau-né, nourrisson, enfant ou adolescent) présentant des symptômes évocateurs d'une affection génétique sont des tests à visée diagnostique. Même s'ils font appel à une technologie de type génétique moléculaire ou cytogénétique, il est évident qu'ils ne posent pas de problème éthique particulier, puisqu'ils vont permettre de confirmer, affirmer ou affiner un diagnostic que la clinique évoquait.

Les tests génétiques peuvent être effectués en période néonatale dans le cadre d'un dépistage systématique chez un enfant a priori normal, mais qui peut devenir éventuellement malade s'il est porteur du gène de telle ou telle maladie en 1 ou 2 exemplaires selon qu'il s'agit d'une maladie dominante ou récessive. Ces tests de dépistage peuvent utiliser une technologie génétique (recherche directe de telle ou telle mutation du gène considéré) ou purement chimique, par exemple le dosage de la phénylalanine qui permet de dépister une maladie héréditaire, telle que la phénylcétonurie (PCU), mais aussi de repérer des hétérozygotes, avec par exemple l'électrophorèse de l'hémoglobine (drépanocytose). Un certain nombre de maladies héréditaires font déjà partie de divers programmes de dépistage néonatal (DNN) ; se pose alors la question de l'extension de ces programmes à d'autres maladies, plus rares, ou de révélation tardive (Ross, 2002), ou sans réel traitement

radical. La technologie actuelle, et a fortiori à venir, permet ou va permettre de réaliser une véritable cartographie des gènes dès la naissance, le « *genetic profiling* » des anglo-saxons (*Human Genetics Commission*, 2005). Ceci pose des questions économiques, juridiques mais surtout éthiques.

Les tests génétiques effectués avant la naissance seront abordés au chapitre suivant. Il est bien sûr impossible d'aborder dans ces deux chapitres toutes les maladies génétiques, que l'on peut dépister et diagnostiquer actuellement chez l'enfant (McLean, 1995 ; Burke, 2002 ; Grody, 2003 ; Khoury et coll., 2003). La liste deviendrait rapidement obsolète tant leur nombre ne cesse de croître à un rythme quasi-exponentiel (Delpech, 2003). La mucoviscidose servira de fil conducteur et permettra d'illustrer nos propos en termes de diagnostic, dépistage, prévention et même dans le domaine de la médecine prédictive (Bonham et coll., 2003). D'autres maladies serviront d'exemple spécifique pour chaque étape de la vie.

Tests génétiques chez un enfant malade

Chez un enfant, lorsque le diagnostic d'une maladie génétique est évoqué sur des symptômes cliniques, il peut être confirmé par la mise en évidence de l'anomalie moléculaire ou cytogénétique en cause. Cette recherche s'intègre alors dans le bilan d'exploration de la maladie, au même titre que n'importe quel autre examen. Le test génétique est prescrit car il apporte des bénéfices à l'enfant et à sa famille.

Tout d'abord, il permet d'obtenir une certitude diagnostique qui évite le doute et l'errance des parents. Un résultat biologique, avec sa caution scientifique, est souvent considéré comme plus fiable qu'une impression clinique (Malzac, 2002). Dans certaines situations, il se substitue à des explorations invasives et douloureuses, par exemple une biopsie musculaire dans l'amyotrophie spinale infantile.

Le test génétique permet d'envisager la possibilité d'une prise en charge adaptée même s'il n'y a pas de traitement. Ainsi par exemple, dans le syndrome de Willi-Prader, les parents et les soignants seront informés du risque d'obésité majeure à partir de l'âge de 3 ans, donc de la nécessité de la prévenir par un régime alimentaire strict.

Une fois le diagnostic moléculaire posé avec précision, un conseil génétique peut être proposé aux apparentés, en particulier aux parents. Un diagnostic prénatal (DPN) sera alors possible pour une grossesse ultérieure.

Dans la mucoviscidose, la recherche des mutations du gène *CFTR* (*Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator*) permet de confirmer un diagnostic qui avait été posé avec la positivité du test de la sueur (TS) et également de donner des renseignements sur une éventuelle corrélation

clinico-génétique (McKone et coll., 2003 ; Braun et coll., 2005). Plus de 1 100 mutations sont enregistrées en juillet 2006 par le *Cystic Fibrosis Genetic Analysis Consortium*[16]. Leur mécanisme moléculaire est varié : substitution ou insertion de nucléotides, micro ou macro délétion aboutissant à des mutations faux-sens, non-sens, des décalages du cadre de lecture ou des modifications du site d'épissage. Pour tenter d'établir une corrélation génotype/phénotype, les mutations ont été regroupées en six classes selon l'anomalie engendrée sur la protéine CFTR. Ces classes sont définies sur la base de données obtenues par l'étude de mutants CFTR *in vitro* (Rowntree et Harris, 2003 ; Braun et coll., 2005). La mutation est dite sévère si aucune protéine CFTR fonctionnelle n'est produite (classes I, II, III), modérée ou « *mild* » le cas échéant (classes IV, V, VI). En cas d'hétérozygotie composite, les mutations modérées s'expriment de façon dominante par rapport aux mutations sévères (Kulczycki et coll., 2003).

La corrélation clinico-génétique n'est pas absolue et l'expression phénotypique de la maladie peut être différente chez des patients alors que leurs mutations sont identiques. Outre des facteurs environnementaux, interviennent des gènes dits modificateurs, principalement impliqués dans la réponse immunitaire et la réaction inflammatoire (Hull et Thomson, 1998 ; Acton et Wilmot, 2001 ; Braun et coll., 2005 ; Corvol et coll., 2006 ; Stanke et coll., 2006), et des gènes polyvariants. L'expression phénotypique de la mutation faux-sens R117H est associée au variant polythymidique de l'intron 8 (IVS8-nT) sur le même allèle (position *cis*) (Massie et coll., 1999). En présence de l'allèle 5T, l'expression phénotypique est typiquement une mucoviscidose suffisante pancréatique ; avec l'allèle 7T, elle est soit asymptomatique (notamment chez la femme), soit associée à une stérilité par agénésie bilatérale des canaux déférents (ABCD) chez l'homme. L'allèle 5T se comporte comme une véritable mutation délétère mais les porteurs de l'allèle 7T ne sont pas toujours indemnes de symptômes respiratoires.

La découverte du gène *CFTR* a ainsi permis de poser des diagnostics de mucoviscidose avec des symptômes modérés à révélation tardive chez l'adulte, certains ayant même des TS négatifs (Stewart et coll., 1995 ; Sermet-Gaudelus et coll., 2000). On avait déjà décrit des mucoviscidoses authentiques à TS négatif (Sarsfield et Davies, 1975), et la biologie moléculaire est venue conforter le diagnostic.

Il a fallu dès lors redéfinir le concept de mucoviscidose, d'autant qu'il est apparu que des patients porteurs de deux mutations CFTR n'avaient pas forcément cette maladie mais d'autres pathologies. Les critères utilisés à ce jour ont été définis lors d'une conférence de consensus américaine (Rosenstein et Cutting, 1998) : le diagnostic de mucoviscidose est retenu si le patient

16. *Cystic fibrosis mutation database* : www3.genet.sickkids.on.ca/cftr

présente un des signes cliniques évocateurs de la maladie ou un cas dans la fratrie ou un DNN positif, associé à la démonstration d'une anomalie liée au dysfonctionnement de la protéine CFTR (TS positif à au moins deux reprises ou présence de deux mutations du gène *CFTR* ou différence de potentiel nasal [DDPN] positive). Les patients sont classés en sujets « sains » ou « atteints » de façon plus ou moins sévère. Mais face au nombre sans cesse croissant de mucoviscidoses atypiques, plusieurs auteurs ont proposé une autre classification (Bush et Wallis, 2000 ; Boyle, 2003) :

- sujets sains ;
- sujets « *pre-Cystic Fibrosis* (CF)» : ces patients ont des marqueurs génétiques (deux mutations CFTR), électriques (DDPN anormale) ou biochimiques (TS anormal) compatibles avec le diagnostic de mucoviscidose, mais ils sont asymptomatiques ;
- sujets présentant une forme infraclinique, dite « *subclinical* CF », chez lesquels des examens complémentaires ne détectent qu'une atteinte très modérée de un ou plusieurs organes, dont le retentissement fonctionnel est nul. L'un de leurs marqueurs est également positif.

Pour ces deux groupes (*pre-Cystic Fibrosis* et *subclinical Cystic Fibrosis*), une surveillance rigoureuse s'impose car il existe un risque d'évolution vers « la mucoviscidose maladie » qui reste imprévisible.

- sujets atteints de mucoviscidose qui expriment des signes de la maladie, avec ou sans signe de dysfonctionnement de CFTR ; dans ce dernier cas, les principaux diagnostics différentiels doivent être écartés avant de retenir le diagnostic. Deux sous-groupes sont distingués en fonction de la clinique et du TS : la mucoviscidose classique où le TS est positif et la mucoviscidose atypique (2 % des cas) avec un TS normal ou intermédiaire ;
- sujets ayant une pathologie apparentée à la mucoviscidose ou « CFTR-*related disease* », par exemple l'aspergillose broncho-pulmonaire allergique (ABPA), la rhino-sinusite chronique et la dilatation des bronches (DDB) idiopathique (Noone et Knowles, 2001). Ces pathologies sont d'origine multifactorielle, mais les malades sont plus souvent porteurs d'une mutation CFTR que la population générale.

Avec l'exemple de la mucoviscidose, on voit que la biologie moléculaire a permis d'élargir le champ diagnostique de la maladie, mettant une étiquette sur des symptômes jusque-là mal compris, mais, elle complexifie les messages à transmettre aux familles.

Dépistage néonatal

L'histoire du DNN systématique, à partir de taches de sang séché sur papier buvard, remonte à 1963 avec le test permettant de dépister la PCU, le test de Guthrie réalisé à trois jours de vie. Ce test permet de doser la phénylalanine

dans le sang et donc son élévation, particulièrement toxique pour le développement cérébral de l'enfant. La PCU, maladie héréditaire, de transmission autosomique récessive, devenait la première arriération mentale évitable grâce à l'établissement précoce d'un régime spécifique pauvre en phénylalanine à un stade présymptomatique, permettant ainsi à des enfants de rester normaux. Le DNN au moyen de gouttes de sang s'est généralisé à d'autres maladies (Farriaux, 2004).

Les programmes de DNN sont très variables selon les pays, les régions, provinces ou états américains (Hiller et coll., 1997 ; Farrell MH et coll., 2001 ; Kaye et coll., 2001 ; GAO, 2003 ; Saxena, 2003). Dès 1968, il est apparu nécessaire d'établir des critères auxquels devrait satisfaire tout dépistage systématique destiné à l'ensemble des nouveau-nés. Ce sont les dix critères de Wilson et Jungner (1968) qui définissent les conditions de dépistage d'une maladie :

- elle doit correspondre à un problème important de santé publique ;
- le dépistage doit conduire à un traitement efficace ;
- être validable par des tests spécifiques ;
- être effectué à un stade présymptomatique ;
- être réalisable par une méthode fiable comportant peu de faux-positifs et de faux-négatifs ;
- être accepté de la population ;
- la pathologie doit correspondre à une maladie connue et bien comprise ;
- le dépistage doit comporter un bon rapport coût-bénéfice ;
- être accompagné d'un protocole thérapeutique précis ;
- être pérenne.

En 1989, la conférence internationale de consensus de la Sapinière au Québec a repris, pour l'essentiel, ces critères en y associant la nécessité d'une information suffisante des familles, une confidentialité des résultats individuels et en insistant sur le fait que tout dépistage devait apporter un réel bénéfice pour le nouveau-né lui-même. En 1998, le *National Screening Committee* (NSC) britannique a affiné encore plus ces critères mais sans en modifier les principes fondamentaux originels (Farriaux, 2004). Il en est de même en 2004 lorsque Rhead et Irons indiquent que les principes majeurs gouvernant le DNN ont peu changé :

- exhaustivité ;
- pathologies non identifiables cliniquement et conduisant spontanément à des dommages irréversibles ;
- pathologies pour lesquelles on dispose de traitements efficaces.

À ces principes majeurs s'ajoutent cinq autres critères :

- prévalence suffisante ;
- recueil simple de l'échantillon biologique nécessaire ;
- test assez simple, reproductible, comportant peu de faux-positifs et de faux-négatifs ;

- rapport bénéfice/coût élevé ;
- suivi adéquat pour un diagnostic et un traitement efficaces.

En mars 2005, l'*Human Genetics Commission* (HGC) et le *National Screening Committee* (NSC) britanniques ont repris l'ensemble de ces principes pour la mise en route d'un programme de DNN, en les détaillant et en les regroupant en 20 critères (HGC, 2005).

Bien que le consentement parental explicite ne soit pas nécessaire pour le dépistage des nouveau-nés effectué dans le cadre d'une action de santé publique, les différents programmes mis en place soulignent toutefois la nécessité d'éduquer le public et d'avoir en place un système qui informe les parents sur les conséquences possibles de leur choix de ne pas participer au programme de DNN. En France, c'est pratiquement 100 % des nouveau-nés qui bénéficient d'un tel dépistage, alors que celui-ci n'est pas obligatoire (Farriaux, 2004).

La PCU et l'hypothyroïdie congénitale (HC) répondent bien à tous aux critères énoncés plus haut et sont inclus dans tous les programmes de DNN systématique des pays industrialisés. En France, plus de 27 millions de nouveau-nés ont bénéficié du DNN de la PCU depuis 1967 avec 1 573 diagnostics de PCU classiques ou atypiques, soit une fréquence de 1/17 292. Pour l'HC, dépistée depuis 1978, 5 786 diagnostics ont été portés pour 20,6 millions de nouveau-nés testés, soit une fréquence de 1/3 558 (AFDPHE, 2005).

Cependant, des entorses à ces critères de DNN sont apparues du fait des progrès technologiques (biologie moléculaire, spectrométrie de masse) et des acquisitions médicales (par exemple, amélioration de la prise en charge des enfants atteints de mucoviscidose), voire à la demande des populations. La liste des maladies pouvant être dès maintenant dépistées en période néonatale devient importante (McLean, 1995 ; Levy et Albers, 2000 ; Burke, 2002 ; Grody, 2003 ; Khoury et coll., 2003 ; Comeau et coll., 2004a) et doit être mise à jour (Therrell, 2001 ; Arnos, 2003 ; Huppke et coll., 2003 ; Sinsheimer et coll., 2003 ; Carlson, 2004 ; Chan et Puck, 2005 ; Gelb et coll., 2006).

Il importe dès lors de rappeler pour chaque maladie la finalité même du DNN, à savoir un bénéfice pour l'enfant lui-même.

D'autres critères se sont également ajoutés pour un dépistage en population (Grody, 2003) :

- maladie suffisamment fréquente ;
- suffisamment grave ;
- avec un nombre gérable de mutations prédominantes ;
- à pénétrance élevée ;
- avec une histoire naturelle bien connue ;

• pouvant bénéficier d'interventions préventives ou d'une surveillance effective ;
• avec une détection des mutations relativement peu onéreuse ;
• ayant un dépistage acceptable par la population ;
• avec une infrastructure en place pour les programmes d'éducation pré- et post-test.

Trois sujets vont servir d'exemple pour illustrer la problématique actuelle et future du DNN : l'extension du DNN à de nombreuses maladies grâce, notamment, à la spectrométrie de masse, le DNN de la mucoviscidose, qui pose encore le problème de son utilité, et le DNN de l'hémochromatose héréditaire, qui illustre la question de la médecine prédictive.

Aspects techniques et éthiques de l'extension du DNN

Dans le programme français de DNN, ont été ajoutées la drépanocytose, l'hyperplasie congénitale des surrénales (HCS) et en 2002 la mucoviscidose. Le dépistage de la drépanocytose a été mis en route d'abord en Guadeloupe et en Martinique dans les années 1980, puis en métropole en 1995 sur les seules populations à risque lorsque les deux parents étaient originaires des pays où le gène de la drépanocytose est particulièrement fréquent. Un million-huit-cent-quarante-mille nouveau-nés ont ainsi été testés, et 2 747 syndromes drépanocytaires majeurs dépistés soit 1/669 (AFDPHE, 2005). Le problème soulevé par ce dépistage est qu'il révélait pour la première fois des sujets hétérozygotes non malades. Pour l'HCS, sur 8,8 millions de nouveau-nés testés depuis 1995, 574 malades ont été diagnostiqués soit 1/15 306 (Association française de dépistage et de prévention des handicaps de l'enfant, 2005).

Certaines maladies métaboliques sont dépistées systématiquement dans certains pays. La galactosémie congénitale est dépistée dans les 50 états américains. Son dépistage a été écarté du programme français de DNN en raison de la précocité des signes cliniques évocateurs. La leucinose a été rejetée en raison de signes caractéristiques (odeur pathognomonique) et de son extrême rareté (1/300 000 naissances).

En Nouvelle-Angleterre, on a augmenté le nombre de maladies dépistées, même rarissimes ; par exemple, la galactosémie (1/100 000), l'homocystinurie (1/500 000), le déficit en biotidinase (1/42 000). Le nombre de maladies dépistées est passé de 9 à 30 entre 1999 et 2003 permettant ainsi d'augmenter de 31 % le nombre d'enfants malades dépistés. Si tous les États américains faisaient de même, on pourrait augmenter de 45 % le nombre de malades dépistés (Comeau et coll., 2004a).

Quelle conduite à tenir face au DNN de demain ? Faire tout ce qui est réalisable ? Faire ce qui est demandé par le patient ? Faire même ce qui est très

(trop) coûteux ? Faire sans réellement informer ? Faire sans réel bénéfice pour l'individu ? Il est bien évident que toutes ces questions doivent donner lieu à des réponses adaptées et qu'aucune position ne peut être dogmatique. Par exemple, dans certains pays et dans une région française, le DNN de la myopathie de Duchenne, maladie hors de portée d'un traitement efficace, a été initié dans le but de limiter le risque d'une nouvelle grossesse avec fœtus atteint, avant l'apparition des signes évocateurs chez l'aîné malade. Le DNN de cette maladie qui ne comporte aucun bénéfice pour le nouveau-né lui-même et dont l'effet préventif espéré ne s'est pas vérifié, a été abandonné dans la plupart des cas. Néanmoins, l'association des familles de malades fait remarquer qu'un diagnostic précoce présymptomatique permettrait de planifier leur mode de vie (par exemple éviter d'acheter une maison à étages).

L'avancée majeure récente correspond à la mise au point de la spectrométrie de masse en tandem (MS/MS), technique permettant d'identifier, sur de très petits échantillons de liquide biologique (et donc le papier buvard dit de Guthrie du DNN), des quantités très faibles d'un grand nombre de métabolites. Les appareillages avec détecteur de type « *isospray ionization* », ESI-MS/MS, et les dosages par dilution isotopique ont permis une adaptation au DNN de masse et le dépistage de plus de 30 maladies différentes. Nul doute que, si les « inventeurs » du DNN avaient à se prononcer aujourd'hui, ils seraient favorables au dépistage par MS/MS. Ainsi, Guthrie cherchait à mettre au point un « multi-test » bactériologique en couplant inhibiteurs multiples et souches bactériennes différentes (1968) pour en élargir le champ à des aminoacidopathies autres que la PCU (Vidailhet, 2005). Lévy et Albers (2000) associaient au test sanguin la chromatographie des urines dans le même but, malgré les problèmes logistiques (deux opérations successives). Pour ces auteurs, l'apparition de la méthodologie MS/MS, qui fait passer de la situation « 1 test-1 maladie » à « 1 test-30 maladies » (sans compter les variantes) répond à l'objection « pourquoi le coût d'un test supplémentaire pour une maladie aussi rare », comme pour la leucinose ou les homocystinuries. Ils ajoutent à cet intérêt la diminution attendue des faux-positifs pour la PCU qui passerait de 1,5 % à 0,26 % (Lévy et Albers, 2000 ; Lukacs et Santer, 2006). On peut y ajouter le bénéfice dans l'HCS grâce à l'utilisation du rapport 17OHP/cortisol améliorant la spécificité du dépistage en diminuant la fréquence des faux-positifs, relativement nombreux chez les prématurés (3 pour 1 000) (Vidailhet, 2005). La spectrométrie de masse en tandem (MS/MS) est recommandée et déjà utilisée dans différents États américains (*American College of Medical Genetics* et coll., 2000 ; *Centers for Disease Control and prevention*, 2001 ; Feuchtbaum et coll., 2006a et b ; Frazier et coll., 2006 ; Garg et Dasouki, 2006 ; Marsden et coll., 2006) ou en Australie (Wilcken et coll., 2000 et 2003 ; Wilcken et Wiley, 2001), avec quelques expériences locales européennes (Dionisi-Vici et coll., 2006 ; Lindner et coll., 2006). L'*American College of Medical Genetics* recommande en 2005 d'inclure 29 maladies dans les programmes de DNN (Natowicz, 2005) :

• erreurs du métabolisme des acides organiques (acidémie isovalérique, acidurie glutarique de type I, acidurie 3-hydroxy-3-méthylglutarique, déficit en carboxylase multiple, acidémie méthylmalonique sous sa forme mutase déficience, déficit en 3-méthylcrotonyl-CoA carboxylase, acidémie méthylmalonique formes Cbl A et Cbl B, acidémie propionique, déficit en bêta-cétothiolase) ;
• erreurs du métabolisme des acides gras (déficits de déshydrogénase des acides gras à chaîne moyenne, à très longue chaîne, en déshydrogénases des hydroxyl-CoA à longue chaîne, déficit en protéine trifonctionnelle, déficit en carnitine) ;
• erreurs du métabolisme des acides aminés (phénylcétonurie, maladie du sirop d'érable, homocystinurie, citrullinémie, acidémie argininosuccinique, tyrosinémie de type 1), hémoglobinopathies (drépanocytose, bêta-thalassémie, hémoglobine SC) ;
• autres anomalies (HC, déficit en biotidinase, HCS, galactosémie, surdité congénitale, mucoviscidose).

Les américains estiment actuellement que les bénéfices attendus par la MS/MS dépassent le coût induit par cette technique (Feuchtbaum et Cunningham, 2006). Les Pays-Bas ont pris la décision d'étendre le DNN de 3 à 17 maladies au 1er janvier 2007 (*International Society of Neonatal Screening*, 2005).

En France où le DNN systématique concerne environ 800 000 nouveau-nés par an, la méthodologie MS/MS permettrait de dépister le déficit en MCAD (*medium-chain acyl-CoA deshydrogenase*) (1/17 000 à 1/20 000 en Europe du Nord), s'exprimant par des crises de décompensation sévères rapidement mortelles, parfois dans un tableau de syndrome de Reye, favorisées par une infection ou un jeûne prolongé (Nennstiel-Ratzel et coll., 2005). Son DNN permet de prévenir ou de traiter efficacement de tels accidents. Il a déjà été introduit dans divers programmes (Hannon et coll., 2003 ; Venditti et coll., 2003 ; Comeau et coll., 2004a ; Dott et coll., 2004 ; Maier et coll., 2005 ; Frazier et coll., 2006 ; Grosse et coll., 2006 ; Rhead, 2006).

La position anglaise est en faveur d'un dépistage du déficit en MCAD par la méthodologie MS/MS, mais pas pour les autres erreurs innées du métabolisme (Pollitt, 2006). Les études coût-efficacité montrent que cette technologie n'est pas justifiée pour la seule PCU, mais qu'elle devient économiquement rentable si on ajoute le déficit en MCAD. Bien que le coût supplémentaire pour dépister d'autres maladies par spectrométrie MS/MS soit relativement marginal, il n'y a pas de justification à étendre le DNN à ces autres maladies. Il est donc suggéré de faire des programmes de recherche sur l'efficacité à long terme des stratégies thérapeutiques (avec les effets adverses secondaires liés à un dépistage précoce) avant de généraliser le dépistage par spectrométrie MS/MS à toutes les erreurs innées du métabolisme (Pandor et coll., 2004).

À côté de ses avantages, le dépistage systématique par spectrométrie MS/MS comporte de nombreux aspects négatifs dont l'impact ne peut être mésestimé quand on s'adresse à l'ensemble d'une population :
• défaut de dépistage des maladies les plus fréquentes du cycle de l'urée : ornithine carbamyl transférase (OCT), carbamoyl phosphate synthétase (CPS) ;
• dépistage de maladies sévères pour lesquelles n'existe aujourd'hui aucun traitement efficace, comme l'hyperglycinémie sans cétose, ou pour lesquelles les prises en charge les plus attentives et les plus lourdes ne mettent pas à l'abri de décompensations brutales souvent mortelles, comme dans l'acidémie méthylmalonique, l'acidémie proponique, dont le pronostic reste catastrophique ;
• dépistage de maladies métaboliques « bénignes » comme certaines acidémies méthylmaloniques, certaines bêta-méthylcrotonylglycinuries (Wilcken, 2003a), les déficits en déshydrogénases des acides gras à chaîne courte (Ribes et coll., 1998), certaines formes « modérées » asymptomatiques de déficits multiples en carboxylases (Rhead et Irons, 2004) ou de déficit en MCAD avec des mutations différentes de la mutation A985G habituellement observée dans les formes sévères symptomatiques (Andresen et coll., 2001).

Le dépistage par la spectrométrie MS/MS ne met pas à l'abri de l'identification de faux-positifs et il faudra gérer le stress parental consécutif (Gurian et coll., 2006) et de faux-négatifs (Frazier et coll., 2006). Ainsi, pour l'acidémie méthylmalonique, la valeur du seuil C3/C2 utilisé pour le dépistage est difficile à fixer : trop bas, il est source d'un grand nombre de faux-positifs, trop élevé, il est cause de faux-négatifs. Des délais trop longs, des conditions de transport ou de conservations défectueuses altèrent vite certaines molécules comme l'acétylcarnitine (C2) ou la méthionine, sources d'erreurs (Vidailhet, 2005).

De nouvelles technologies, dites multiplex, permettent de doser des enzymes lysosomiales de maladies de surcharge à partir des gouttes de sang séché du papier buvard utilisés pour la spectrométrie de masse. Certaines de ces maladies (Fabry, Gaucher, Hürler, Krabbe, Niemann-Pick A et B, Pompe) peuvent maintenant bénéficier de nouveaux traitements et pourraient ainsi bénéficier d'une prise en charge précoce (Fletcher, 2006 ; Gelb et coll., 2006). Tout ceci montre que la méthodologie MS/MS éloigne des critères de Wilson ou du consensus de la Sapinière, qui limitent le dépistage aux maladies bien connues, d'évolution sévère, accessibles à un traitement très efficace prévenant cette évolution et ayant une fréquence suffisante pour justifier l'effort financier nécessaire. Les problèmes éthiques et humains posés par le dépistage de nouveau-nés ayant une anomalie métabolique ne correspondant pas à une pathologie clinique ou de nouveau-nés pour lesquels le dépistage n'amène à aucune proposition thérapeutique satisfaisante doivent être soulignés.

À ces aspects médicaux et éthiques essentiels s'ajoutent des problèmes organisationnels majeurs. Le coût très élevé des spectromètres de masse en tandem, la nécessité de disposer de ce matériel en double pour être assuré d'un dépistage en continu, le personnel hautement qualifié indispensable (ingénieurs, biochimistes, spécialistes des pathologies métaboliques, techniciens) imposent d'en optimiser le rendement. On peut estimer à 4 ou 5 le nombre de centres nécessaires pour la France par exemple. Actuellement, le dépistage est réalisé dans 20 laboratoires correspondant à 20 régions. Ce dispositif, fédéré par l'Association française de dépistage et de prévention des handicaps de l'enfant (AFDPHE) et financé par la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (Cnamts), permet d'être au plus près des maternités et donc des nouveau-nés qui bénéficient du DNN, des circuits d'aval qui prendront en charge le nouveau-né potentiellement malade, et ainsi d'être très réactif (une HCS doit être dépistée avant la déshydratation aiguë, souvent mortelle, survenant la deuxième semaine de vie). Il en sera de même pour plusieurs maladies du métabolisme repérées par la méthodologie MS/MS (Farriaux, 2004). Une organisation trop centralisée autour de 4 ou 5 laboratoires, qui devront également prendre en charge, avec les techniques actuelles (radio-immunologie, fluorimétrie) le dépistage de l'HC, de la mucoviscidose et de la drépanocytose non accessibles à la spectrométrie MS/MS, risque d'allonger les délais de prise en charge des nouveau-nés malades, ce qui ira à l'encontre du but initialement prévu. Un tel changement de cap, avec toutes les modifications qui s'en suivraient, mérite, en tout état de cause, d'être bien réfléchi (Vidailhet, 2005).

Dans tous les cas, l'extension du DNN à d'autres maladies doit obligatoirement être accompagnée d'une information claire, précise, compréhensible et approuvée par des professionnels de la santé, des associations de malades, des représentants de la société civile… (Hiller et coll., 1997 ; *Newborn Screening Task Force* et *American Academy of Pediatrics*, 2000 ; *American Academy of Pediatrics*, 2001 ; Farrell MH et coll., 2001 ; McCabe et coll., 2002 ; Twomey, 2002 ; Holtzman, 2003 ; Therrell, 2003a et b ; Wilcken, 2003a ; Laberge et coll., 2004 ; Roscam Abbing, 2004 ; Sewell et coll., 2004 ; Huang et coll., 2005 ; Arnold et coll., 2006 ; Davis et coll., 2006 ; Green et coll., 2006 ; Mann et coll., 2006). Les pédiatres américains, interrogés sur une éventuelle extension du DNN, sont favorables au dépistage pour les enfants à risque mais s'opposent à l'extension du dépistage si les maladies dépistées ne répondent pas aux critères de Wilson (Acharya et coll., 2005). Par ailleurs, d'autres dépistages sont réalisés et en voie de généralisation pour des affections fréquentes, sans utiliser une méthodologie biologique, tel le dépistage néonatal de la surdité (Declau et coll., 2005 ; Morton et Nance, 2006 ; Uus et Bamford, 2006).

Il convient de s'assurer que la prise en charge de maladies aussi rares et spécifiques soit confiée à des spécialistes en nombre suffisant (*American Academy of Pediatrics*, 2001 ; Waisbren et coll., 2003 ; Comeau et coll.,

2004a ; Frazier et coll., 2006). Enfin, il est nécessaire de faire des études randomisées pour évaluer le suivi d'un programme de DNN (Wilcken, 2003b).

Dépistage néonatal de la mucoviscidose (DNM)

Le DNM constitue une entorse relative aux critères de Wilson et Jungner sur le point suivant, à savoir une pathologie pour laquelle le dépistage doit conduire à un traitement efficace, laissant sous-entendre que le traitement permettrait au nouveau-né d'être normal. Or s'il n'y a pas de traitement spécifique de la mucoviscidose, l'utilité d'un dépistage s'appuie de plus en plus sur de solides arguments médicaux (Farriaux, 2004).

Cela fait près de 40 ans que le DNM a débuté ; tout d'abord avec la possibilité d'un test de dépistage par dosage de l'albumine méconiale (BM test), puis le dosage de la trypsine immunoréactive (TIR) sanguine sur papier buvard, utilisé de façon courante (après sa mise au point par Crossley et ses collaborateurs en 1979) dans un dépistage en deux temps (contrôle du dosage de TIR 3 semaines après un premier dosage élevé). Depuis 1989, l'analyse du gène *CFTR* et de ses mutations est devenue réalisable. Lorsque le taux de la TIR dépasse un certain seuil, le dépistage associe une analyse des principales mutations du gène *CFTR*. Cette analyse du gène nécessite au préalable le consentement écrit et éclairé des parents comme le spécifie la loi (Décret n° 2000-570 du 23 Juin 2000) (Dhondt, 2005). Cette nouvelle procédure associant la biologie moléculaire a permis d'augmenter la spécificité du dépistage et de diminuer le nombre de faux-positifs ; seuls 0,5 % des nouveau-nés sont ainsi concernés. Le test couplé TIR-ADN s'est imposé dans tous les programmes de dépistage. La recherche des mutations du gène *CFTR* se limite parfois à la mutation F508, la plus fréquente, mais le plus souvent utilise des kits de 20, 30 voire 50 mutations recouvrant plus de 90 % des mutations les plus fréquemment représentées et variables selon les pays (Scotet et coll., 2000a ; Bobadilla 2002a et b ; Wilcken et Wiley, 2003 ; CDC et coll., 2004 ; Comeau et coll., 2004b ; Parad et Comeau, 2005 ; Rock et coll., 2005 ; Roussey et Deneuville, 2005 ; Sontag et coll., 2005).

Si la technique du DNM est bien au point, son principe fait encore l'objet de discussions. En effet, les meilleures courbes actuarielles de survie se trouvent dans des pays (Danemark, Suède, Canada) où le DNM n'est pas réalisé. Ces pays estiment en effet que la qualité de la prise en charge et la précocité du diagnostic, à compter des premières manifestations cliniques, sont les éléments primordiaux du pronostic. La Suède se pose néanmoins la question de l'introduction du DNM en raison de l'élévation de l'âge médian du diagnostic ces dernières années : il était de 10 mois de 1966-1995, il est passé à 24 mois entre 1996 et 1998 ; seulement 51 % des diagnostics sont effectués avant l'âge de 1 an (Roussey et Deneuville, 2005). Des provinces canadiennes viennent d'introduire le DNM (communication personnelle).

Le DNM a toujours fait l'objet de nombreux débats partagés entre les bénéfices et les inconvénients (Bonham et coll., 2003 ; Farrell et Farrell, 2003 ; Wagener et coll., 2003 ; Wilfond et coll., 2005). La question s'oriente aujourd'hui sur comment faire ce dépistage (Dankert-Roelse et Meerman, 1997 ; Farrell, 2004 ; Campbell et White, 2005 ; Farrell et coll., 2005). Les *Centers for Disease Control and prevention* (CDC) viennent de prendre clairement position pour l'étendre à tous les États américains (CDC et coll., 2004 ; Green et coll., 2004 ; Therrell et coll., 2005 ; Wilfond et Gollust 2005).

Dès 2002, après quelques expériences régionales, notamment en Normandie (Brouard et coll., 2001) et en Bretagne (Scotet et coll., 2000b), la France est devenue le premier pays au monde à réaliser ce dépistage pour l'ensemble de sa population (Farriaux et coll., 2003). D'autres pays (Autriche, Belgique, Espagne, Italie, Pays-Bas, Pologne) recommande ce dépistage depuis plus ou moins longtemps, parfois dans une zone plus restreinte (régions, États, provinces voire villes) (Southern et Littlewood, 2003 ; Dankert-Roelse et Mérelle, 2005). L'Australie et la Nouvelle-Zélande dépistent 92 % de leurs nouveau-nés alors que le Royaume-Uni ne le fait que pour 22 % (Roussey et Deneuville, 2005).

De nombreuses études ont été réalisées pour montrer l'utilité du DNM. Il s'agit le plus souvent d'études observationnelles critiquables sur le plan méthodologique (Roussey et Deneuville, 2005) : soit parce que les comparaisons (avant et après dépistage) ont lieu à des périodes différentes, même si les années sont proches, les traitements pouvant évoluer ; soit parce que les enfants ne sont pas suivis dans le même centre, même si les protocoles de prise en charge sont communs. Elles sont généralement en faveur du DNM, certaines montrant un avantage nutritionnel et/ou respiratoire (Mastella et coll., 2001 ; Assael et coll., 2002 ; Siret et coll., 2003 ; McKay et coll., 2005). Seules deux études sont randomisées, notamment celle du Wisconsin qui fait référence (Farrell et coll., 1997, 2000, 2003a et b, 2005).

Depuis plusieurs années, les arguments en faveur d'un diagnostic précoce pour une intervention précoce sont avancés (Castellani, 2003).

En l'absence de DNM, le retard au diagnostic est important malgré la présence de symptômes précoces dans la majorité des cas : 70 à 85 % des enfants dépistés (Wilcken, 1999). En 2001, au Royaume-Uni, la médiane de l'âge du diagnostic est de 4 mois mais la moyenne est de 4,1 années (Roussey et Deneuville, 2005). Aux États-Unis, l'âge moyen au diagnostic est de 3 ans alors que 44 % des patients ont déjà une malnutrition sévère avec retard de croissance (Farrell et coll., 2003a ; Lai et coll., 2004) ; l'âge médian du diagnostic sur symptômes cliniques hors iléus méconial est de 14,5 mois comparé à 0,2 mois sur iléus méconial et à 0,5 mois sur DNM (CDC et coll., 2004 ; Accurso et coll., 2005). Il y a deux fois plus de risque de voir survenir des complications médicales avec un diagnostic sur symptômes qu'avec un DNM (Accurso et coll., 2005). En France, l'âge moyen des

164 nouveaux cas de mucoviscidose diagnostiqués en 2001 et recensés par l'Observatoire national de la mucoviscidose (ONM, 2004) était de 69,7 mois avec un âge médian de 8 mois alors que 18,6 % avaient déjà bénéficié d'un DNM. En 2004, après la généralisation du DNM l'âge moyen des 260 nouveaux cas était de 60,1 mois, l'âge médian de 2 mois, et 58 % des patients ont été dépistés en période néonatale (ONM, 2006). Il est maintenant bien établi que l'inflammation et l'infection des voies aériennes sont précocement retrouvées chez les enfants dépistés en période néonatale (Armstrong et coll., 1995 ; Khan et coll., 1995 ; Armstrong et coll., 1997 ; Armstrong, 2005), ce qui peut conduire à une mise en route plus précoce de thérapeutiques adaptées.

Les troubles nutritionnels, très précoces, peuvent bénéficier d'une thérapeutique efficace, avec une normalisation du statut nutritionnel (Farrell et coll., 1997 ; Farrell PM et coll., 2001 ; Siret et coll., 2003). Des impacts nettement positifs sont constatés à moyen terme sur la pathologie pulmonaire, les deux paramètres étant fortement liés (Turck et coll., 1999 ; Farrell et coll., 2003b ; Konstan coll., 2003). En cas de diagnostic précoce, une amélioration des fonctions cognitives, corrélée à un meilleur statut nutritionnel et à un moindre déficit en vitamine E (au moment du diagnostic), a été mise en évidence récemment par l'équipe du Wisconsin (Koscik et coll., 2004 et 2005).

Le diagnostic précoce conduit à une diminution de la mortalité précoce et de la morbidité. Ainsi, la survenue de l'atteinte respiratoire peut être prévenue ou retardée (Feingold et coll., 1999 ; Doull et coll., 2001 ; Assael et coll., 2002 ; Lai et coll., 2005 ; Rosenfeld, 2005).

Lorsque le diagnostic est précoce, les familles peuvent bénéficier d'une prise en charge précoce par un centre de soins spécialisés et un conseil génétique (Kharrazi et Kharrazi, 2005). On peut également constater une meilleure compliance des familles et une plus grande confiance envers le milieu médical (Mérelle et coll., 2003).

La qualité et la durée de vie des patients sont dépendantes de la qualité de la structure médicale spécialisée (Nielsen et coll., 1988 ; Dankert-Roelse et Meerman, 1995 ; Mahadeva et coll., 1998 ; Collins et coll., 1999 ; Mérelle et coll., 1999 et 2001 ; Rault et coll., 2001 ; Schechter et Margolis, 2005). La décision d'étendre le DNM à l'ensemble de la France, prise par la Cnamts et l'AFDPHE, a été assortie de recommandations de prise en charge du patient dépisté dans des centres spécialisés de la mucoviscidose. Ces centres ont été dénommés et définis dans une circulaire n°502 du 22 octobre 2001 de la Direction hospitalière de l'organisation des soins (Dhos) du ministère de la Santé, comme « Centre de références et de compétences de la mucoviscidose (CRCM) ». Par un arrêté du 12 avril 2002, la mise en place du DNM dans une région a été associée à la définition d'au moins un CRCM dans cette région.

Des recommandations de prise en charge du patient atteint de mucoviscidose ont été émises en 2001 par le comité médical de l'association « Vaincre la mucoviscidose » (Association Vaincre la mucoviscidose, 2001) et lors d'une conférence de consensus de l'Anaes (Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé) organisée en 2002 (Anaes, 2003).

Des améliorations de l'espérance de vie et sa qualité sont encore possibles dans les prochaines années grâce à de nouvelles perspectives thérapeutiques (approche pharmacologique, thérapie génique…). Au Danemark, un nouveau-né dans les années 2000 aurait 80,4 % de chances d'atteindre 45 ans (Roussey et Deneuville, 2005). La comparaison des registres français, américain et allemand en 1999, montre que l'âge moyen des décès est plus jeune en France (20,5 ans) qu'aux États-Unis (23 ans) (CDC et coll., 2004) ; la proportion d'adultes est de 33 % en France, de 38 % aux États-Unis et de 42 % en Allemagne. Le paramètre fonctionnel respiratoire le plus prédictif du facteur pronostique, le VEMS (volume expiratoire maximum par seconde) moyen, est de 69 % en France, 74 % aux États-Unis et 75 % en Allemagne. En 2001, le pourcentage de patients âgés au moins de 18 ans est respectivement de 34 %, 39 % et 43 % en France, aux États-Unis et au Royaume-Uni (Roussey et Deneuville, 2005).

Il est primordial que les patients soient pris en charge précocement afin de ralentir l'évolution vers des lésions définitives, notamment respiratoires, et ainsi de pouvoir bénéficier des futurs traitements (Sims et coll., 2005a et b). On sait que la fonction respiratoire commence à se dégrader dès la naissance, l'atteinte pulmonaire étant déjà significative avant l'apparition des premiers symptômes (Khan et coll., 1995).

L'amélioration de l'espérance de vie et de sa qualité sont telles que le rapport bénéfice/coût devient également un paramètre important, notamment lorsque le diagnostic sur symptômes cliniques est retardé, ce qui est fréquemment le cas (Lee et coll., 2003 ; Mehta et coll., 2005 ; Rosenberg et Farrell, 2005 ; Sims et coll., 2005c ; Simpson et coll., 2005 ; Wilfond et coll., 2005). La prise en charge du patient atteint de mucoviscidose, telle que réalisée dans de nombreux pays et maintenant en France, constitue un modèle qui peut servir à d'autres maladies chroniques touchant l'enfance puis l'adulte (Schechter et Margolis, 2005).

Difficultés diagnostiques

Des difficultés diagnostiques apparaissent lorsqu'une mutation dite modérée est mise en évidence lors de l'étude exhaustive du gène qui complète un TS intermédiaire, après un taux de TIR élevé (Comeau et coll., 2004b). S'agit-il d'une mucoviscidose, qui aura une évolution classique, ou bien d'une anomalie de CFTR, qui sera éventuellement pathogène plusieurs années plus tard. Le

premier cas s'inscrit en médecine préventive : éviter ou au moins retarder les complications classiques de la maladie grâce à une prise en charge précoce adaptée. Le second cas s'inscrit en médecine prédictive : est-il bien licite de faire ce diagnostic chez le nouveau-né ?

Cette situation n'est pas rare puisqu'elle a été retrouvée pour 8,9 % des mucoviscidoses diagnostiquées en Bretagne depuis la mise en place du DNM en 1989 (Roussey et coll., 2005). Le suivi de ces enfants montre qu'ils évoluent favorablement. Cependant, plusieurs observations concernant ces mutations modérées, rapportées dans la littérature, révèlent des évolutions classiques de mucoviscidose (Roussey et coll., 2005). Il faut donc rester très prudent quant aux messages délivrés aux parents. Il est recommandé de voir ces enfants régulièrement dans un CRCM, au moins une fois par mois et non par trimestre comme dans une mucoviscidose classique (Roussey et coll., 2005).

Le DNM n'est pas un dépistage d'hétérozygotes (Munck et coll., 2005), même si certains peuvent être repérés par une hypertrypsinémie (Castellani et coll., 1999 et 2001).

La finalité du DNM est bien celle de dépister des nouveau-nés qui seront malades. L'introduction de l'étude du gène a certes amélioré la sensibilité du test de dépistage, mais a contraint à gérer également la prise en charge des familles chez lesquelles on découvre une hétérozygotie de leur enfant. L'utilisation d'un deuxième marqueur biochimique, la *Pancreatitis Associated Protein* (PAP), en cours d'étude, couplée au dosage de la TIR sur le même carton de prélèvement, pourrait éventuellement supprimer ou diminuer significativement la recherche des mutations CFTR. Les résultats sont encourageants, mais l'étude mérite d'être prolongée avant une validation définitive (Sarles et coll., 2005).

Que ce soit pour la mucoviscidose ou toute autre maladie, tout programme de DNN doit être accompagné d'une information éclairée de la population et des professionnels afin d'avoir leur assentiment (Twomey, 2002 ; Dillard et coll., 2004 ; Edgar, 2004). Cette information doit être délivrée à la famille lors de la réalisation du test (obligatoire en cas de test génétique) et doit être accompagnée lors de la restitution du résultat, bien évidemment si le nouveau-né est atteint, mais également en cas de découverte d'hétérozygotie, concept qui n'est pas toujours évident à expliquer à des familles (McLaughlin et coll., 1999 ; Roussey, 2001 ; Dillard et coll., 2004).

Même si les arguments en faveur du DNM sont devenus plus robustes, on arrivera difficilement à prouver son efficacité à long terme (Simpson et coll., 2005). Il a été ainsi calculé que pour un centre dépistant 100 000 nouveau-nés par an, en supposant une incidence de 1/3 500, il faudrait 35 ans de recrutement pour faire la preuve d'une réduction de 50 % de la mortalité à 10 ans (Khoury, 1997).

Question du dépistage néonatal de l'hémochromatose ou le principe de médecine prédictive appliquée à l'enfant

Un éventuel DNN de l'hémochromatose héréditaire HFE (ou hémochromatose de type 1) peut être pris comme exemple pour illustrer la question de tests génétiques effectués chez l'enfant pour des maladies qui ne se révèleront que chez l'adulte. Il s'agit là de la question de la médecine prédictive (*American Academy of Pediatrics*, 2001 ; Robertson et Savulescu, 2001).

Ainsi, des parents ou des professionnels pourraient demander à ce que l'enfant subisse des tests génétiques afin de savoir s'il va développer une maladie à l'âge adulte. Cette demande est pour l'instant interdite par la législation française mais elle existe dans certains pays. Une enquête réalisée au Royaume-Uni en 1999 a montré que 165 professionnels de la santé ont fait subir ce type de test de dépistage à 955 enfants et 178 répondants en ont fait de même à 3 319 enfants pour connaître leur statut de porteur (Fryer, 2000). Une enquête, menée auprès de 105 laboratoires canadiens et américains effectuant des tests de dépistage génétique, révèle que la majorité de ces laboratoires ont reçu et accepté des demandes pour tester des enfants normaux afin de savoir s'ils étaient atteints d'une maladie génétique ou pour connaître leur statut de porteur (Société canadienne de pédiatrie, 2003). Une étude américaine plus récente révèle le désir des parents d'effectuer ces tests et les réticences des professionnels, en insistant sur le caractère confidentiel essentiel des données (Campbell et Ross, 2005). Pour un enfant, il est difficile de prévoir si le dépistage pendant l'enfance lui sera bénéfique à l'âge adulte (Evans et coll., 2001 ; Haut comité de la santé publique, 2001).

L'hémochromatose génétique est une maladie autosomique récessive dont le gène a été identifié en 1996 (*HFE1*) avec sa principale mutation, C282Y, en cause dans plus de 95 % des phénotypes hémochromatosiques. Cette maladie présente la particularité de pouvoir être traitée facilement pour autant que son diagnostic soit précoce, c'est-à-dire avant que les complications dues à la surcharge en fer ne surviennent (Rochette et Cadet, 2006). Trois stades évolutifs sont décrits (Deugnier et Le Gall, 2004) : stade 0 de prédisposition génétique au cours duquel l'affection est totalement quiescente, stade 1 d'expression biologique marqué par une augmentation du coefficient de saturation de la transferrine à laquelle s'associe secondairement une élévation progressive du taux sérique de la ferritine, et stade 2 d'expression clinique engageant le pronostic fonctionnel (asthénie, ostéo-arthropathie, hypogonadisme…) puis le pronostic vital (cirrhose avec son risque de carcinome hépatocellulaire, diabète, cardiomyopathie…).

Plusieurs points méritent d'être rappelés au sujet de cette maladie (Anaes, 1999 et 2004 ; Deugnier et Le Gall, 2004) : premièrement, l'hémochromatose apparaît, avec une prévalence de 0,2 à 0,9 %, comme l'une des maladies héréditaires les plus fréquentes dans les populations d'origine européenne. Cependant, le nombre exact de cas d'hémochromatose HFE1 cliniquement

exprimés n'est pas connu en France avec exactitude, parce que les prévalences phénotypiques et génotypiques ne se recouvrent que partiellement ; en effet, un pourcentage important d'homozygotes C282Y, même âgés, ne développent pas de surcharge en fer cliniquement significative, au moment du dépistage (Coppin et coll., 2003).

Deuxièmement, l'hémochromatose présente une longue phase de latence ; elle demeure longtemps asymptomatique, l'âge moyen au moment du diagnostic est de 50 ± 13 ans avec un délai diagnostique moyen de 10 ± 10 ans (McDonnell et coll., 1999). Cette longue phase de latence est indiscutablement propice à la réalisation d'un dépistage systématique, mais l'histoire naturelle de la maladie demeure mal connue. Il existe en effet des formes d'expression précoce liées, soit à un génotype particulier, soit à l'intervention de facteurs de révélation et d'aggravation comme l'alcool, et à l'inverse, des formes qui demeurent inexprimées tout au long de la vie.

Troisièmement, l'hémochromatose est une affection potentiellement sévère car elle obère le pronostic fonctionnel par les manifestations générales (asthénie) et, surtout, ostéo-articulaires qu'elle induit et, au stade de ses complications viscérales, elle est responsable d'une surmortalité précoce. Mais on a vu que la fréquence des formes graves de la maladie demeure très en retrait de celle de l'homozygotie C282Y et on ne dispose pas d'études longitudinales permettant de savoir si un homozygote stade 0 ou 1 au moment du dépistage est ou non à risque de développer ultérieurement un stade 2 (Anaes, 2004).

Quatrièmement, le diagnostic de l'hémochromatose est aisé car il repose sur la mise en évidence d'une élévation de la saturation de la transferrine puis la démonstration d'une homozygotie C282Y. Mais en condition de dépistage systématique, il existe de nombreux faux positifs et faux négatifs de la saturation de la transferrine qui imposent, les premiers, d'effectuer le test génétique chez près de 10 % de la population et, les seconds, de répéter cette mesure à plusieurs reprises au cours de la vie.

Enfin, l'hémochromatose bénéficie d'un traitement simple et efficace (phlébotomies régulières permettant l'évacuation de la surcharge en fer) restaurant une espérance de vie normale lorsqu'il est mis en œuvre avant le stade des complications viscérales. Mais l'histoire naturelle de la maladie étant mal connue, il n'est pas démontré que le sujet dont la seule expression est biologique bénéficie réellement du traitement déplétif en termes de morbidité et de mortalité.

Si un dépistage systématique devait se faire dans la population, plusieurs stratégies pourraient être envisagées dont celle d'un DNN. En effet, il est difficile d'obtenir l'exhaustivité d'une population d'adultes pour réaliser un dépistage de masse, alors que les nouveau-nés constituent une population dite « captive », qui bénéficie déjà d'un DNN à la maternité. Le choix d'un DNN de l'hémochromatose par un test génétique pourrait paraître sans

fondement dans la mesure où les paramètres biochimiques, témoins d'une anomalie du métabolisme du fer ne s'élèvent pas dans la prime enfance et qu'aucune mesure thérapeutique n'est justifiée chez le nouveau-né homozygote. Cependant, lorsqu'un nouveau-né possède le génotype morbide, le risque relatif pour ses parents d'être eux-mêmes porteurs du même génotype est 17 fois plus grand que le risque dans la population générale (Rochette et coll., 2000). Cela signifie que, si le dépistage ne bénéficie pas immédiatement au nouveau-né, il peut bénéficier rapidement aux autres membres de sa famille, ce qui diminue considérablement le coût du dépistage. Cette stratégie, appelée « *reverse cascade screening* » (Krawczak et coll., 2001 ; Cadet et coll., 2005), est bien sûr techniquement possible et a été réalisée à titre expérimental (Rochette et Cadet, 2006). Elle s'éloigne des critères fondamentaux de DNN de Wilson et Jungner, puisque le nouveau-né devient un moyen de réaliser un dépistage familial alors qu'il n'en tire aucun bénéfice immédiat. Dans le cadre actuel du DNN, le dépistage de l'hémochromatose est rejeté (Anaes, 2004 ; Delatycki et coll., 2004 ; Rochette et Cadet, 2006). Si les juristes incluent dans la définition du DNN la notion des autres membres de la famille comme bénéficiaires (Therrell, 2005) cette décision va-t-elle évoluer ?

La question du dépistage de l'hémochromatose reste donc posée (Cogswell et coll., 1999 ; Barash, 2000 ; Beutler, 2000 ; Dooley et Walker, 2000 ; Gilbert, 2000 ; Worwood, 2000 ; Adams et coll., 2001 ; Byrnes et coll., 2001 ; Worwood, 2001 ; Adams, 2002 ; Burke et coll., 2002 ; Gertig et coll., 2002 ; Chalès et Guggenbuhl, 2003 ; Hicken et coll., 2003 ; Adams, 2005 ; Scotet et coll., 2005) et plusieurs stratégies sont proposées (Niederau et Strohmeyer, 2002 ; Anaes, 2004).

Les études économiques qui ont analysé le dépistage systématique de l'hémochromatose en population adulte, ont toutes conclu, malgré des hypothèses différentes, en faveur du dépistage par rapport à l'absence de dépistage et traitement des complications associées à la maladie (Anaes, 2004). Comparant les dépistages génétique et phénotypique, elles concluent que :

- pour les probants, l'association du dépistage phénotypique en première intention au dépistage génétique se traduit par plus de cas dépistés et une meilleure observance, et ce, à moindre coût pour le financeur du programme ;
- le test génétique en première intention est utile dans le dépistage familial pour identifier les personnes à risque de développer la maladie et débuter un suivi régulier des marqueurs biologiques. Le dépistage familial serait plus efficace que le dépistage en population générale car il concerne une population à plus haut risque d'être porteuse de la mutation C282Y. Les études permettent de conclure à la pertinence du dépistage génétique familial de l'hémochromatose HFE1 par rapport à une absence de dépistage ou au dépistage en population générale, du fait du moindre nombre de personnes à tester pour identifier un homozygote C282Y et donc de son moindre coût associé à une plus grande efficacité (El-Serag et coll., 2000 ; Krawczak et coll., 2001).

Le dépistage familial s'adresse en première intention aux apparentés du premier degré du probant (parents, frères et sœurs, enfants) et devrait être (Moirand et coll., 1999 ; Brissot et coll., 2001) :
• phénotypique chez les parents du probant (avec test génétique chez les sujets pour lesquels une anomalie a été découverte) ;
• phénotypique et génétique dans la fratrie du probant ;
• génétique chez l'autre parent naturel de l'enfant du probant afin d'estimer les risques d'homozygotie C282Y chez les enfants mineurs.

Actuellement en France, moins de 50 % des frères et sœurs de l'ensemble des probants bénéficient d'un test génétique. Les données mettent en évidence que la sous-population la plus directement susceptible de développer une hémochromatose HFE1 n'est pas celle qui est étudiée en priorité. En effet, les apparentés les plus à risque se trouvent parmi les frères et sœurs du probant et non chez leurs enfants (Anaes, 2004).

Pour l'ensemble de la population cible, c'est-à-dire les hommes âgés d'au moins 35 ans et les femmes de 55 ans et plus, c'est la stratégie de dépistage associant le coefficient de saturation de la transferrine et le test génétique qui a le coût par cas dépisté le moins élevé (Bassett et coll., 1997 ; Adams et Valberg, 1999).

L'ensemble des discussions et une revue exhaustive de la littérature sont disponibles auprès de la conférence de consensus, organisée par l'Anaes en 2004, intitulée « Évaluation clinique et économique du dépistage de l'hémochromatose HFE1 en 2004 ». La conclusion générale de cette conférence était que la question de l'opportunité du dépistage systématique de l'hémochromatose HFE1 en population générale française reste posée. Elle relève d'une décision politique, compte tenu du coût total des stratégies et de leur efficacité respective et de l'absence de données cliniques évaluant son efficacité à long terme. L'analyse coût/efficacité ne permet ni de décider de cette mise en place, ni même de trancher clairement en faveur de l'une ou l'autre des stratégies le cas échéant. Il existe toutefois des arguments cliniques en faveur de la mise en œuvre d'études pilotes de dépistage afin d'en évaluer la faisabilité dans les régions possédant déjà l'infrastructure adéquate. Ces études auraient notamment pour objectif de répondre aux questions en suspens concernant :
• l'âge auquel le dépistage devrait être fait ;
• la stratégie qu'il conviendrait d'adopter ;
• les seuils des tests biologiques ;
• la périodicité de la surveillance biologique ;
• la durée totale de cette surveillance ;
• l'adhésion des populations cibles aux stratégies de dépistage envisagées ;
• le coût total du dépistage.

 À cette étape, un DDN de l'hémochromatose en France n'est pas envisagé.

En conclusion, les nouvelles technologies et les nouvelles forces économiques et sociales posent des challenges éthiques et cliniques au dépistage néonatal : adapter les standards cliniques et éthiques à la rapidité des développements technologiques et préparer les réponses des systèmes de santé publique face aux avancées médicales et aux forces sociales, professionnelles et du public, qui poussent à l'extension des programmes de dépistage néonatal (Alexander et Van Dyck, 2006 ; Howell, 2006 ; Llyod-Puryear et coll., 2006 ; Sweetman et coll., 2006 ; Van Dyck et Edwards, 2006). Les dépistages par MS/MS de la mucoviscidose et de l'hémochromatose illustrent ces challenges. Avant de lancer de nouveaux programmes de dépistage, il faut s'assurer que ceux-ci seront compris, acceptés et supportés par la collectivité (Botkin et coll., 2006 ; Carroll et Downs, 2006) afin qu'ils puissent être proposés de façon équitable à l'ensemble de la population et non réservés à certaines régions ou catégories de population, comme cela se passe actuellement aux États-Unis (Johnson et coll., 2006 ; Therrell, 2006), une harmonisation des programmes y étant d'ailleurs vivement souhaitée (*American College of Medical Genetics Newborn Screening Expert Group*, 2006).

BIBLIOGRAPHIE

ACCURSO FJ, SONTAG MK, WAGENER JS. Complications associated with symptomatic diagnosis in infants with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2005, **147** (3 suppl) : S37-41

ACHARYA K, ACKERMAN PD, FRIEDMAN ROSS L. Pediatrician's attitudes toward expanding newborn screening. *Pediatrics* 2005, **116** : e476-84

ACTON JD, WILMOTT RW. Phenotype of CF and the effects of possible modifier genes. *Paediatr Respir Rev* 2001, **2** : 332-339

ADAMS PC. Population screening for hemochromatosis -- are we finding people with a disease or a biochemical curiosity? *Semin Gastrointest Dis* 2002, **13** : 89-94

ADAMS PC. Screening for haemochromatosis -producing or preventing illness? *Lancet* 2005, **366** : 269-271

ADAMS PC, VALBERG LS. Screening blood donors for hereditary hemochromatosis: decision analysis model comparing genotyping to phenotyping. *Am J Gastroenterol* 1999, **94** : 1-9

ADAMS PC, WALKER AP, ACTON RT. A primer for predicting risk of disease in HFE-linked hemochromatosis. *Genet Test* 2001, **5** : 311-316

AGENCE NATIONALE D'ACCRÉDITATION ET D'ÉVALUATION EN SANTÉ (ANAES). Évaluation clinique et économique de l'intérêt du dépistage de l'hémochromatose génétique en France. Service évaluation technologique et économique. Juin 1999. www.anaes.fr ou has.fr

AGENCE NATIONALE D'ACCRÉDITATION ET D'ÉVALUATION EN SANTÉ (ANAES). Conférence de consensus. Prise en charge du patient atteint de mucoviscidose.

Recommandations. Paris 18-19 novembre 2003. *Rev Mal Respir* 2003, **20** : 149-157 et *Arch Pediatr* 2003, 10 : 280-294. www.anaes.fr ou has.fr

AGENCE NATIONALE D'ACCRÉDITATION ET D'ÉVALUATION EN SANTÉ (ANAES). Évaluation clinique et économique du dépistage de l'hémochromatose HFE1 en 2004. Service évaluation technologique et économique. Avril 2004. www.anaes.fr ou has.fr

ALEXANDER D, VAN DYCK PC. A vision of the future of newborn screening. *Pediatrics* 2006, **117** : 350-354

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Committee on Bioethics. Ethical Issues with genetic testing in pediatrics. *Pediatrics* 2001, **107** : 1451-1455

AMERICAN COLLEGE OF MEDICAL GENETICS NEWBORN SCREENING EXPERT GROUP. Newborn screening: toward a uniform screening panel and system - executive summary. *Pediatrics* 2006, **117** : 296-307

AMERICAN COLLEGE OF MEDICAL GENETICS, AMERICAN SOCIETY OF HUMAN GENETICS TEST (ACMG/ASHG), TECHNOLOGY TRANSFER COMMITTEE. Tandem mass spectrometry in newborn screening. *Genet Med* 2000, **2** : 267-269

ANDRESEN BS, DOBROWOLSKI SF, O'REILLY L, MUENZER J, MCCANDLESS SE, et coll. Medium-chain acyl-CoA deshydrogenase (MCAD) mutations identified by MS/MS-based prospective screening of newborns differ from those observed in patients with clinical symptoms: identification and characterization of a new, prevalent mutation that results in mild MCAD deficiency. *Am J Hum Genet* 2001, **68** : 1408-1418

ARMSTRONG D. Evidence for pulmonary inflammation and infection in asymtomatic cystic fibrosis infants and children. *Pediatr Pulmonol* 2005, suppl **28** : 162-163

ARMSTRONG DS, GRIMWOOD K, CARZINO R, CARLIN JB, OLINSKY A, PHEAN P. Lower respiratory infection and inflammation in infants with newly diagnosed cystic fibrosis. *BMJ* 1995, **310** : 1571-1572

ARMSTRONG DS, GRIMWOOD K, CARLIN JB, CARZINO R, GUITTEREZ JP, et coll. Lower airway inflammation in infants and young children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997, **156** : 1197-1204

ARNOLD CL, DAVIS TC, FREMPONG JO, HUMISTON SG, BOCCHINI A, et coll. Assessment of newborn screening parent education materials. *Pediatrics* 2006, **117** : 320-325

ARNOS KS. The implications of genetic testing for deafness. *Ear Hear* 2003, **24** : 324-331

ASSAEL BM, CASTELLANI C, OCAMPO MB, IANSA P, CALLEGARO A, VALSECCHI MG. Epidemiology and survival analysis of cystic fibrosis in an area of intense neonatal screening over 30 years. *Am J Epidemiol* 2002, **156** : 397-401

ASSOCIATION FRANÇAISE DE DÉPISTAGE ET DE PRÉVENTION DES HANDICAPS DE L'ENFANT (AFDPHE). Rapport d'activité 2005

ASSOCIATION VAINCRE LA MUCOVISCIDOSE. Recommandations du comité médical pour la prise en charge de la mucoviscidose. *Arch Pediatr* 2001, **8** (suppl 5) : 797-924

BARASH CI. Genetic discrimination and screening for hemochromatosis: then and now. *Genet Test* 2000, **4** : 213-218

BASSETT ML, LEGGETT BA, HALLIDAY JW, WEBB S, POWELL LW. Analysis of the cost of population screening for haemochromatosis using biochemical and genetic markers. *J Hepatol* 1997, **27** : 517-524

BASSETT M, DUNN C, BATTESE K, PEEK M. Acceptance of neonatal genetic screening for hereditary hemochromatosis by informed parents. *Genet Test* 2001, **5** : 317-320

BEUTLER E. Hemochromatosis population screening: a current status report. Introduction. *Genet Test* 2000, **4** : 95-96

BOBADILLA JL, FARRELL MH, FARRELL PM. Applying CFTR molecular genetics to facilitate the diagnosis of cystic fibrosis through screening. *Adv Pediatr* 2002a, **49** : 131-190

BOBADILLA JL, MACEK M JR, FINE JP, FARRELL PM. Cystic fibrosis : a worldwide analysis of CFTR mutations-correlation with incidence data and application to screening. *Hum Mutat* 2002b, **19** : 575-606

BONHAM JR, DOWNING M, DALTON A. Screening for cystic fibrosis : the practice and the debate. *Eur J Pediatr* 2003, **162** : S42-45

BOTKIN JR, CLAYTON EW, FOST NC, BURKE W, MURRAY TH, et coll. Newborn screening technology : proceed with caution. *Pediatrics* 2006, **117** : 1793-1799

BOYLE MP. Nonclassic cystic fibrosis and CFTR-related diseases. *Curr Opin Pulm Med* 2003, **9** : 498-503

BRAUN AT, FARRELL PM, FÉREC C, AUDREZET MP, LAXOVA A, et coll. Cystic fibrosis mutations and genotype-pulmonary phenotype analysis. *J Cyst Fibros* on line 2005 nov 2

BRISSOT P, GUYADER D, LAINÉ F, LORÉAL O, DEUGNIER Y, MOIRAND R. Hémochromatose génétique. *Med Nutr* 2001, **37** : 223-235

BROUARD J, LECOQ I, VIEL JF, GUILLOT M, LAURANS M, et coll. Évaluation du diagnostic et du suivi de la cohorte normande d'enfants dépistés atteints de mucoviscidose. *Arch Pediatr* 2001, **8** (Suppl 3) : 603-609

BURKE W. Genetic testing. *N Engl J Med* 2002, **347** : 1867-1875

BURKE W, REYES M, IMPERATORE G. Hereditary hemochromatosis: a realistic approach to prevention of iron overload disease in the population. *Best Pract Res Clin Haematol* 2002, **15** : 315-328

BUSH A, WALLIS C. Time to think again: cystic fibrosis is not an "all or none" disease. *Pediatr Pulmonol* 2000, **30** : 139-144

BYRNES V, RYAN E, BARRETT S, KENNY P, MAYNE P, CROWE J. Genetic hemochromatosis, a celtic disease: is it now time for population screening? *Genet Test* 2001, **5** : 127-130

CADET E, CAPRON D, GALLET M, OMANGA-LÉKÉ ML, BOUTIGNON H, et coll. Reverse cascade screening of newborns for hereditary haemochromatosis : a model for other late onset diseases? *J Med Genet* 2005, **42** : 390-395

CAMPBELL E, ROSS LF. Parental attitudes and beliefs regarding the genetic testing of children. *Community Genet* 2005, **8** : 94-102

CAMPBELL PW, WHITE TB. Newborn screening for cystic fibrosis : an opportunity to improve care and outcomes. *J Pediatr* 2005, **147** (3 suppl) : S2-5

CARLSON MD. Recent advances in newborn screening for neurometabolic disorders. *Curr Opin Neurol* 2004, **17** : 133-138

CARROLL AE, DOWNS SM. Comprehensive cost-utility analysis of newborn screening strategies. *Pediatrics* 2006, **117** : 287-295

CASTELLANI C. Evidence for newborn screening for cystic fibrosis. *Paediatr Resp Rev* 2003, **4** : 278-284

CASTELLANI C, BENETAZZO MG, BONIZZATO A, et coll. Cystic fibrosis mutations in heterozygous newborns with hypertrypsinemia and low sweat chloride. *Am J Hum Genet* 1999, **64** : 303-304

CASTELLANI C, BENETAZZO MG, TAMANINI A, BEGNINI A, MASTELLA G, PIGNATTI P. Analysis of the entire coding region of the cystic fibrosis transmembrane regulator gene in neonatal hypertrypsinaemia with normal sweat test. *J Med Genet* 2001, **38** : 202-205

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Using tandem mass spectrometry for metabolic disease screening among newborns: a report of a work group. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2001, **50** (RR-3) : 1-36

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC), GROSSE SD, BOYLE CA, BOTKIN JR, COMEAU AM, et coll. Newborn screening for cystic fibrosis: evaluation of benefits and risks and recommendations for state newborn screening programs. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2004, **53** (RR-13) : 1-37

CHALÈS G, GUGGENBUHL P. When and how should we screen for hereditary hemochromatosis ? *Joint Bone Spine* 2003, **70** : 263-270

CHAN KMS, PUCK JM. Development of population-based newborn screening for severe combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2005, **115** : 391-398

COGSWELL ME, BURKE W, MCDONNELL SM, FRANKS AL. Screening for hemochromatosis. A public health perspective. *Am J Prev Med* 1999, **16** : 134-140

COLLINS CE, MC DONALD-WICKS L, ROWE S, O'LOUGHLIN EV, HENRY RL. Normal growth in cystic fibrosis associated with a specialised centre. *Arch Dis Child* 1999, **81** : 241-246

COMEAU AM, LARSON C, EATON RB. Integration of new genetic diseases into statewide newborn screening: New England experience. *Am J Med Genet Part C (Semin Med Genet)* 2004a, **125C** : 35-41

COMEAU AM, PARAD RB, DORKIN HL, DOVEY M, GERSTLE R, et coll. Population-based newborn screening for genetics disorders when multiple mutation DNA testing is incorporated : a cystic fibrosis newborn screening model demonstrating increased sensitivity but more carrier detections. *Pediatrics* 2004b, **113** : 1573-1581

COPPIN H, BENSAID M, FRUCHON S, BOROT N, BLANCHE H, ROTH MP. Longevity and carrying the C282Y mutation for haemochromatosis on the HFE gene, case control study of 492 French centenarians. *BMJ* 2003, **327** : 132-133

CORVOL H, FLAMANT C, VALLET C, CLEMENT A, BROUARD J. Gènes modificateurs et mucoviscidose. *Arch Pediatr* 2006, **13** : 57-63

CROSSLEY JR, ELLIOT RB, SMITH PA. Dried-blood spot screening for cystic fibrosis in the newborn. *Lancet* 1979, **i** : 472-474

DANKERT-ROELSE JE, MEERMAN GJ. Long term prognosis of patients with cystic fibrosis in relation to early detection by neonatal screening and treatment in a cystic fibrosis centre. *Thorax* 1995, **50** : 712-718

DANKERT-ROELSE JE, MEERMAN GJ. Screening for cystic fibrosis-Time to change our position? *N Eng J Med* 1997, **337** : 997-998

DANKERT-ROELSE JE, MÉRELLE ME. Review of outcomes of neonatal screening for cystic fibrosis versus non-screening in Europe. *J Pediatr* 2005, **147** (suppl 3) : S15-20

DAVIS TC, HUMISTON SG, ARNOLD CL, BOCCHINI JA, BASS PF 3rd, et coll. Recommendations for effective newborn screening communication: results of focus groups with parents, providers, and experts. *Pediatrics* 2006, **117** : 326-340

DECLAU F, DOYEN A, ROBILLARD T, DE VAREBEKE SJ. Universal newborn hearing screening. *B-ENT* 2005, Suppl 1 : 16-21

DELATYCKI MB, POWELL LW, ALLEN KJ. Hereditary hemochromatosis genetic testing of at-risk children : what is the appropriate age ? *Genet Test* 2004, **8** : 98-103

DELPECH M. Les tests génétiques. *Arch Mal Cœur* 2003, **96** : 1030-1032

DEUGNIER Y, LE GALL JY. Faut-il promouvoir le dépistage systématique de l'hémochromatose génétique en France ? *Bull Acad Natl Med* 2004, **188** : 265-273

DHONDT JL. Implementation of informed consent for a cystic fibrosis newborn screening program in France : low refusal rates for optional testing. *J Pediatr* 2005, **147** (suppl 3) : S106-S108

DILLARD JP, CARSON CL, BERNARD CJ, LAXOVA A, FARRELL PM. An analysis of communication following newborn screening for cystic fibrosis. *Health Commun* 2004, **16** : 197-205

DIONISI-VICI C, DEODATO F, ROSCHINGER W, RHEAD W, WILCKEN B. "Classical" organic acidurias, propionic aciduria, methylmalonic aciduria and isovaleric aciduria: long-term outcome and effects of expanded newborn screening using tandem mass spectrometry. *J Inherit Metab Dis* 2006, **29** : 383-389

DOOLEY JS, WALKER AP. Genetic hemochromatosis: detection, management, and population screening. *Genet Test* 2000, **4** : 97-101

DOTT M, WINES RCM, ADAM B, GROSSE S. Newborn screening for MCAD deficiency. *In* : Genomic and population health. United States 2003. GWINN M, BEDROSIAN S, OTTMANN D, KHOURY MJ (eds). CDC, 2004 : 31-38

DOULL IJM, RYLEY HC, WELLER P, GOODCHILD MC. Cystic fibrosis-related deaths and the effect of newborn screening. *Pediatr Pulmonol* 2001, **31** : 363-366

EDGAR DA. Advances in genetics: implications for children, families and nurses. *Paediatr Nurs* 2004, **16** : 26-29

EL-SERAG HB, INADOMI JM, KOWDLEY KV. Screening for hereditary hemochromatosis in siblings and children of affected patients. A cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med* 2000, **132** : 261-269

EVANS JP, SKRZYNIA C, BURKE W. The complexities of predictive genetic testing. *BMJ* 2001, **322** : 1052-1056

FARRELL MH, FARRELL PM. Newborn screening for cystic fibrosis: ensuring more good than harm. *J Pediatr* 2003, **143** : 707-712

FARRELL MH, CERTAIN LK, FARRELL PM. Genetic counseling and risk communication services of newborn screening programs. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001, **155** : 120-126

FARRELL PM. Cystic fibrosis newborn screening: shifting the key question from "Should we screen" to "how should we screen ?". *Pediatrics* 2004, **113** : 1811-1812

FARRELL PM, KOSOROK MR, LAXOVA A, SHEN G, KOSCIK RE, et coll. Nutritional benefits of neonatal screening for cystic fibrosis. *N Eng J Med* 1997, **337** : 963-969

FARRELL PM, THE WISCONSIN CYSTIC FIBROSIS NEONATAL SCREENING STUDY GROUP. Improving the health of patients with cystic fibrosis through newborn screening. *Adv Pediatr* 2000, **47** : 79-115

FARRELL PM, KOSOROK MR, ROCK MJ, LAXOVA A, ZENG L, et coll. Early diagnosis of cystic fibrosis through neoanatal screening prevents severe malnutrition and improves long-term growth. Wisconsin Cystic Fibrosis Neonatal Study Group. *Pediatrics* 2001, **107** : 1-13

FARRELL PM, LI Z, KOSOROK MR, LAXOVA A, GREEN CG, et coll. Bronchopulmonary disease in children with cystic fibrosis after early or delayed diagnosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003a, **168** : 1100-1108

FARRELL PM, LI Z, KOSOROK MR, LAXOVA A, GREEN CG, et coll. Longitudinal evaluation of bronchopulmonary disease in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2003b, **36** : 230-240

FARRELL PM, LAI HJ, LI Z, KOSOROCK MR, LAXOVA A, et coll. Evidence on improved outcomes with early diagnosis of cystic fibrosis through neonatal screening: enough is enough! *J Pediatr* 2005, **147** (3 suppl) : S30-S36

FARRIAUX JP, VIDAILHET M, BRIARD ML, BELOT V, DHONDT JL. Neonatal screening for cystic fibrosis : France rises to the challenge. *J Inherit Dis* 2003, **26** : 729-744

FARRIAUX JP. Trente cinq ans de dépistage néonatal en France. Bilan et Perspectives. *In* : Progrès en Pédiatrie sociale ou l'enfant dans son environnement. ROUSSEY M, KREMP O (eds). Doin éditeur, Rueil Malmaison, 2004 : 23-39

FEINGOLD J, GUILLOUD-BATAILLE M, DE CROZES D. Neonatal screening for cystic fibrosis in France : possible reduced morbidity in detected patients. *In* : Neonatal screening for cystic fibrosis. Travert G (ed). Presses Universitaires, Caen, 1999 : 275-278

FEUCHTBAUM L, CUNNINGHAM G. Economic evaluation of tandem spectrometry screening in California. *Pediatrics* 2006, **117** : 280-286

FEUCHTBAUM L, FAULKNER L, VERGHESE S. Tandem mass spectrometry program implementation challenges for state newborn screening programs : national survey of barriers and issues. *Pediatrics* 2006a, **117** : 253-260

FEUCHTBAUM L, LOREY F, FAULKNER L, SHERWIN J, CURRIER R, et coll. California's experience implementing a pilot newborn supplemental screening program using tandem mass spectrometry. *Pediatrics* 2006b, **117** : 261-269

FLETCHER JM. Screening for lysosomal storage disorders. A clinical perspective. *J Inherit Metab Dis* 2006, **29** : 405-408

FRAZIER DM, MILLINGTON DS, MCCANDLESS DE, KOEBERT DD, WEAVIL SD, et coll. The tandem mass spectrometry newborn screening experience in North Carolina: 1997-2005. *J Inherit Metab Dis* 2006, **29** : 76-85

FRYER A. Inappropriate genetic testing of children. *Arch Dis Child* 2000, **83** : 283-285

GAO, UNITED STATES GENERAL ACCOUNTING. Newborn screening. Characteristics of state programs. 2003 : 43p

GARG U, DASOUKI M. Expanded newborn screening of inherited metabolic disorders by tandem mass spectrometry : clinical and laboratory aspects. *Clin Biochem* 2006, **39** : 315-332

GELB MH, TURECEK F, SCOTT CR, CHAMOLES NA. Direct multiplex assay of enzymes in dried spots by tandem mass spectrometry for the newborn screening of lysosomal storage disorders. *J Inherit Metab Dis* 2006, **29** : 397-404

GERTIG DM, FLETCHER A, HOPPER JL. Public health aspects of genetic screening for hereditary haemochromatosis in Australia. *Aust N Z J Public Health* 2002, **26** : 518-524

GILBERT F. Postscript: a status report on hemochromatosis population screening. *Genet Test* 2000, **4** : 229-231

GREEN NS, DOLAN SM, OINUMA M. Implementation of newborn screening for cystic fibrosis varies widely between states. *Pediatrics* 2004, **114** : 515-516

GREEN NS, DOLAN SM, MURRAY TH. Newborn screening: complexities in universal genetic testing. *Am J Public Health* on line 2006, Mar 29

GRODY WW. Molecular genetic risk screening. *Annu Rev Med* 2003, **54** : 473-490

GROSSE SD, KHOURY MJ, GREENE CL, CRIDER KS, POLLITT RJ. The epidemiology of medium chain acyl-CoA deshydrogenase deficiency : an update. *Genet Med* 2006, **8** : 205-212

GURIAN EA, KINNAMON DD, WAISBREN SE. Expanded newborn screening for biochemical disorders: the effect of a false-positive result. *Pediatrics* 2006, **117** : 1915-1921

HANNON H, LIM T, ADAM B, THERRELL B. Outcomes from tandem mass spectrometry (MS/MS) workshops in the United States and the performance evaluation of MS/MS laboratories. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2003, **34** (Suppl 3) : 121-126

HAUT COMITÉ DE LA SANTÉ PUBLIQUE (HCP). Médecine prédictive. Mythe et réalité. Dossier coordonné par Aymé S. *Adsp* 2001, **34** : 17-68

HICKEN BL, CALHOUN DC, TUCKER DC. Genetic testing for hemochromatosis : attitudes and acceptability among young and older adults. *Genet Test* 2003, **7** : 235-239

HILLER EH, LANDENBURGER G, NATOWICZ MR. Public participation in medical policy-making and the status of consumer autonomy: the example of newborn-screening programs in the United States. *Am J Public Health* 1997, **87** : 1280-1288

HOLTZMAN NA. Expanding newborn screening: how good is the evidence ? *JAMA* 2003, **290** : 2606-2608

HOWELL RR. We need expanded newborn screening. *Pediatrics* 2006, **117** : 1800-1805

HUANG MC, LEE CK, LIN SJ, LU IC. Parental consent for newborn screening in southern Taiwan. *J Med Ethics* 2005, **31** : 621-624

HULL J, THOMSON AH. Contribution of genetic factors other than CFTR to disease severity in cystic fibrosis. *Thorax* 1998, **53** : 1018-1021

HUMAN GENETICS COMMISSION (HGC). Profiling the newborn: a prospective gene technology? A report from a Joint Working Group of the Human Genetics Commission and the UK National Screening Committee. www.hgc.gov.uk. March 2005, 41p

HUPPKE P, KÖHLER K, LACCONE F, HANEFELD F. Indication for genetic testing : a checklist for Rett syndrome. *J Pediatr* 2003, **142** : 332-335

INTERNATIONAL SOCIETY OF NEONATAL SCREENING (ISNS). Neonatal screening programme in The Netherlands expanded. Newsletter 2005. www.isns-neoscreening.org

JOHNSON K, LLYOD-PURYEAR MA, MANN MY, RAMOS LR, THERRELL BL. Financing state newborn screening programs : sources and uses of funds. *Pediatrics* 2006, **117** : 270-279

KAYE CI, LAXOVA R, LIVINGSTON JE, LLOYD-PURYEAR MA, MANN M, et coll. Integrating genetic services into public health – Guidance for State and territorial programs from the National Newborn Screening and Genetics Resource Center (NNSGRC). *Community Genet* 2001, **4** : 175-196

KHAN ZT, WAGENER JS, BOST T, MARTINEZ J, ACCURSO FJ, RICHES DW. Early pulmonary inflammation in infants with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995, **151** : 1075-1082

KHARRAZI M, KHARRAZI LD. Delayed diagnosis of cystic fibrosis and the family perspective. *J Pediatr* 2005, **147** (Suppl 3) : S21-S25

KHOURY MJ. Newborn screening for cystic fibrosis: a paradigm for public health genetics policy development. *Pediatr Pulmonol* 1997, Suppl **14** : 194

KHOURY MJ, MCCABE LL, MCCABE ERB. Population screening in the age of genomic medicine. *N Engl J Med* 2003, **348** : 50-58

KONSTAN MW, BUTLER SM, WOHL ME, STODDARD M, MATOUSEK R, et coll. Investigators and Coordinators of the Epidemiologic Study of Cystic Fibrosis.

Growth and nutritional indexes in early life predict pulmonary function in cystic fibrosis. *J Pediatr* 2003, **142** : 624-630

KOSCIK RL, FARRELL PM, KOSOROK MR, ZAREMBA KM, LAXOVA A, et coll. Cognitive function of children with cystic fibrosis : deleterious effect of early malnutrition. *Pediatrics* 2004, **113** : 1549-1558

KOSCIK RL, LAI HJ, LAXOVA A, ZAREMBA KM, KOSOROK MR, et coll. Preventing early, prolonged vitamin E deficiency: an opportunity for better cognitive outcomes via early diagnosis through neonatal screening. *J Pediatr* 2005, **147** (Suppl 3) : S51-S56

KRAWCZAK M, COOPER DN, SCHMIDTKE J. Estimating the efficacy and deficiency of cascade genetic screening. *Am J Hum Genet* 2001, **69** : 361-370

KULCZYCKI LL, KOSTUCH M, BELLANTI JA. A clinical perspective of cystic fibrosis and new genetic findings: relationship of CFTR mutations to genotype-phenotype manifestations. *Am J Med Genet* 2003, **116A** : 262-267

LABERGE C, KHARABOYAN L, AVARD D. Le dépistage des nouveau-nés, le consentement et la mise en banque. www.humgen.unmontreal.ca/int/GE/fr/2004-3Fr.pdf

LAI HJ, CHENG Y, CHO H, KOSOROK MR, FARRELL PM. Association between initial disease presentation, lung disease presentation, lung disease outcomes, and survival in patients with cystic fibrosis. *Am J Epidemiol* 2004, **159** : 537-546

LAI HJ, CHENG Y, FARRELL PM. The survival advantage of patients with cystic fibrosis diagnosed through neonatal screening : evidence from the United States Cystic Fibrosis Foundation registry data. *J Pediatr* 2005, **147** (Suppl 3) : S57-S63

LEE DS, ROSENBERG MA, PETERSON A, MAKHOLM L, HOFFMAN G, et coll. Analysis of the costs of diagnosing cystic fibrosis with a newborn screening program. *J Pediatr* 2003, **142** : 617-623

LEVY HL, ALBERS S. Genetic screening of newborns. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2000, **1** : 139-177

LINDNER M, HO S, FANG-HOFFMANN J, HOFFMANN GF, KOLKER S. Neonatal screening for glutaric aciduria type I : strategies to proceed. *J Inherit Metab Dis* 2006, **29** : 378-382

LLYOD-PURYEAR MA, TONNIGES T, VAN DYCK PC, MANN MY, BRIN A, et coll. American Academy of Pediatrics Newborn Screening Task Force recommendations : how far have we come ? *Pediatrics* 2006, **117** : 194-211

LUKACS Z, SANTER R. Evaluation of electrospray-tandem mass spectrometry for the detection of phenylketonuria and other rare disorders. *Mol Nutr Food Res* 2006, **50** : 443-450

MAHADEVA R, WEBB K, WESTERBEEK RC, CARROLL NR, DODD ME, et coll. Clinical outcome in relation to care in centres specialising in cystic fibrosis : cross sectional study. *BMJ* 1998, **316** : 1771-1775

MAIER EM, LIEBL B, RÖSCHINGER W, NENNSTIEL-RATZEL U, FINGERHUT R, et coll. Population spectrum of ACADM genotypes correlated to biochemical phenotypes

in newborn screening for medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Hum Mutat* 2005, **25** : 443-452

MALZAC P. Les tests génétiques en pédiatrie. *Soins Pédiatrie-Puériculture* 2002, **208** : 20-22

MANN MY, LLYOD-PURYEAR MA, LINZER D. Enhancing communication in the 21st century. *Pediatrics* 2006, **117** : 315-319

MARSDEN D, LARSON C, LEVY HL. Newborn screening for metabolic disorders. *J Pediatr* 2006, **148** : 577-584

MASSIE J, POPLAWSKI N, GOLDBLATT J, BYRNES C, WILCKEN B, ROBERTSON C. Genotype-phenotype correlation in individuals with the R117H or R117C mutations: influence of the intron 8 polythymidine sequence. *Pediatr Pulmonol* 1999, Suppl **19** : 207

MASTELLA G, ZANOLLA L, CASTELLANI C, ALTIERI S, BALLARIN S, et coll. Neonatal screening for cystic fibrosis : long-term clinical balance. *Pancreatology* 2001, **1** : 531-537

MCCABE LL, THERRELL BL JR, MCCABE ER. Newborn screening rationale for a comprehensive, fully integrated public health system. *Mol Genet Metab* 2002, **77** : 267-273

MCCONKIE-ROSELL A, SPIRIDIGLIOZZI GA. "Family matters" : a conceptual framework for genetic testing in children. *J Genet Counsel* 2004, **13** : 9-29

MCDONNELL SM, PRESTON BL, JEWELL SA, BARTON JC, EDWARDS CQ, et coll. A survey of 2851 patients with haemochromatosis : symptoms and response to treatment. *Am J Med* 1999, **106** : 619-624

MCKAY KO, WATERS DL, GASKIN KJ. The influence of newborn screening for cystic fibrosis on pulmonary outcomes in New South Wales. *J Pediatr* 2005, **147** (Suppl 3) : S47-S50

MCKONE EF, EMERSON SS, EDWARDS KL, AITKEN ML. Effect of genotype on phenotype and mortality in cystic fibrosis : a retrospective cohort study. *Lancet* 2003, **361** : 1671-1676

MCLAUGHLIN S, LITTLEWOOD JM, SHAPIRO L, ELLIS L, BROWNLEE KG, CONWAY SP. Neonatal cystic fibrosis screening – co-ordination and communication in neonatal screening for cystic fibrosis. *In* : Neonatal Screening for Cystic Fibrosis. TRAVERT G (ed). Presses Universitaires de Caen, 1999 : 367-369

MCLEAN SAM. Genetic screening of children : the UK position. *J Contemporary Health and Policy* 1995, **12** : 113-130

MEHTA A, MUGFORD M, MCCORMICK J, MEHTA G, SIMS EJ. Is the treatment of newborn-screened CF patients less costly than their clinically diagnosed counterparts ? *Pediatr Pulmonol* 2005, Suppl **28** : 329-330

MÉRELLE ME, MEERMAN GS TE, DANKERT-ROELSE JE. The influence of treatment at a specialized center on the course of the disease of patients with cystic fibrosis. *In* :

Neonatal screening for cystic fibrosis. TRAVERT G (ed). Presses Universitaires de Caen, 1999 : 301-308

MÉRELLE ME, SCHOUTEN JP, GERRITSEN J, DANKERT-ROELSE JE. Influence of neonatal screening and centralized treatment on long-term clinical outcome and survival of CF patients. *Eur Resp J* 2001, **18** : 306-315

MÉRELLE ME, HUISMAN J, ALDERDEN-VAN DER VECHT A, TAAT F, BEZEMER D, et coll. Early versus late diagnosis: psychological impact on parents of children with cystic fibrosis. *Pediatrics* 2003, **111** : 346-350

MOIRAND R, JOUANOLLE AM, BRISSOT P, DEUGNIER Y. Le dépistage de l'hémochromatose génétique. *Hépato Gastro* 1999, **6** : 351-356

MORTON CC, NANCE WE. Newborn hearing screening- a silent revolution. *N Engl J Med* 2006, **354** : 2151-2164

MUNCK A, SAHLER C, BRIARD ML, VIDAILHET M, FARRIAUX JP. Mucoviscidose : organisation du dépistage néonatal français, premiers résultats enregistrés. *Arch Pediatr* 2005, **12** : 646-649

NATOWICZ M. Newborn screening. Setting evidence-based policy for protection. *N Engl J Med* 2005, **353** : 867-870

NENNSTIEL-RATZEL U, ARENZ S, MAIER EM, KNERR I, BAUMKOTTER J, et coll. Reduced incidence of severe metabolic crisis or death in children with medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency homozygous for c.985A>G identified by neonatal screening. *Mol Genet Metab* 2005, **85** : 157-159

NEWBORN SCREENING TASK FORCE, AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Serving the family from birth to the medical home – newborn screening: a blueprint for the future executive summary. *Pediatrics* 2000, **106** (Suppl 2) : 386-388

NIEDERAU C, STROHMEYER G. Strategies for early diagnosis of haemochromatosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002, **14** : 217-221

NIELSEN OH, THOMSEN BL, GREEN A, ANDERSEN PK, HAUGE M, SCHIOTZ PO. Cystic fibrosis in Denmark 1945 to 1985. An analysis of incidence, mortality and influence of centralized treatment on survival. *Acta Paediatr Scand* 1988, **77** : 836-841

NOONE PG, KNOWLES MR. « CFTR-opathies » : disease phenotypes associated with cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene mutations. *Respir Res* 2001, **2** : 328-332

OBSERVATOIRE NATIONAL DE LA MUCOVISCIDOSE (ONM). Rapport sur la situation de la mucoviscidose en France en 2001. Vaincre la mucoviscidose et Institut national d'études démographiques, Paris, 2004 : 102 p

OBSERVATOIRE NATIONAL DE LA MUCOVISCIDOSE (ONM). Bilan des données 2004. Vaincre la mucoviscidose et Institut national d'études démographiques, Paris, 2006 : 14 p

PANDOR A, EASTHAM J, BEVERLEY C, CHILCOTT J, PAISLEY S. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of neonatal screening for inborn errors of metabolism using tandem mass spectrometry: a systematic review. *Health Technol Assess* 2004, **8** : 1-312

PARAD RB, COMEAU AM. Diagnostic delemnas resulting from the immunoreactive trypsinogen/DNA cystic fibrosis newborn screening algorithm. *J Pediatr* 2005, **147** (Suppl 3) : S78-S82

POLLITT RJ. International perspectives on newborn screening. *J Inherit Metab Dis* 2006, **29** : 390-396

RAULT G, ROUSSEY M, DESRUES B, TURCK D, PEREZ T, et coll. Organisation du centre de soins. *Arch Pediatr* 2001, **8** (Suppl 5) : 802-817

RHEAD WJ. Newborn screening for medium-chain acyl-CoA deshydrogenase deficiency: a global perspective. *J Inherit Metab Dis* 2006, **29** : 370-377

RHEAD WH, IRONS M. The call from the newborn screening laboratory: frustation in the afternoon. *Pediatr Clin North Am* 2004, **51** : 803-818

RIBES A, RIUDOR E, GARAVAGLIA B, MARTINEZ G, ARRANZ A, et coll. Mild or absent clinical signs in twin sisters with short-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Europ J Pediat* 1998, **157** : 317-320

ROBERTSON S, SAVULESCU J. Is there a case in favour of predictive genetic testing in young children ? *Bioethics* 2001, **15** : 26-49

ROCHETTE J, CADET E. Faut-il dépister l'hémochromatose à la naissance ? *Rev Med Int* 2006, **27** : 1-4

ROCHETTE J, CAPRON D, CAPRON JP, JULIER C. Screening for hereditary haemochromatosis. *Am J Gastro* 2000, **95** : 1368-1369

ROCK MJ, HOFFMAN G, LAESSIG RH, KOPISH GJ, LITSHEIM TJ, FARRELL PM. Newborn screening for cystic fibrosis in Wisconsin: nine-year experience with routine trypsinogen/DNA testing. *J Pediatr* 2005, **147** (Suppl 3) : S73-S77

ROSCAM ABBING HDC. Neonatal screening, new technologies, old and new legal concerns. *Eur J Health Law* 2004, **11** : 129-137

ROSENBERG MA, FARRELL PM. Assessing the cost of cystic fibrosis diagnosis and treatment. *J Pediatr* 2005, **147** (3 Suppl) : S101-S105

ROSENFELD M. Overview of published evidence on outcomes with early diagnosis from large US observational studies. *J Pediatr* 2005, **147** (3 suppl) : S11-S14

ROSENSTEIN BJ, CUTTING GR. The diagnosis of cystic fibrosis : a consensus statement. Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel. *J Pediatr* 1998, **132** : 589-595

ROSS LF. Predictive genetic testing for conditions that present in childhood. *Kennedy Inst Ethics J* 2002, **12** : 225-244

ROUSSEY M. Dépistage néonatal de la mucoviscidose : l'information des parents. La Lettre de la mucoviscidose, Septembre 2001, 50 : 2 p

ROUSSEY M, DENEUVILLE E. Mise au point sur le dépistage néonatal de la mucoviscidose. *MT Pédiatrie* 2005, **8** : 156-165

ROUSSEY M, LE BIHANNIC A, MP AUDREZET MP, BLAYAU M, DAGORNE M, et coll. Dépistage néonatal de la mucoviscidose : problèmes diagnostiques et aspects éthiques des formes frontières. *Arch Pediatr* 2005, **12** : 650-653

ROWNTREE RK, HARRIS A. The phenotypic consequences of CFTR mutations. *Ann Hum Genet* 2003, **67** : 471-485

SARLES J, BERTHEZENE P, LE LOUARN C, SOMMA C, PERINI JM, et coll. Combining immunoreactive trypsinogen and pancreatitis-associated protein assays, a method of newborn screening for cystic fibrosis that avoids DNA analysis. *J Pediatr* 2005, **147** : 302-305

SARSFIELD JK, DAVIES JM. Negative sweat tests and cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1975, **50** : 463-466

SAXENA A. Issues in newborn screening. *Genet Test* 2003, **7** : 131-134

SCHECHTER MS, MARGOLIS P. Improving subspeciality healthcare: lessons from cystic fibrosis. *J Pediatr* 2005, **147** : 295-301

SCOTET V, VERLINGUE C, AUDREZET MP, CODET JP, CATHELINE M, et coll. Apport de la biologie moléculaire au dépistage néonatal de la mucoviscidose. *Immunoanal Biol Spéc* 2000a, **15** : 7-13

SCOTET V, DE BRAEKELEER M, ROUSSEY M, RAULT G, PARENT P, et coll. Neonatal screening for cystic fibrosis in Brittany, France: assessment of 10 years' experience and impact on prenatal diagnosis. *Lancet* 2000b, **356** : 789-794

SCOTET V, LE GAC G, MEROUR MC, MERCIER AY, CHANU B, et coll. Impact of HFE genetic testing on clinical presentation of hereditary hemochromatosis : new epidemiological data. *BMC Med Genet* 2005, **6** : 24

SERMET-GAUDELUS I, BONNEFONT JP, NGUYEN KHOA AT, LENOIR G. Un test de la sueur normal n'exclut pas le diagnostic de mucoviscidose. *Arch Pediatr* 2000, **7** : 594-596

SEWELL AC, GEBHARDT B, HERWIG J, RAUTERBERG EW. Acceptance of extended newborn screening: the problem of parental non-compliance. *Eur J Pediatr* 2004, **163** : 755-756

SIMPSON N, ANDERSON R, SASSI F, PITMAN A, LEWIS P, et coll. The cost-effectiveness of neonatal screening for cystic fibrosis: an analysis of alternative scenarios using a decision model. *Cost Eff Resour Alloc* 2005, **9** : 8

SIMS EJ, MCCORMICK J, MEHTA G, MEHTA A. Neonatal screening for cystic fibrosis is beneficial even in the context of modern treatment. *J Pediatr* 2005a, **147** (3 suppl) : S42-S46

SIMS EJ, MCCORMICK J, MEHTA G, MEHTA A. Newborn screening for cystic fibrosis is associated with reduced treatment intensity. *J Pediatr* 2005b, **147** : 306-11

SIMS EJ, MIRANDA M, MCCORMICK J, MEHTA G, MEHTA A. Cost consequences of not implementing a newborn screening program. *Pediatr Pulmonol* 2005c, suppl **28** : 329

SINSHEIMER JS, PALMER CGS, WOODWARD A. Detecting genotype combinations that increase risk for disease: the maternal-fetal genotype incompatibility test. *Genet Epidemiol* 2003, **24** : 1-13

SIRET D, BRETAUDEAU G, BRANGER B, DABADIE A, DAGORNE M, et coll. Comparing the clinical evolution of cystic fibrosis screened neonatally to that of cystic fibrosis diagnosed from clinical symptoms: a 10-year retrospective study in a French region (Brittany). *Pediatr Pulmonol* 2003, **35** : 342-349

SOCIÉTE CANADIENNE DE PÉDIATRIE. Des directives sur le dépistage génétique des enfants en santé. *Paediatr Child Health* 2003, **8** : 48-52

SONTAG MK, HAMMOND KB, ZIELENSKI J, WAGENER JS, ACCURSO FJ. Two-tired immunoreactive trypsinogen-based newborn screening for cystic fibrosis in Colorado: screening efficacy and diagnostic outcomes. *J Pediatr* 2005, **147** (3 suppl) : S83-S88

SOUTHERN KW, LITTLEWOOD JM. Newborn screening programmes for cystic fibrosis. *Paediatr Resp Rev* 2003, **4** : 299-305

STANKE F, TUMMLER B, BECKER T. Genetic modifiers in cystic fibrosis. *N Engl J Med* 2006, **354** : 88-90, author reply 88-90

STEWART B, ZABNER J, SHUBER AP, WELSH MJ, MCCRAY PB. Normal sweat chloride values do not exclude the diagnosis of cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995, **151** : 899-903

SWEETMAN L, MILLINGTON DS, THERRELL BL, HANNON WH, POPOVICH B, et coll. Naming and counting disorders (conditions) included in newborn screening panels. *Pediatrics* 2006, **117** : 308-314

THERRELL BL. US newborn screening policy dilemmas for the twenty-first century. *Mol Genet Metab* 2001, **74** : 64-74

THERRELL BL. Data integration and warehousing: coordination between newborn screening and related public health programs. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2003a, **34** (Suppl 3) : 63-68

THERRELL BL. Ethical, legal and social issues in newborn screening in the United States. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2003b, **34** (Suppl 3) : 52-58

THERRELL BL. National Conference of State Legislatures. *In* : Newborn Screening Conference for Legislators and Legislative Staff. Austin, Texas, USA, 28 septembre 2005

THERRELL BL, LLOYD-PURYEAR MA, MANN MY. Understanding newborn screening system issues with emphasis on cystic fibrosis screening. *J Pediatr* 2005, **147** (3 suppl) : S6-S10

THERRELL BL, JOHNSON A, WILLIAMS D. Status of newborn screening programs in the United States. *Pediatrics* 2006, **117** : 212-252

TURCK D, GROSSKOPF C, MOUTERDE O, RAINISIO M, GOEHRS JM, NAVARRO J. Current health status of the CF patients identified by neonatal screening in France. Data

from the European registry of cystic fibrosis (ERCF). *In* : Neonatal screening for cystic fibrosis. TRAVERT G (ed). Presses Universitaires de Caen, 1999 : 263-266

TWOMEY JG. Genetic testing of children : confluence or collision between parents and professionals? *AACN Clin Issues* 2002, **13** : 557-566

UUS K, BAMFORD J. Effectiveness of population-based newborn hearing screening in England : ages of interventions and profile of cases. *Pediatrics* 2006, **117** : 887-93

VAN DYCK PC, EDWARDS ES. A look at newborn screening : today and tomorrow. *Pediatrics* 2006, **117** : 193

VENDITTI LN, VENDITTI CP, BERRY GT, KAPLAN PB, KAYE EM, et coll. Newborn screening by tandem mass spectrometry for medium-chain acyl-coA deshydrogenase deficiency: a cost-effectiveness analysis. *Pediatrics* 2003, **112** : 1005-1015

VIDAILHET M. État actuel et perspectives du dépistage néonatal des maladies héréditaires du métabolisme (MHM) : problèmes techniques et éthiques. Communication au Groupe d'Étude Néonatal d'Ile-de-France, 22 mars 2005

WAGENER JS, SONTAG MK, ACCURSO FJ. Newborn screening for cystic fibrosis. *Curr Opin Pediatr* 2003, **15** : 309-315

WAISBREN SE, ALBERS S, AMATO S, AMPOLA M, BREWSTER TG, et coll. Effect of expanded newborn screening for biochemical genetic disorders on child outcomes and parental stress. *JAMA* 2003, **290** : 2564-2572

WILCKEN B. World wide experience and current issues in neonatal screening for CF. *In* : Neonatal screening for cystic fibrosis. TRAVERT G (ed). Presses Universitaires de Caen, 1999 : 301-308

WILCKEN B. Ethical issues in newborn screening and the impact of new technologies. *Eur J Pediatr* 2003a, **162** (Suppl 1) : S62-S66

WILCKEN B. Evaluating outcomes of newborn screening programs. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2003b, **34** (Suppl 3) : 13-18

WILCKEN B, WILEY V. Tandem mass spectrometry in the New South Wales newborn screening program. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2001, **50** (RR-3) : 33

WILCKEN B, WILEY V. Newborn screening methods for cystic fibrosis. *Paediatr Resp Rev* 2003, **4** : 272-277

WILCKEN B, WILEY V, CARPENTER K. Two years of routinenewborn screening by tandem mass spectrometry (MSMS) in New South Wales, Australia. *J Inherit Metab Dis* 2000, **23** (Suppl 1) : 4

WILCKEN B, WILEY V, HAMMOND J, CARPENTER K. Screening newborns for inborn errors of metabolism by tandem mass spectrometry. *N Engl J Med* 2003, **348** : 2304-2312

WILFOND BS, GOLLUST SE. Policy issues for expanding newborn screening programs: the cystic fibrosis newborn screening experience in the United States. *J Pediatr* 2005, **146** : 668-674

WILFOND BS, PARAD RB, FOST N. Balancing benefits and risks for cystic fibrosis newborn screening : implications for policy decisions. *J Pediatr* 2005, **147** (3 suppl) : S109-S113

WILSON JMG, JUNGNER F. Principles and Practice of Screening for Disease (Public Health Papers No.34). World Health Organization, Geneva, 1968

WORWOOD M. Early detection of genetic hereditary hemochromatosis: should all young adults be offered the genetic test? *Genet Test* 2000, **4** : 219-228

WORWOOD M. What is the role of genetic testing in diagnosis of haemochromatosis? *Ann Clin Biochem* 2001, **38** : 3-19

7

Tests génétiques en anténatal

Concernant les tests génétiques effectués en anténatal, il faut distinguer le diagnostic prénatal (DPN), le diagnostic préimplantatoire (DPI) et le dépistage préconceptionnel (DPC).

Le DPN peut être effectué à la demande d'un couple qui a déjà été confronté à une maladie génétique bien précise chez un précédent enfant ou dans leur famille proche ou encore après la découverte d'une anomalie morphologique chez le fœtus lors d'une échographie. En l'absence de signe d'appel, il ne s'agit plus réellement de diagnostic mais de dépistage dans une population générale de femmes enceintes. C'est le cas par exemple du triple test (Alpha-fœto-protéine, hormone choriogonadotrope ou hCG, et œstriol non-conjugué) proposé actuellement à presque toutes les femmes enceintes pour l'évaluation du taux de risque de trisomie 21.

Le diagnostic préimplantatoire (DPI) est également un DPN effectué au laboratoire à un stade ultra-précoce après la fécondation. Il consiste à prélever une ou quelques cellules d'un embryon libre (3 à 5 jours après la fécondation) avec une sélection d'un embryon, qui, en l'absence de l'anomalie génétique spécifique présente dans une famille, sera implanté chez la future mère. Mais le DPI ne peut se résumer à un seul DPN précoce et des dérives sont possibles. Le recours au DPI pour sélectionner un embryon, et donc un enfant donneur de cellules, génétiquement compatible avec sa sœur malade, est un exemple illustrant l'utilisation possible de cette technique dans le champ de la médecine prédictive (Testart, 2001).

Enfin, en période préconceptionnelle, il s'agit du dépistage des hétérozygotes dans une population générale. On rejoint le « *genetic profiling* » qui pose plus un problème éthique que économique, avec les notions de la place de la personne handicapée dans la société.

Diagnostic et dépistage prénatal

Il est nécessaire de distinguer diagnostic et dépistage.

Deux circonstances peuvent justifier un diagnostic prénatal (DPN) :
• soit le couple a déjà été confronté à une maladie génétique dans sa famille et souhaite en faire le diagnostic chez l'enfant qu'il attend, dans le but le plus souvent d'interrompre la grossesse en cas d'atteinte ;
• soit on découvre des anomalies fœtales à l'échographie et avant de prendre une décision de poursuite ou non de la grossesse, des investigations sont réalisées afin de savoir s'il s'agit d'une maladie génétique (Dommergues et Lyonnet, 2003 ; Girodon-Boulandet, 2003).

Dans le dépistage anténatal (DAN), il s'agit de dépister des affections génétiques dans une population générale, chez des couples qui n'ont pas d'antécédent familial particulier ; là encore on pourrait distinguer :
• d'une part le dépistage dans une population cible plus à risque que le reste de la population, par exemple le dépistage de la trisomie 21 par amniocentèse chez la femme enceinte de 35 ans et plus ;
• d'autre part dans une population générale sans risque identifié précis. Il s'agit, par exemple, du calcul de risque de trisomie 21, effectué avec le triple test et/ou la recherche échographique de la clarté nucale.

Le DPN a déjà fait l'objet d'une monographie complète de l'Inserm en 2003 (Dommergues et coll., 2003). Quelques exemples de maladies notamment la mucoviscidose serviront à illustrer les quatre situations (indiquées précédemment) où s'effectue un DPN.

Le DPN n'est pas vraiment une forme de prévention au sens classique du terme (Aymé, 2003a). Dans le cas des maladies héréditaires et des aberrations chromosomiques, une prévention primaire n'est pas envisageable. Une prévention secondaire, qui se définit comme la prévention des conséquences physiques d'une maladie, peut se concevoir par une intervention *in utero* (par exemple transfusions sanguines dans certaines maladies de l'hémoglobine), en période néonatale (dépistage de la phénylcétonurie ou PCU, par exemple, pour la mise en route d'un régime adapté), ou plus tard selon la nature du déficit. La prévention tertiaire consiste à prévenir le handicap social et les complications.

Les quatre objectifs du DPN sont rappelés par Aymé dans la monographie de l'Inserm (Aymé, 2003a) :
• informer les couples du risque qu'ils ont d'avoir un enfant atteint d'une anomalie grave et de la nature prévisible de cette anomalie ;
• réduire le niveau d'anxiété des couples à risque en leur offrant la possibilité d'exclure la présence d'une anomalie sévère chez l'enfant à naître ;
• donner la possibilité aux couples ne souhaitant pas mettre au monde un enfant atteint, d'avoir cependant des enfants en leur offrant la possibilité d'interrompre la grossesse en cas d'anomalie ;

• assurer une prise en charge optimale de la grossesse, de la naissance, et de la prise en charge de l'enfant à naître, grâce à un diagnostic précoce.

Les pathologies pouvant justifier un DPN sont celles qui sont suffisamment sévères pour que la question de la poursuite de la grossesse puisse être posée par les couples concernés et pour lesquelles une méthode permet d'en faire le diagnostic pendant la grossesse. Les pathologies concernées sont donc en grande partie des maladies génétiques, la plupart sont des anomalies chromosomiques et des anomalies du développement embryonnaire et fœtal de cause multifactorielle (Girodon-Boulandet, 2003).

D'un point de vue psychologique, il y a trois différences essentielles entre la situation de DPN chez les couples à risque génétique élevé et la situation de DAN d'une maladie génétique en population générale. Dans la première situation, il s'agit le plus souvent d'une demande active d'aide médicale de la femme ou du couple, à cause d'antécédents familiaux, tandis que, dans le DAN « de masse », un test est proposé sans demande préalable. La deuxième différence est que, dans le cas du DAN, la femme ou le couple n'ont que très exceptionnellement l'expérience de la maladie dépistée, parfois même, ils n'ont aucune connaissance à son sujet, ce qui pose le problème d'une information appropriée. La troisième différence concerne la nature même du résultat de l'acte. Dans le cas du DPN, on détecte avec quasi-certitude que l'enfant est atteint ou non, tandis que dans le DAN, il s'agit souvent, dans un premier temps, d'un résultat probabiliste beaucoup plus difficile à comprendre, ce qui peut être à l'origine de beaucoup de confusions (Evers-Kiebooms, 2003).

De nouvelles technologies augmentent de plus en plus les possibilités de DPN avec des techniques non invasives (Aksoy, 2001 ; Alderson et coll., 2001 ; Cunniff et coll., 2004 ; Krabchi et coll., 2005). C'est, par exemple, le développement de l'échographie fœtale ou plus récemment la détection d'ADN fœtal dans le sang maternel par différences épigénétiques entre le placenta et les cellules maternelles avec le gène maspin. L'ADN maspin hypométhylé est le premier marqueur d'ADN fœtal dans le plasma maternel permettant des mesures de concentrations de l'ADN fœtal et ainsi de distinguer les ADNs d'origine fœtale de ceux d'origine maternelle (Chim et coll., 2005). Il n'est donc plus nécessaire d'avoir recours à une technique invasive de prélèvement, (entraînant un risque de mort fœtale de 1 à 4 % selon la technique) pour effectuer un DPN. Dans ce contexte, des anomalies mineures sont de plus en plus souvent découvertes et se pose alors la question éthique de savoir si une interruption de grossesse est justifiée. Les positions des professionnels de santé, des politiques, du public apparaissent divergentes sur ce point : plutôt contre mais avec des aménagements dans des cas particuliers. Selon certains auteurs (Boyle, 2003), les parents doivent être informés et devraient pouvoir choisir la suite à donner à la grossesse. Leur refuser cette

possibilité est une atteinte à leur liberté individuelle. Selon cet auteur, les objections éthiques pour ce DPN sont :
• l'irrationalité, mais il peut y avoir des cas personnels particuliers ;
• la discrimination pour les enfants qui ont une anomalie ;
• le rationnement des ressources et l'injustice avec détournement de moyens pour ces anomalies mineures ;
• la réduction de la diversité génétique avec sélection des enfants et mythe de l'enfant parfait ;
• le préjudice au fœtus, mais les interruptions volontaires de grossesse (IVG) pour indications sociales n'ont pas le même critère restrictif ;
• une distinction floue entre IVG et interruption médicale de grossesse (IMG), l'anomalie mineure devenant en réalité un prétexte à une IVG qui ne veut pas se déclarer comme telle.

Le DPN est également réalisé, non pas pour des enfants malades, mais pour tester des incompatibilités génotypiques entre la mère et l'enfant par un test MFG (*Maternal Fœtal Genotype*) pouvant affecter le phénotype de l'enfant (Sinsheimer et coll., 2003).

L'extension du DPN pose des questions à l'ensemble de la société : les professionnels (médecins, éthiciens, économistes, juristes), la population générale et ses représentants c'est-à-dire les politiques, la société civile au sens large et le monde religieux (Singer et coll., 1999 ; Roop, 2000 ; Aksoy, 2001 ; Alderson et coll., 2001 ; Jallinoja, 2001 ; Shannon, 2001 ; Botkin, 2003 ; *Theology and Ethics Department*, 2003 ; Cunniff et coll., 2004 ; Heyman et coll., 2005 ; Metcalfe et coll., 2005 ; Sandelowski et Barroso, 2005 ; van den Berg et coll., 2005a ; Zindler, 2005).

Il faut par ailleurs disposer d'un réseau bien organisé de professionnels formés et de supports sociaux pour aider les familles quant à leur décision d'effectuer ou non un DPN et, en cas d'anomalie, de continuer ou non la grossesse (Alderson, 2001 ; Dormandy et Marteau, 2004 ; Elimian et coll., 2005 ; Jaques et coll., 2005 ; Ryan et coll., 2005 ; Langfelder-Schwind et coll., 2005). Plusieurs auteurs soulignent que le libre-choix de la famille devra toujours primer sur toutes autres considérations, notamment économiques (Kinzler et coll., 2002 ; Musci et Caughey, 2005 ; Ritchie et coll., 2005). Dans une étude hollandaise récente sur le DAN de la trisomie 21 avec la recherche de la clarté nucale et du triple test, l'acceptabilité des tests est relativement faible parmi deux groupes de femmes enceintes : 53 et 38 %. Les principales raisons évoquées pour refuser le DAN sont : non favorable au principe des tests de dépistage (42 %), dépistage non nécessaire (35 %), augmentation de leur anxiété (36 %), éventuels effets adverses des examens invasifs (32 %) ou opposition à une IMG (15 %). Ces réponses des femmes de la société hollandaise ne sont pas extrapolables à tous les pays. Elles montrent néanmoins la nécessité d'une information de qualité, si celle-ci est bien donnée, le choix des familles est respectable (Mennie et coll.,

1993 ; van den Berg et coll., 2005a et b). Une autre étude récente montre que si 86 % des nouvelles mères américaines adhèrent aux différents programmes de dépistage néonatal afin de prévenir ou réduire la sévérité d'une maladie, il n'y en a plus que 65 % qui sont favorables au dépistage si celui-ci est effectué dans un objectif de planification familiale future. Un tiers de ces femmes pensent que d'être porteur d'une anomalie génétique serait assimilé à une discrimination (Quinlivan et Suriadi, 2006). Dans un contexte de DAN systématique, l'acceptation des tests de dépistage ne signifie pas nécessairement que les femmes enceintes ont pris une décision libre et informée, car elles ne connaissent souvent pas les implications de ce type de test de dépistage. Dans certains journaux médico-sociologiques, les tests prénatals sont parfois considérés comme une hyper-médicalisation de la grossesse, avec le risque de « généticisation » des maladies et d'imposer à la femme une trop grande « responsabilité de la qualité de la progéniture » (Evers-Kiebooms, 2003).

Le recours au DPN est très différent d'un pays à l'autre, selon la perception de la maladie par la population et les professionnels, les attitudes vis-à-vis de l'IMG, avec une valeur prédictive significative pour le facteur « pratique religieuse » (Evers-Kiebooms, 2003). De plus l'opinion, tant des professionnels que de la population, évolue rapidement avec les années (Wray et coll., 2005).

Le DAN est entré dans les habitudes avec le triple test et la recherche de la clarté nucale pour le calcul du taux de risque de trisomie 21 (Fuchs et Peipert, 2005 ; Malone et coll., 2005 ; Palomaki 2005a et b ; Wright et Bradbury, 2005 ; Reddy et Mennuti, 2006). La meilleure stratégie est recherchée afin d'avoir un taux de faux-positifs le plus faible possible ; ces faux-positifs induisent la réalisation de gestes invasifs (amniocentèse) sur un calcul de risque a priori élevé alors que le caryotype fœtal se révèlera normal (Centini et coll., 2005 ; Cuckle et coll., 2005).

La question du DAN va continuer à se poser dans le futur avec les possibilités techniques permettant le dépistage dans des situations particulières comme par exemple pour un couple consanguin (Bennett et coll., 1999), pour un risque familial de cancer (Trepanier et coll., 2004) et pour beaucoup d'autres maladies : maladie de Fabry (Bennett et coll., 2002), thalassémie (Leung et coll., 2004), adrénoleucodystrophie liée à l'X (Wang et coll., 2005), syndrome de retard mental avec X-Fragile (McIntosh et coll., 2000 ; Aymé, 2003b ; Musci et Caughey, 2005 ; Sherman et coll., 2005), syndrome de Rett (Amir et coll., 2005). C'est également le cas pour la mucoviscidose (Langfelder-Schwind et coll., 2005).

Exemple de la mucoviscidose

Un DPN est organisé pour les couples qui ont déjà un enfant atteint de mucoviscidose ou chez qui une anomalie fœtale a été repérée par échographie

(Scotet et coll., 2002). Un DPN fiable est désormais réalisable par un test portant sur les cellules fœtales présentes dans le sang maternel ; ce test est aussi efficace que la biopsie des villosités choriales pour le DPN de la mucoviscidose (Saker et coll., 2006). Le DPN et le diagnostic échographique ont un impact de santé publique avec une diminution théorique de l'incidence de la maladie à la naissance. C'est ce qui a été observé en Bretagne sur une période de 14 ans avec une diminution de l'incidence de 30,5 % de la mucoviscidose avec le DPN (Scotet et coll., 2003). Mais il n'est pas certain que ce résultat se confirme, car il faut de nombreuses années d'observation pour évaluer l'impact d'une telle stratégie sur l'incidence d'une maladie, et par ailleurs le comportement des couples change. Par exemple, il y a eu un nombre important de naissances d'enfants atteints en Bretagne en 2005 alors que le dépistage néonatal de la mucoviscidose (DNM) a débuté en 1989. Grâce à ce DNM, des couples savent dès leur premier enfant malade qu'ils sont hétérozygotes au gène *CFTR* et peuvent ainsi éviter d'avoir un autre enfant atteint. Néanmoins, le libre choix des couples fait que certains n'hésitent pas à avoir plusieurs enfants atteints et refusent un diagnostic prénatal, compte tenu de l'amélioration de l'espérance de vie des patients.

Un dépistage génétique peut être proposé à toute famille qui a une histoire de mucoviscidose et pas uniquement aux parents d'enfant atteint : c'est ce qu'on appelle un dépistage en cascade (Roberts et coll., 2003).

La perception des professionnels sur le dépistage des porteurs du gène *CFTR* a évolué depuis sa découverte en 1989. Au début des années 1990, l'*American Society of Human Genetics* réservait le dépistage uniquement aux personnes ayant une histoire familiale de mucoviscidose. En 1997, le *US National Institutes of Health* (NIH) recommandait la recherche du gène *CFTR* chez tous les couples ayant une histoire familiale de mucoviscidose et attendant un enfant ou planifiant une grossesse (NIH, 1997). En 1998, une seconde conférence de consensus du NIH revenant sur ses recommandations soulignait que c'était prématuré de généraliser un DPN chez tous les couples ayant une histoire familiale de mucoviscidose et le *Centers for Disease Control and prevention* (CDC) recommandait de faire des études pilotes. En 2001, l'*American College of Medical Genetics* (ACMG), l'*American College of Obstetricians and Gynecologysts* (ACOG) et le *National Human Genome Research Institute* (NHGRI) recommandaient conjointement le dépistage des porteurs chez tous les couples qui désirent le savoir en préconceptionnel ou en prénatal (ACOG et ACMG, 2001 ; Balinsky et Zhu, 2004 ; Watson et coll., 2004). On peut rappeler également que le CDC a pris nettement position en faveur du dépistage néonatal (DNN) en 2004 (CDC, 2004).

Conjointement à ces évolutions, des programmes d'éducation sont recommandés compte tenu du faible niveau de connaissance du public sur la mucoviscidose (NIH, 1997). Quatre vingt trois pour cent de la population américaine demandent un test avant d'avoir un enfant. La réalisation de

tests de dépistage prénatal (DPN) est variable dans les études (de 50 à 78 %) selon la façon dont sont présentés le programme, le niveau d'éducation et le point de vue vis-à-vis de l'avortement (NIH, 1997).

La généralisation d'un DAN de mucoviscidose ne peut se faire sans une information éclairée et l'assentiment de la population (Stuhrmann et coll., 2000). Une étude menée auprès d'un groupe d'adultes testés pour détecter s'ils étaient porteurs asymptomatiques de la mucoviscidose (DAN), montre le rôle joué par le DAN dans le planning d'une grossesse et le recours au DPN en cas de grossesse à risque génétique. Si ces adultes étaient informés avant le mariage de la présence d'un risque de 25 % d'avoir un enfant atteint, 42 % décideraient d'avoir une grossesse avec DPN et 32 % décideraient de ne pas avoir d'enfant. S'ils étaient seulement informés du risque au début de la grossesse, 84 % feraient appel au diagnostic (Denayer et coll., 1997). Dans l'État de Victoria en Australie, 67 % des couples ayant déjà eu un enfant atteint font appel au DPN pour une grossesse ultérieure (Sawyer et coll., 1998).

En 2004, une équipe de Poitiers a soumis au Comité consultatif national d'éthique (CCNE) un projet d'étude pilote concernant le dépistage de la mutation F508 du gène *CFTR* (mutation la plus fréquemment rencontrée dans la mucoviscidose), chez la mère en début du deuxième trimestre de la grossesse. Le protocole proposait de coupler le DPN de la mucoviscidose à celui de la trisomie 21 lors de la réalisation du triple test. Le CCNE a émis un avis défavorable à cette proposition compte tenu des incertitudes sur les résultats (CCNE, 2004). En effet, la mutation F508 ne couvre qu'environ 70 % des gènes *CFTR* dans la population française (variable selon les régions). Limiter la recherche à cette seule mutation exclurait donc près de 30 % de porteurs. Cela diminuerait le nombre mais n'empêcherait pas totalement la naissance d'enfants atteints de mucoviscidose (dans l'hypothèse où les couples demanderaient une IMG, ce qui est loin d'être systématique). Il y aurait donc toujours des malades avec le risque que les investissements pour ce DAN se fassent au détriment des malades et de la recherche. De plus, en l'absence de corrélations clinico-génétiques parfaites (Braun et coll., 2005), on ne peut affirmer avec certitude quelle sera l'évolution de la maladie, d'autant que la qualité et l'espérance de vie des malades ne cessent de s'améliorer. La persistance d'une proportion faible mais irréductible de mutations non détectées par les tests moléculaires plus l'impossibilité de prédire avec certitude la situation de l'enfant à naître à partir de son génotype rendent vide de sens le concept même d'« éradication » de la maladie (CCNE, 2004). Enfin, le CCNE souligne le retentissement psychosocial d'une telle démarche, qui comporte plusieurs étapes anxiogènes, depuis la proposition de dépistage jusqu'à l'annonce du résultat. Le premier test sanguin effectué chez la mère se fait déjà à un stade avancé de la grossesse, entre 14 et 17 semaines d'aménorrhée (SA). Si le test est positif, celui-ci est ensuite proposé au père. L'annonce du résultat paternel et du risque pour le fœtus

nécessitera alors une ponction trophoblastique qui comporte son risque propre avec des lésions du fœtus, sain ou non, conduisant à l'IMG. Ce n'est donc qu'à 18-21 SA que la femme informée pourra, après une longue période d'incertitude et d'inquiétude, demander, le cas échéant, une IMG (CCNE, 2004).

Cependant, cette question se reposera car les aspects techniques seront certainement résolus dans l'avenir. Par exemple, la détection de toutes les mutations du gène *CFTR*, irréaliste en coût et en temps actuellement, deviendra possible à moindre coût dans les prochaines années. On pourra alors détecter presque tous les hétérozygotes au gène *CFTR*. Cependant, toutes les mutations CFTR n'ayant pas encore été identifiées, il naîtra toujours des enfants atteints de mucoviscidose, ce qui obligera à maintenir un DNN. Celui-ci aura un coût élevé par enfant dépisté, puisqu'il y aura moins de naissances d'enfants atteints (Vintzileos et coll., 1998).

Il existe aujourd'hui des kits détectant 40 mutations CFTR (McGinniss et coll., 2005 ; Amos et coll., 2006) et plusieurs pays proposent la recherche prénatale soit de la seule mutation F508, soit des mutations les plus fréquentes, mais avec des kits spécifiques adaptés aux populations concernées (Monaghan et coll., 2004 ; Rohlfs et coll., 2004 ; Strom, 2004 ; Sugarman et coll., 2004 ; Schrijver et coll., 2005). Plusieurs études montrent un rapport coût-efficacité en faveur d'un dépistage généralisé en prénatal (NIH, 1997 ; Rowley et coll., 1998 ; Vintzileos et coll., 1998 ; Balinsky et Zhu, 2004). On ne peut pas fonder une stratégie sur l'aspect économique, la dimension éthique mérite d'être soulignée. De la même manière se pose la question du dépistage des hétérozygotes dans la population générale en préconceptionnel. Une erreur est souvent faite concernant l'utilisation du terme d'eugénisme relatif à l'avortement d'un fœtus porteur d'un génotype cause de mucoviscidose (maladie autosomique récessive). Pour le généticien, il s'agit de dysgénisme c'est-à-dire d'une augmentation du nombre des allèles délétères. Le diagnostic prénatal contribue en effet à remplacer un fœtus atteint par un enfant normal dans un tiers des cas et par un enfant hétérozygote dans deux tiers des cas. Il crée donc un léger avantage des hétérozygotes d'où le dysgénisme. En revanche pour les maladies dominantes, le diagnostic prénatal peut être considéré comme eugénique puisqu'il diminue la fréquence du gène délétère.

Diagnostic préimplantatoire

Le diagnostic préimplantatoire (DPI) est une méthode de DPN qui s'est développée ces dernières années pour les couples présentant un risque d'avoir un enfant atteint d'une maladie génétique. Cela implique la détection du défaut génétique avant que l'embryon ne s'implante, donc à un stade

ultra-précoce après la fécondation, généralement en faisant appel aux méthodes de fécondation *in vitro* (FIV), au stade de 6 à 8 cellules, avec prélèvement d'une ou deux cellules, trois jours après la fécondation. L'étude du matériel génétique doit être rapide (par technique d'hybridation *in situ* en fluorescence ou FISH pour les anomalies chromosomiques, ou par technique de *Polymerase Chain Reaction* ou PCR pour les pathologies moléculaires) afin de permettre le transfert des embryons sains dans l'utérus dans les plus brefs délais, généralement au matin du quatrième jour (Testart, 2001 ; Vekemans et coll., 2003). Le DPI est différent du DPN classique, il n'a pas pour but d'identifier la présence d'une caractéristique génétique dans un embryon, comme le fait le DPN. Appliqué de manière simultanée à une population d'embryons, le DPI permet de désigner ceux porteurs de caractéristiques nécessaires à leur sélection. Le DPI est donc sélectif (retenir le « meilleur ») plutôt que prédictif (établir la connaissance d'un état) (Testart, 2001 ; Briard, 2002).

Le principal avantage du DPI est qu'il évite une IMG, après biopsie de trophoblaste ou amniocentèse, toujours douloureusement ressentie par les couples et surtout la mère. Il va donc concerner les couples à risque de transmettre une maladie génétique, qui ont déjà un enfant atteint, qui connaissent bien les conséquences de la maladie et qui ne souhaitent pas recourir au DPN classique pour différentes raisons (Vekemans et coll., 2003) :

- opposition morale ou religieuse à l'IMG ;
- expérience douloureuse d'IMG répétées après DPN ;
- diagnostic de sexe dans le cas où un diagnostic précis de maladie génétique liée à l'X n'est pas encore possible ; on pratiquera alors un transfert des seuls embryons féminins.

Le DPI peut s'appliquer également aux couples ayant une hypofertilité justifiant en soi une FIV, et chez lesquels un risque génétique a été identifié (infertilité par mosaïcisme gonadique, translocation chromosomique, maladie monogénique…). L'objectif est alors d'améliorer l'efficacité de la FIV en augmentant le taux d'implantation (on sélectionne avant le transfert les embryons les plus aptes à s'implanter) et en réduisant le nombre de fausses couches précoces dues à des anomalies chromosomiques. Techniquement possible, ce type de DPI est effectué par quelques équipes étrangères (Verlinsky et coll., 2005a).

En France, il est interdit de réaliser un diagnostic génétique préimplantatoire chez les couples infertiles à bas risque de transmission d'anomalies génétiques ou chromosomiques.

Pour l'instant, le coût, la lourdeur et les contraintes de la technique imposent des indications strictes et un nombre limité de centres de DPI, mais les problèmes techniques se résoudront au fil des années et de plus en plus de possibilités seront offertes aux couples (Kuliev et Verlinsky, 2005). Par exemple, les « biopuces » seront capables de reconnaître de très nombreuses

configurations de l'ADN dans une seule cellule. Actuellement, du fait de la lourdeur de la technique, des couples ont des grossesses spontanées après avoir eu un DPI (Flis-Treves et coll., 2003 et 2005). Les facteurs limitants seront alors les aspects éthiques et légaux (Lohmann, 2003 ; Klipstein, 2005). Par exemple, le DPI soulève le problème de la manipulation d'embryons humains avant l'implantation et de la distinction entre les différents stades du développement de l'être humain (embryon de 8 semaines et fœtus de 20 semaines) avec l'acceptabilité ou non d'une IMG. Par ailleurs, l'embryon sélectionné peut n'être qu'un donneur de cellules génétiquement compatibles pour sauver un frère ou une sœur aînée. En 2001, a été réalisé un premier DPI combinant le diagnostic d'une affection héréditaire grave (maladie de Fanconi) à un typage HLA des embryons, à l'origine de la naissance d'un enfant sain, HLA-compatible avec sa sœur malade (Verlinsky et coll., 2001). Le concept de « bébé médicament ou bébé donneur » était donc né (Steffann et coll., 2005) et d'autres équipes étrangères ont réalisé ce type de DPI (Fiorentino et coll., 2004, 2005 et 2005a ; van de Velde et coll., 2004). La loi française, qui cantonnait l'application du DPI au diagnostic d'affections génétiques, lorsque la ou les anomalies avaient été préalablement identifiées chez au moins l'un des parents, a été modifiée en 2004 : il est maintenant possible de recourir au DPI pour procéder à une sélection d'embryons en vue de faire naître un enfant qui, en plus d'être indemne de l'affection génétique affectant son frère ou sa sœur, présente des caractéristiques d'HLA compatibles avec ces derniers. Cette indication reste soumise cependant à l'autorisation de l'Agence de biomédecine (Steffann et coll., 2005). En revanche, cette indication en dehors d'un risque de transmission d'une maladie génétique reste aujourd'hui interdite en France. Ceci a déjà été fait à l'étranger pour des enfants atteints de leucémie aiguë lymphoblastique et d'une anémie de Blackfan-Diamond, et dont l'état de santé nécessitait une greffe de moelle (Verlinsky et coll., 2004). Là encore, les aspects éthiques prévaudront (Adams, 2003 ; Edwards, 2004 ; Baetens et coll., 2005 ; Robertson, 2003 et 2005). Le CCNE s'est prononcé sur cette question en juillet 2002 et a conclu que « tout être humain devait être considéré comme une fin en soi, et non comme un moyen » (Steffann et coll., 2005).

Les premiers DPI en France datent de 2000 et se partageaient entre les pathologies chromosomiques et les pathologies moléculaires (mucoviscidose, myotonie de Steinert, amyotrophie spinale, myopathies de Duchenne et de Becker, déficit en OCT) (Vekemans et coll., 2003 ; Burlet et coll, 2005 ; Frydman et coll., 2005 ; Malcov et coll., 2005). Depuis, la liste des maladies détectées s'est élargie : diverses anomalies chromosomiques (Scriven, 2005), pathologie mitochondriale (NARP syndrome) (Gigarel et coll., 2005), bêta-thalassémie (Monni et coll., 2004 ; van de Velde et coll., 2004), maladie de Niemann-Pick (Hellani et coll., 2004), drépanocytose, déficit immunitaire combiné sévère autosomique récessif (Steffann et coll., 2005),

syndrome d'Angelman (Girardet et coll., 2005), maladie de Canavan (Yaron et coll., 2005), adrénoleucodystrophie, syndrome X-fragile, syndrome de Marfan (Verlinsky et coll., 2005b), neurofibromatose de type I (Spits et coll., 2005).

Ira-t-on dans l'avenir vers une véritable médecine prédictive avec des indications pour pathologies bénignes, ou pathologies à révélation tardive, ou identification de gènes prédisposant à telle ou telle pathologie (cancer du sein par exemple…), voire choix du sexe pour convenance personnelle (Bahadur, 2005 ; Ogilvie et coll., 2005) ? Pour les pathologies autosomiques dominantes, d'expression variable et à manifestation tardive, des couples peuvent être tentés de recourir au DPI pour ne pas transmettre la maladie à leur enfant et rompre ainsi la chaîne. Dans une famille de maladie de Huntington par exemple, des personnes à risque de développer la maladie ne souhaitent pas connaître leur statut génétique ; désirant néanmoins donner naissance à un enfant indemne, elles pourraient recourir au DPI en laissant aux médecins le soin de transférer les seuls embryons non exposés, tout en leur laissant ignorer leur statut (Briard, 2002). Cette demande est actuellement irrecevable légalement en France, mais elle se reposera immanquablement dans l'avenir.

Autre problème éthique soulevé par le DPI : pourquoi ne pas transférer des homozygotes sains plutôt que des hétérozygotes si l'on a le choix ? Sournoisement, s'insinue l'idée que mieux vaut transférer des embryons indemnes de la mutation, et rejeter les porteurs sains de la mutation. Accepter de telles demandes ou prendre soi-même de telles décisions conduit à sélectionner des embryons selon leur patrimoine génétique : sous le prétexte d'éviter la naissance d'un enfant voué à un handicap lourd, incurable il s'agit de favoriser la naissance d'enfants non porteurs de gènes délétères (Briard, 2002 ; *The Lancet*, 2004). On passerait alors de l'intérêt sélectif individuel à la notion de sélection collective d'une généalogie.

Testart et Sèle (cité par Testart, 2001) ont proposé un garde-fou, au moins à moyen terme, qui serait un engagement des professionnels pour que le DPI reste un DPN précoce et qu'il ne devienne pas un moyen eugénique de sélectionner le « meilleur » enfant potentiel, à partir d'une batterie de tests génétiques appliqués aux embryons.

Les limites du DPI doivent être bien posées (PGDIS, 2004), en essayant d'anticiper au mieux les progrès technologiques et en imaginant que ceux-ci ne seront pas des facteurs limitants (Shahine et Caughey, 2005). Les contraintes techniques sont actuellement un frein à l'extension du DPI mais si la libéralisation de ses indications se fait, malgré les problèmes éthiques que cela pose, il serait alors plus logique de proposer un diagnostic préconceptionnel de repérage d'hétérozygotes pour certaines pathologies (bêta-thalassémies, maladie de Tay-Sachs).

Dépistage des maladies génétiques en population générale ou le dépistage préconceptionnel (DPC)

De nombreuses maladies génétiques sont techniquement dépistables en population générale, néanmoins, il n'y a actuellement aucun programme de dépistage qui soit commun à tous les pays européens en dehors du DNN historique (PCU, hypothyroïdie congénitale ou HC). Plusieurs stratégies sont possibles, selon la finalité du dépistage (Aymé, 2003b). Si la finalité est l'identification des couples à risque pour leur permettre de faire des choix éclairés en matière de reproduction, on peut dépister les individus hétérozygotes atteignant l'âge de la reproduction, ou les couples envisageant une grossesse, ou encore les femmes enceintes à risque. Si la finalité est la mise en œuvre précoce de mesure de prévention ou de traitement, le dépistage doit se faire en phase présymptomatique et c'est la justification du DNN (Aymé, 2003a). À partir de ce DNN, on détecte les couples parentaux à haut risque qui pourront recourir au DPN lors d'une autre grossesse. Il permet également de faire un dépistage familial en cascade à partir du nouveau-né dépisté. En 2003, quatre pays européens avaient un programme de dépistage des hétérozygotes pour les hémoglobinoses en période préconceptionnelle et prénatale. Plusieurs pays ont des programmes expérimentaux de dépistage de l'hypercholestérolémie familiale, de l'X fragile, de la néphrose congénitale, de la céroïde lipofuscinose, de la maladie de Sandhoff, de l'amyotrophie spinale infantile, de l'hémochromatose, de la mucoviscidose, du facteur V Leiden (Andersson et coll., 2002 ; Aymé, 2003a ; Grody, 2003). La liste ne fera que s'allonger avec les années, par exemple récemment l'adrénoleucodystrophie liée à l'X en Chine (Wang et coll., 2005).

Un des premiers exemples de dépistage de masse d'une maladie génétique a été celui des bêta-thalassémies en Sardaigne qui a débuté en 1977. En 1988, le bilan de ce programme de dépistage (dépistage des hétérozygotes chez les adultes jeunes, les couples en âge de procréer et les femmes enceintes en début de grossesse) montrait que le dépistage des hétérozygotes avait concerné 11 % de la population totale et que sur les 664 fœtus homozygotes conçus pendant cette période, 91,5 % avaient été diagnostiqués en prénatal et les grossesses interrompues. L'adhésion des femmes et des couples à ce dépistage a été forte. En contrepartie s'exprime une perte de fœtus sains (4,2 %). En quinze ans, la prévalence de la thalassémie a diminué de 90 %. Les raisons de ce succès sont liées en grande partie au fait que cette maladie était connue de tous à cause de sa prévalence élevée (12 % des sardes sont hétérozygotes, un couple sur 60 est à risque et un nouveau-né sur 250 est atteint) et que toute la population se sentait concernée (Aymé, 2003a). Le résultat est identique à Chypre (Strom, 2004). L'Inde a également en projet ce dépistage (Ravindran et coll., 2005).

C'est la même adhésion pour le dépistage de la maladie de Tay-Sachs par les juifs ashkénazes chez lesquels la prévalence de la maladie est importante

(Gason et coll., 2003 ; Warren et coll., 2005). Outre la recherche de 4 mutations pour la maladie de Tay-Sachs, d'autres recherches ont été recommandées par l'ACOG et/ou l'ACMG (ACOG, 2005a) : recherche de 4 mutations pour la maladie de Canavan, recherche spécifique de certaines mutations de la mucoviscidose (E285A, A305E, Y213X) qui identifie 98 % des porteurs du gène *CFTR* dans cette population. D'autres dépistages peuvent être effectués, malgré l'absence de recommandations, telles la maladie de Gaucher (4 mutations), le syndrome de Bloom (1 mutation), la dysautonomie familiale (1 mutation), l'anémie de Fanconi (1 mutation), la maladie de Niemann-Pick (4 mutations), la mucolipidose de type IV (2 mutations), l'HCS atypique, le syndrome de l'X fragile (Grody, 2003 ; Strom, 2004 ; McConkie-Rosell et coll., 2005).

Pour la mucoviscidose, les réserves concernant un DAN systématique ont été précédemment décrites (CCNE, 2004). Ces réserves s'appliquent également pour un DPC. Cependant, une fois les aspects techniques résolus (détection de toutes les mutations CFTR, établissement d'une corrélation génotype-phénotype plus fiable…), il s'agit plutôt d'un problème éthique et de société, pour lequel l'aspect économique ne doit pas être seul pris en compte. Il est évident qu'en l'absence de traitement radical, le coût de prise en charge d'un patient atteint de mucoviscidose, qui va vivre maintenant plusieurs décennies, sera toujours plus élevé qu'un dépistage d'hétérozygotes avec comme objectif l'éradication de la maladie (Morris et Oppenheimer, 1995 ; Wildhagen et coll., 1998 ; Verheij et coll., 1999 ; Seror, 2003). Néanmoins ce concept d'éradication est utopique et naîtront toujours des enfants atteints de mucoviscidose. Un test de dépistage ne peut avoir la même valeur de certitude qu'un test de diagnostic et tout programme de dépistage néonatal ou prénatal inclut des faux négatifs, même si leur nombre est faible (Kwon et Farrell, 2000). Par ailleurs, il y aura toujours des couples qui n'accepteront pas une IMG : la discordance entre les intentions vis-à-vis du DPN ou d'un DPC et vis-à-vis d'une IMG pour la même anomalie a été décrite par plusieurs auteurs, aussi bien en population générale que parmi les couples ayant un enfant atteint (Evers-Kiebooms, 2003). On peut craindre à l'avenir que les sujets nés atteints de la maladie, ayant échappé au dépistage systématique ou l'ayant refusé, ne soient l'objet d'une stigmatisation sociale accrue. On peut même penser que des enfants malades pourraient considérer comme une grande violence le fait que leur naissance soit désormais perçue comme inappropriée (CCNE, 2004).

Le dépistage des hétérozygotes pour la mucoviscidose a été réalisé dans plusieurs groupes culturels (Asch et coll., 1998 ; Wildhagen et coll., 1998 ; Strom, 2004) et dans différents pays à plus ou moins grande échelle (Écosse, Pays-Bas) (Brock, 1996 ; Clausen et coll., 1996 ; Aymé 2003b). Tout le monde n'adhère pas à ce type de programme (Poppelaars et coll., 2003). Ce sont surtout les femmes enceintes qui expriment un intérêt certain pour le test de dépistage, les femmes non enceintes et les apparentés de malades sont

moins nombreux à accepter le test, même si celui-ci est délivré gratuitement (Cunningham et Marshall, 1998 ; Rowley et coll., 1998 ; Vintzileos et coll., 1998). Dans les études écossaise (Brock, 1996) et hollandaise (Clausen et coll., 1996), 80 % des couples ont adhéré à ce programme de dépistage. Ce type de dépistage a permis de diminuer de moitié le nombre de naissances d'enfants atteints de mucoviscidose (Cunningham et Marshall, 1998). L'adhésion des familles est fonction du niveau de connaissances de la maladie et des tests que présente le professionnel qui est en charge d'expliquer le principe du DPC (Morgan et coll., 2004 et 2005). Le coût d'un tel programme dépend du type de professionnel (médecin généraliste ou spécialiste) qui fait cet entretien et du temps consacré aux familles pour leur permettre de faire un choix réellement éclairé (Weijers-Poppelaars et coll., 2005).

Dès 1998, en Australie, un auteur proposait un dépistage des hétérozygotes pour la mucoviscidose (Turner, 1998), il n'a pas été suivi. L'Australie réalise en prénatal, une recherche du trait thalassémique lorsque l'hémogramme, effectué systématiquement pendant la grossesse, montre des anomalies évocatrices, un triple test pour le dépistage de la trisomie 21 et enfin la recherche des porteurs de maladie de Tay-Sachs dans les populations à risque élevé. Or, l'incidence de la mucoviscidose dans l'État de Victoria est proche de celle de la maladie de Tay-Sachs chez les juifs ashkénazes (Massie et coll., 2005).

Le dépistage des porteurs du gène *CFTR* en population générale vient de nouveau d'être recommandé par l'*American College of Obstetricians and Gynaecologists* (ACOG, 2005b). Les canadiens ont émis un avis contraire, y compris en DAN, estimant qu'avant de prendre une telle décision, des études complémentaires sont absolument nécessaires (Wilson et coll., 2002).

En conclusion, il est important de prendre toutes les mesures de nature à corriger les inégalités sociales d'accès et de recours aux actions de dépistage, tout en respectant l'autonomie des personnes et en assurant une protection aux enfants présentant des déficiences qui continueront inévitablement à naître (Aymé, 2003c). Les décisions futures quant à l'extension des dépistages de maladies héréditaires, à la naissance ou en prénatal, préimplantatoire ou en préconceptionnel, relèvent plus de l'éthique que de toutes autres considérations (Terrenoire, 2003). Les possibilités techniques seront toujours plus performantes et il y aura de plus en plus de laboratoires ou de sociétés qui proposeront leurs services. Il est alors capital de garantir des contrôles de qualité de ces laboratoires (Dequecker et Cassiman, 2000 ; Dequeker et coll., 2000 ; Claustres, 2001) et de préserver une égalité d'accès et de recours aux différentes actions de dépistage ; celles-ci doivent toujours rester sous contrôle de professionnels et de représentants de la population suffisamment informés.

Le profil génétique d'un individu et donc d'un nouveau-né, d'un fœtus et d'un embryon, sera vraisemblablement possible dans moins de 20 ans et il y

aura des pressions de toute part pour que cela se fasse. L'*Human Genetics Commission* (HGC) britannique estime qu'actuellement on ne peut pas porter un jugement sur cette perspective et elle réévaluera sa position dans cinq ans (HGC, 2005).

Initialement réservés au diagnostic de quelques affections pour lesquelles leur utilité médicale est admise, les tests génétiques s'ouvrent à d'autres usages moins consensuels : diagnostic présymptomatique de pathologies héréditaires incurables, identification de gènes de susceptibilité à des maladies multifactorielles, DAN, DPI… Certains cherchent même une réponse génétique à des comportements sociaux (Campbell et Ross, 2004). Face à une offre croissante, des régulations sont absolument nécessaires (Inserm, 2003). Dès 1994, la loi dite de bioéthique en France a fixé les conditions de prescription et de réalisation des tests génétiques avec le décret d'application du 23 juin 2000 en précisant les principaux éléments de bonne pratique de ces tests.

Un groupe d'experts de la commission européenne a édicté en 2004, 25 recommandations sur les implications éthiques, juridiques et sociales des tests génétiques appliqués au DPN et DPI. Parmi celles-ci, la recommandation 8 précise que :

- « des mesures devraient être établies pour veiller à ce que les tests soient probants… le test hautement prédictif et les mesures de suivi disponibles en matière d'interventions de soins de santé (sont inclus les choix périnatals) ;
- la pertinence de la condition génétique faisant l'objet du dépistage devrait être validée et régulièrement évaluée dans le cadre du contexte de santé publique ;
- un environnement médical, permettant la fourniture d'informations avant le test et des conseils pertinents après le test, devrait être mis en place avant de proposer un tel dépistage ;
- des programmes pilotes devraient être réalisés avant l'introduction généralisée du dépistage ;
- la dimension économique des programmes de dépistage envisagés devrait être soigneusement prise en compte. »

La recommandation 9 insiste sur l'encadrement de la délivrance de l'information sur les tests génétiques, avant leur réalisation et lors du rendu du résultat, et ce avec un personnel qualifié.

La recommandation 18 déclare entre autres que « pour les maladies rares et graves, pour lesquelles un traitement est disponible, les États membres devraient lancer, à titre de priorité, un dépistage néonatal universel. »

Cette absolue nécessité d'une information pertinente est soulignée par tous. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) le soulignait en 1998, de même que le libre choix des individus et familles quant à leur refus ou acceptation du test de dépistage génétique, selon leur désir et leurs convictions morales.

Par ailleurs, les enfants ne devraient subir ces tests que pour profiter de meilleurs soins médicaux (OMS, 1998).

La Société canadienne de pédiatrie a émis également ses recommandations en 2003 :

« Dans toutes les situations où le dépistage génétique d'enfants en santé est envisagé, les parents devraient être informés des risques psychologiques et sociaux potentiels associés au dépistage… le meilleur intérêt de l'enfant devrait constituer la principale considération… un *counseling* pertinent et la participation de services génétiques devraient être implantés. Les bénéfices médicaux à court terme devraient orienter le dépistage génétique. Celui-ci convient pour confirmer un diagnostic chez un enfant symptomatique afin d'assurer une surveillance médicale pertinente, une prophylaxie ou un traitement chez un enfant vulnérable à une pathologie génétique qui se manifestera pendant l'enfance. Dans le cas de pathologies génétiques se révélant à l'âge adulte (dépistage de susceptibilité ou dépistage prédictif), les tests devraient être reportés jusqu'à ce que l'enfant soit apte à décider s'il désire obtenir l'information. Pour ce qui est de connaître le statut de porteur de maladies qui auront seulement des conséquences sur le choix en matière de reproduction, les tests de dépistage devraient être déconseillés chez les enfants, jusqu'à ce qu'ils soient en mesure de participer entièrement à la décision de subir les tests. Une demande de dépistage génétique présentée par un adolescent bien informé en pleine possession de ses facultés afin de faire des choix en matière de reproduction devrait être évaluée et s'accompagner d'un *counseling* pertinent. C'est à l'adolescent que devrait revenir la décision d'inclure ou non la famille dans le processus décisionnel. Dans les cas exceptionnels où les parents insistent pour que le dépistage génétique d'enfants en santé soit effectué même si l'enfant n'en retire aucun bénéfice d'ordre médical ou autre, le médecin n'est pas tenu d'effectuer des tests qui ne sont pas dans le meilleur intérêt de l'enfant. Dans des situations exceptionnelles, l'absence de dépistage peut occasionner plus de dommage que le dépistage. Une demande d'avis éthique ou juridique peut alors être judicieuse. Les nourrissons et les enfants candidats à l'adoption ne devraient pas subir de dépistage génétique lorsqu'ils n'en retirent aucun bénéfice médical à court terme. »

Bibliographie

ADAMS KE. Ethical considerations of applications of preimplantation genetic diagnosis in the United States. *Med Law* 2003, **22** : 489-494

AKSOY S. Antenatal screening and its possible meaning from unborn baby's perspective. *BMC Med Ethics* 2001, **2** : E3

ALDERSON P. Down's syndrome: cost, quality and value of life. *Soc Sci Med* 2001, **53** : 627-638

ALDERSON P, ARO AR, DRAGONAS T, ETTORRE E, HEMMINKI E, et coll. Prenatal screening and genetics. *Eur J Public Health* 2001, **11** : 231-233

AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNAECOLOGISTS, AMERICAN COLLEGE OF MEDICAL GENETICS. Preconception and prenatal carrier screening for cystic fibrosis. *Clinical and laboratory guidelines*. ACOG, ACMG, Washington, 2001

AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNAECOLOGISTS. ACOG Committee on Genetics. ACOG committee opinion. Number 318, October 2005. Screening for Tay-Sachs disease. *Obstet Gynecol* 2005a, **106** : 893-894

AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNAECOLOGISTS. ACOG Committee Opinion 325: Update on carrier screening for cystic fibrosis. *Obstet Gynecol* 2005b, **106** : 1465-1468

AMIR RE, SUTTON VR, VAN DEN VEYVER IB. Newborn screening and prenatal diagnosis for Rett syndrome: implications for therapy. *J Child Neurol* 2005, **20** : 779-783

AMOS JA, BRIDGE-COOK P, PONEK V, JARVIS MR. A universal array-based multiplexed test for cystic fibrosis carrier screening. *Expert Rev Mol Diagn* 2006, **6** : 15-22

ANDERSSON HC, KROUSEL-WOOD MA, JACKSON KE, RICE J, LUBIN IM. Medical genetic test reporting for cystic fibrosis (ΔF 508) and factor V Leiden in North American laboratories. *Genet Med* 2002, **4** : 324-327

ASCH DA, HERSHEY JC, DEKAY ML, PAULY MV, PATTON JP, et coll. Carrier screening for cystic fibrosis: costs and clinical outcomes. *Med Decis Making* 1998, **18** : 202-212

AYMÉ S. Introduction. Position du problème. *In* : Diagnostic prénatal : pratiques et enjeux. Questions en Santé publique. DOMMERGUES M, AYMÉ S, JANIAUD P, SEROR V (eds). Éditions Inserm, Paris, 2003a : 5-11

AYMÉ S. Dépistage des maladies génétiques en population générale. *In* : Diagnostic prénatal : pratiques et enjeux. Questions en Santé publique. DOMMERGUES M, AYMÉ S, JANIAUD P, SEROR V (eds). Éditions Inserm, Paris, 2003b : 264-271

AYMÉ S. Facteurs liés à la diffusion du dépistage prénatal de la trisomie 21. *In* : Diagnostic prénatal : pratiques et enjeux. Questions en Santé publique. DOMMERGUES M, AYMÉ S, JANIAUD P, SEROR V (eds). Éditions Inserm, Paris 2003c : 277-282

BAETENS P, VAN DE VELDE H, CAMUS M, PENNINGS G, VAN STEIRTEGHEM A, et coll. HLA-matched embryos selected for siblings requiring haematopoietic stem cell transplantation: a psychosocial perspective. *Reprod Biomed Online* 2005, **10** : 154-163

BAHADUR G. Concerns of sex selection and regulation in the report on Human Reproductive Technologies and the Law. *Reprod Biomed Online* 2005, **11** : 13-14

BALINSKY W, ZHU CW. Pediatric cystic fibrosis: evaluating costs and genetic testing. *J Pediatr Health Care* 2004, **18** : 30-34

BENNETT RL, HUDGINS L, SMITH CO, MOTULSKY AG. Inconsistencies in genetic counseling and screening for consanguineous couples and their offspring: the need for practice guidelines. *Genet Med* 1999, **1** : 286-292

BENNETT RL, HART KA, O'ROURKE E, BARRANGER JA, JOHNSON J, et coll. Fabry disease in genetic counselling practice : recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Couns* 2002, **11** : 121-146

BOTKIN JR. Prenatal diagnosis and the selection of children. *Fla State Univ Law Rev* 2003, **30** : 265-293

BOYLE MP. Nonclassic cystic fibrosis and CFTR-related diseases. *Curr Opin Pulm Med* 2003, **9** : 498-503

BRAUN AT, FARRELL PM, FÉREC C, AUDREZET MP, LAXOVA A, et coll. Cystic fibrosis mutations and genotype-pulmonary phenotype analysis. *J Cyst Fibros* on line 2005 nov 2

BRENNER C, COHEN J. The genetic revolution in artificial reproduction : a view of the future. *Human Reprod* 2000, **15** (Suppl S) : 111-116

BRIARD ML. Le diagnostic préimplantatoire génétique : problèmes éthiques et futur. *Arch Pediatr* 2002, **9** (Suppl 2) : 68-69

BROCK DJ. Prenatal screening for cystic fibrosis. A 5 years' experience reviewed. *Lancet* 1996, **347** : 148-150

BURLET P, FRYDMAN N, GIGAREL N, BONNEFONT JP, KERBRAT V, et coll. Improved single-cell protocol for preimplantation genetic diagnosis of spinal muscular atrophy. *Fertil Steril* 2005, **84** : 734-739

CAMPBELL E, ROSS LF. Attitudes of healthcare professionals and parents regarding genetic testing for violent traits in childhood. *J Med Ethics* 2004, **30** : 580-586

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, GROSSE SD, BOYLE CA, BOTKIN JR, COMEAU AM, et coll. Newborn screening for cystic fibrosis : evaluation of benefits and risks and recommendations for state newborn screening programs. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2004, **53** (RR-13) : 1-37

CENTINI G, ROSIGNOLI L, SCARINCI R, FALDINI E, MORRA C, et coll. Re-evaluation of risk for Down syndrome by means of the combined test in pregnant women of 35 years or more. *Prenat Diagn* 2005, **25** : 133-136

CHIM SSC, TONG YK, CHIU RWK, LAU TK, LEUNG TN, et coll. Detection of the placental epigenetic signature of the maspin gene in maternal age. *Proc Natl Acad Sci* 2005, **102** : 14753-14758

CLAUSEN H, BRANDT NJ, SCHWARTZ M, SKOVBY F. Psychological impact of carrier screening for cystic fibrosis among pregnant women. *Eur J Hum Genet* 1996, **4** : 120-123

CLAUSTRES M. Le contrôle de qualité en biologie moléculaire. *Adsp* 2001, **34** : 30-32

COMITÉ CONSULTATIF NATIONAL D'ÉTHIQUE (CCNE) POUR LES SCIENCES DE LA VIE ET DE LA SANTÉ. Le dépistage prénatal généralisé de la mucoviscidose. *Cahiers du CCNE* 2004, **40** : 3-16

COMMISSION EUROPÉENNE. EUR 21120. 25 recommandations sur les implications éthiques, juridiques et sociales des tests génétiques. Luxembourg : Office des publications officielles des Communautés européennes, 2004 : 24 p

CUCKLE H, BENN P, WRIGHT D. Down syndrome screening in the first and/or second trimester: model predicted performance using meta-analysis parameters. *Semin Perinatol* 2005, **29** : 252-257

CUNNIFF C, THE COMMITTEE ON GENETICS. Prenatal screening and diagnosis for paediatricians. *Paediatrics* 2004, **114** : 889-894

CUNNINGHAM S, MARSHALL T. Influence of five years of antenatal screening on the paediatric cystic fibrosis population in one region. *Arch Dis Child* 1998, **78** : 345-348

DENAYER L, WELKENHUYSEN M, EVERS-KIEBOOMS G, CASSIMAN JJ, VAN DEN BERGHE H. Risk perception after CF carrier testing and impact of the test result on reproductive decision making. *Am J Med Genet* 1997, **69** : 422-428

DEQUEKER E, CASSIMAN JJ. Genetic testing and quality control in diagnostic laboratories. *Nat Genet* 2000, **25** : 259-260

DEQUEKER E, CUPPENS H, DODGE J, ESTIVILL X, GOOSSENS M, et coll. Recommendations for quality improvement in genetic testing for cystic fibrosis European concerted action on cystic fibrosis. *Eur J Hum Genet* 2000, **8** : S2-S24

DOMMERGUES M, AYMÉ S, JANIAUD P, SEROR V. Diagnostic prénatal : pratiques et enjeux. *In* : Questions en Santé publique. Éditions Inserm, 2003 : 574p

DOMMERGUES M, LYONNET S. Dépistage des maladies génétiques sur signes échographiques. *In* : Diagnostic prénatal : pratiques et enjeux. Questions en Santé publique. DOMMERGUES M, AYMÉ S, JANIAUD P, SEROR V (eds). Éditions Inserm, Paris, 2003 : 5-11

DORMANDY E, MARTEAU TM. Uptake of a prenatal screening test : the role of healthcare professionals' attitudes towards the test. *Prenat Diagn* 2004, **24** : 864-868

EDWARDS RG. Ethics of PGD: thoughts on the consequences of typing HLA in embryos. *Reprod Biomed Online* 2004, **9** : 222-224

ELIMIAN A, DEMSKY M, FIGUEROA R, OGBURN P, SPITZER AR, QUIRK JG. The influence of genetic counselors on the acceptance of mid-trimester amniocentesis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2005, **17** : 219-221

EVERS-KIEBOOMS G. Demande sociale en matière de dépistage et de diagnostic prénatal. *In* : Diagnostic prénatal : pratiques et enjeux. Questions en Santé publique. DOMMERGUES M, AYMÉ S, JANIAUD P, SEROR V (eds). Éditions Inserm, Paris, 2003 : 12-17

FIORENTINO F, BIRICIK A, KARADAYI H, BERKIL H, KARLIKAYA G, et coll. Development and clinical application of a strategy for preimplantation genetic diagnosis of single gene disorders combined with HLA matching. *Mol Hum Reprod* 2004, **10** : 445-460

FIORENTINO F, BIRICIK A, NUCCITELLI A, DE PALMA R, KAHRAMAN S, et coll. Strategies and clinical outcome of 250 cycles of Preimplantation Genetic Diagnosis for single gene disorders. *Hum Reprod* disponible en ligne le 25 Novembre 2005

FIORENTINO F, KAHRAMAN S, KARADAYI H, BIRICIK A, SERTYEL S, et coll. Short tandem repeats haplotyping of the HLA region in preimplantation HLA matching. *Eur J Hum Genet* 2005a, **13** : 953-958

FLIS-TREVES M, ACHOUR-FRYDMAN N, KERBRAT V, MUNNICH A, VEKEMANS M, FRYDMAN R. Le diagnostic préimplantatoire et ses effets psychologiques. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2003, **32** : 127-131

FLIS-TREVES M, FRYDMAN N, FRYDMAN R, KERBRAT V, MUNNICH A, VEKEMANS M. Diagnostic préimplantatoire génétique et grossesses spontanées : un événement inattendu. *Gynecol Obstet Fertil* 2005, **33** : 235-238

FRYDMAN N, ROMANA S, RAY P, HAMAMAH S, TACHDJIAN G, et coll. L'expérience parisienne du diagnostic préimplantatoire : évaluation après les premières naissances. *Ann Endocrinol (Paris)* 2005, **66** : 294-301

FUCHS KM, PEIPERT JF. First trimester Down syndrome screening: public health implications. *Semin Perinatol* 2005, **29** : 267-271

GASON AA, SHEFFIELD E, BANKIER A, AITKEN MA, METCALFE S, et coll. Evaluation of a Tay-Sachs disease screening program. *Clin Genet* 2003, **63** : 386-392

GIGAREL N, RAY PF, BURLET P, FRYDMAN N, ROYER G, et coll. Single cell quantification of the 8993T>G NARP mitochondrial DNA mutation by fluorescent PCR. *Mol Genet Metab* 2005, **84** : 289-292

GIRARDET A, MONCLA A, HAMAMAH S, CLAUSTRES M. Strategies for preimplantation genetic diagnosis of Angelman syndrome caused by mutations in the UBE3A gene. *Reprod Biomed Online* 2005, **10** : 519-526

GIRODON-BOULANDET E. Génétique moléculaire prénatale. *In* : Diagnostic prénatal : pratiques et enjeux. Questions en Santé publique. DOMMERGUES M, AYMÉ S, JANIAUD P, SEROR V (eds). Éditions Inserm, Paris, 2003 : 72-105

GRODY WW. Molecular genetic risk screening. *Annu Rev Med* 2003, **54** : 473-490

HELLANI A, SCHUCHMAN EH, AL-ODAIB A, AL AQUEEL A, JAROUDI K, et coll. Preimplantation genetic diagnosis for Niemann-Pick disease type B. *Prenat Diagn* 2004, **24** : 943-948

HEYMAN B, HUNDT G, SANDALL J, SPENCER K, WILLIAMS C, et coll. On being at higher risk: A qualitative study of prenatal screening for chromosomal anomalies. *Soc Sci Med* disponible en ligne le 11 Novembre 2005

HUMAN GENETICS COMMISSION (HGC). Profiling the newborn: a prospective gene technology? A report from a Joint Working Group of the Human Genetics Commission and the UK National Screening Committee. www.hgc.gov.uk. March 2005, 41p

INSERM. Tests génétiques. Collection Repères. Éditions Inserm, Paris, 2003 : 24p

JALLINOJA P. Genetic screening in maternity care: preventive aims and voluntary choices. *Sociology Health Illness* 2001, **23** : 286-307

JACQUES AM, SHEFFIELD LJ, HALLIDAY JL. Informed choice in women attending private clinics to undergo first-trimester screening for Down syndrome. *Prenat Diagn* 2005, **25** : 656-664

KINZLER WL, MORRELL K, VINTZILEOS AM. Variables that underlie cost efficacy of prenatal screening. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2002, **29** : 277-286

KLIPSTEIN S. Preimplantation genetic diagnosis: technological promise and ethical perils. *Fertil Steril* 2005, **83** : 1347-1353

KRABCHI K, GADJI M, SAMASSEKOU O, GREGOIRE MC, FOREST JC, DROUIN R. Quantification of fetal nucleated cells in maternal blood of pregnant women with a male trisomy 21 fetus using molecular cytogenetic techniques. *Prenat Diagn* 2005, **26** : 28-34

KULIEV A, VERLINSKY Y. Preimplantation diagnosis : a realistic option for assisted reproduction and genetic practice. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2005, **17** : 179-183

KWON C, FARRELL PM. The magnitude and challenge of false-negative newborn screening test results. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000, **154** : 714-718

LANGFELDER-SCHWIND E, KLOZA E, SUGARMAN E, PETTERSEN B, BROWN T, et coll. Cystic fibrosis prenatal screening in genetic counseling practice: recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Couns* 2005, **14** : 1-15

LEUNG KY, LEE CP, TANG MH, LAU ET, NG LK, et coll. Cost-effectiveness of prenatal screening for thalassaemia in Hong Kong. *Prenat Diagn* 2004, **24** : 899-907

LOHMANN G. On the relation between moral, legal and evaluative justifications of pre-implantation genetic diagnosis (PGD). *Ethical Perspect* 2003, **10** : 196-203

MALCOV M, BEN-YOSEF D, SCHWARTZ T, MEY-RAZ N, AZEM F, et coll. Preimplantation genetic diagnosis (PGD) for Duchenne muscular dystrophy (DMD) by triplex-nested PCR. *Prenat Diagn* 2005, **25** : 1200-1205

MALONE FD, CANICK JA, BALL RH, NYBERG DA, COMSTOCK CH, et coll. First- and Second-Trimester Evaluation of Risk (FASTER) Research Consortium. First-trimester or second-trimester screening, or both, for Down's syndrome. *N Engl J Med* 2005, **353** : 2001-2011

MASSIE RJ, DELATYCKI MB, BANKIER A. Screening couples for cystic fibrosis carrier status : why are we waiting ? *Med J Aust* 2005, **183** : 501-502

MCCONKIE-ROSELL A, FINUCANE B, CRONISTER A, ABRAMS L, BENNETT RL, PETTERSEN BJ. Genetic counseling for fragile x syndrome: updated recommendations of the national society of genetic counselors. *J Genet Couns* 2005, **14** : 249-270

MCGINNISS MJ, CHEN C, REDMAN JB, BULLER A, QUAN F, et coll. Extensive Sequencing of the CFTR gene: lessons learned from the first 157 patient samples. *Hum Genet* 2005, **28** : 1-8

MCINTOSH N, GANE L, MCCONKIE-ROSELL A, BENNETT R. Genetic counseling for fragile X syndrome: recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Couns* 2000, **9** : 303-325

MENNIE ME, GILFILLAN A, COMPTON ME, LISTON WA, BROCK DJ. Prenatal cystic fibrosis carrier screening : factors in a woman's decision to decline testing. *Prenat Diagn* 1993, **13** : 807-814

METCALFE S, SEIPOLT M, AITKEN M, FLOURIS A. Educating general practitioners about prenatal testing: approaches and challenges. *Prenat Diagn* 2005, **25** : 592-601

MONAGHAN KG, BLUHM D, PHILLIPS M, FELDMAN GL. Preconception and prenatal cystic fibrosis carrier screening of African Americans reveals unanticipated frequencies for specific mutations. *Genet Med* 2004, **6** : 141-144

MONNI G, CAU G, USAI V, PERRA G, LAI R, et coll. Preimplantation genetic diagnosis for beta-thalassaemia: the Sardinian experience. *Prenat Diagn* 2004, **24** : 949-954

MORGAN MA, DRISCOLL DA, MENNUTI MT, SCHULKIN J. Practice patterns of obstetrician-gynecologists regarding preconception and prenatal screening for cystic fibrosis. *Genet Med* 2004, **6** : 450-455

MORGAN MA, DRISCOLL DA, ZINBERG S, SCHULKIN J, MENNUTI MT. Impact of self-reported familiarity with guidelines for cystic fibrosis carrier screening. *Obstet Gynecol* 2005, **105** : 1355-1361

MORRIS JK, OPPENHEIMER PM. Cost comparaison of different methods of screening for cystic fibrosis. *J Med Screen* 1995, **2** : 22-27

MUSCI TJ, CAUGHEY AB. Cost-effectiveness analysis of prenatal population-based fragile X carrier screening. *Am J Obstet Gynecol* 2005, **192** : 1905-1912

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH (NIH). Genetic testing for cystic fibrosis. NIH Consensus Development Conference Statement on genetic testing for cystic fibrosis. NIH Consens Statement Online 1997 Apr 14-16, **15** : 1-37 et *Arch Intern Med* 1999, **159** : 1529-1539

OGILVIE CM, BRAUDE PR, SCRIVEN PN. Preimplantation genetic diagnosis--an overview. *J Histochem Cytochem* 2005, **53** : 255-260

ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ (OMS). Proposed international guidelines on ethical issues in medical genetics and genetic services. Genève: Organisation mondiale de la santé, 1998, www.who.int/ncd/hgn/hgnethic.htm

PALOMAKI GE, BRADLEY LA, MCDOWELL GA, DOWN SYNDROME WORKING GROUP AND ACMG LABORATORY QUALITY ASSURANCE COMMITTEE. Technical standards and guidelines: prenatal screening for Down syndrome. ACMG Standards and Guidelines. *Genet Med* 2005a, **7** : 344-354

PALOMAKI GE, KLOZA EM, HADDOW JE, WILLIAMS J, KNIGHT GJ. Patient and health professional acceptance of integrated serum screening for Down syndrome. *Semin Perinatol* 2005b, **29** : 247-251

POPPELAARS FAM, VAN DER WAL G, BRASPENNING JCC, CORNEL MC, HENNEMAN L, et coll. Possibilities and barriers in the implementation of a preconceptional screening programme for cystic fibrosis carriers: a focus group study. *Public Health* 2003, **117** : 396-403

PREIMPLANTATION GENETIC DIAGNOSIS INTERNATIONAL SOCIETY. The Preimplantation Genetic Diagnosis International Society (PGDIS): Guidelines for good practice in PGD. *Reprod Biomed Online* 2004, **9** : 430-434

QUINLIVAN JA, SURIADI C. Attitudes of new mothers towards genetics and newborn screening. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 2006, **27** : 67-72

RAVINDRAN MS, PATEL ZM, KHATKHATAY MI, DANDEKAR SP. Beta-thalassaemia carrier detection by ELISA: a simple screening strategy for developing countries. *J Clin Lab Anal* 2005, **19** : 22-25

REDDY UM, MENNUTI MT. Incorporating first-trimester Down syndrome studies into prenatal screening: executive summary of the National Institute of Child Health and Human Development workshop. *Obstet Gynecol* 2006, **107** : 167-173

RITCHIE K, BRADBURY I, SLATTERY J, WRIGHT D, IQBAL K, PENNEY G. Economic modelling of antenatal screening and ultrasound scanning programmes for identification of fetal abnormalities. *BJOG* 2005, **112** : 866-874

ROBERTS T, SCHWARZ MJ, KERR-LIDDELL R, HINKS JL, SUPER M. Cascade carrier-testing in cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev* 2003, **4** : 293-298

ROBERTSON JA. Extending preimplantation genetic diagnosis : the ethical debate. Ethical issues in new uses of preimplantation genetic diagnosis. *Hum Reprod* 2003, **18** : 465-471

ROBERTSON JA. Ethics and the future of preimplantation genetic diagnosis. *Reprod Biomed Online* 2005, **10** (Suppl 1) : 97-101

ROHLFS EM, WEINBLATT VJ, TREAT KJ, SUGARMAN EA. Analysis of 3208 cystic fibrosis prenatal diagnoses: impact of carrier screening guidelines on distribution of indications for CFTR mutation and IVS-8 poly(T) analyses. *Genet Med* 2004, **6** : 400-404

ROOP WE. Not in my womb : compelled prenatal genetic testing. *Hastings Constit Law Q* 2000, **27** : 397-421

ROWLEY PT, LOADER S, KAPLAN RM. Prenatal screening for cystic fibrosis carriers: an economic evaluation. *Am J Hum Genet* 1998, **63** : 1160-1174

RYAN M, DIACK J, WATSON V, SMITH N. Rapid prenatal diagnostic testing for Down syndrome only or longer wait for full karyotype: the views of pregnant women. *Prenat Diagn* 2005, **25** : 1206-1211

SAKER A, BENACHI A, BONNEFONT JP, MUNNICH A, DUMEZ Y, et coll. Genetic characterisation of circulating fetal cells allows non-invasive prenatal diagnosis of cystic fibrosis. *Prenat Diagn* 2006, DOI: 10.1002/pd.1524

SANDELOWSKI M, BARROSO J. The travesty of choosing after positive prenatal diagnosis. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2005, **34** : 307-318

SAWYER S, COOK M, GLAZNER J, OLSEN MI, MCMURRAY NE. Parental reproductive decision making following neonatal screening: perceived severity of CF. *Pediatr Pulmonol* 1998, **28** (Suppl 17) : 294

SCHRIJVER I, RAMALINGAM S, SANKARAN R, SWANSON S, DUNLOP CL, et coll. Diagnostic testing by CFTR gene mutation analysis in a large group of Hispanics: novel mutations and assessment of a population-specific mutation spectrum. *J Mol Diagn* 2005, **7** : 289-299

SCOTET V, DE BRAEKELEER M, AUDREZET MP, QUERE I, MERCIER B, et coll. Prenatal detection of cystic fibrosis by ultrasonography: a retrospective study of more than 346 000 pregnancies. *J Med Genet* 2002, **39** : 443-448

SCOTET V, AUDREZET MP, ROUSSEY M, RAULT G, BLAYAU M, et coll. Impact of public health strategies on the birth prevalence of cystic fibrosis in Brittany, France. *Hum Genet* 2003, **113** : 280-285

SCRIVEN PN. Preimplantation genetic diagnosis for an insertional translocation. *Hum Reprod* 2005, **20** : 1746

SEROR V. Analyse économique du dépistage et du diagnostic prénatal. *In* : Diagnostic prénatal : pratiques et enjeux. Questions en Santé publique. DOMMERGUES M, AYME S, JANIAUD P, SEROR V (eds). Éditions Inserm, Paris, 2003 : 283-319

SHAHINE LK, CAUGHEY AB. Preimplantation genetic diagnosis: the earliest form of prenatal diagnosis. *Gynecol Obstet Invest* 2005, **60** : 39-46

SHANNON TA. Prenatal genetic testing. The potential loss of human dignity will demand a consistent ethical response from Catholic health care. *Health Prog* 2001, **82** : 33-35

SHERMAN S, PLETCHER BA, DRISCOLL DA. Fragile X syndrom: diagnostic and carrier testing. *Genet Med* 2005, **7** : 584-587

SINGER E, CORNING AD, ANTONUCCI T. Attitudes toward genetic testing and fetal diagnosis, 1990-1996. *J Health Soc Behav* 1999, **40** : 429-445

SINSHEIMER JS, PALMER CGS, WOODWARD A. Detecting genotype combinations that increase risk for disease: the maternal-fetal genotype incompatibility test. *Genet Epidemiol* 2003, **24** : 1-13

SOCIÉTÉ CANADIENNE DE PÉDIATRIE. Des directives sur le dépistage génétique des enfants en santé. *Paediatr Child Health* 2003, **8** : 48-52

SPITS C, DE RYCKE M, VAN RANST N, JORIS H, VERPOEST W, et coll. Preimplantation genetic diagnosis for neurofibromatosis type 1. *Mol Hum Reprod* 2005, **11** : 381-387

STEFFANN J, FRYDMAN N, BURLET P, GIGAREL N, FEYEREISEN E, et coll. Le diagnostic préimplantatoire couple au typage HLA : l'expérience parisienne. *Gynecol Obstet Fertil* 2005, **33** : 824-827

STROM CM. Population-based carrier screening and prenatal diagnosis. *Med Lab Obs* 2004, **36** : 12-17

STUHRMANN M, GRAF N, DÖRK T, SCHMIDTKE J. Mutation screening for prenatal and presymptomatic diagnosis: cystic fibrosis and haemochromatosis. *Eur J Pediatr* 2000, **159** : S186-S191

SUGARMAN EA, ROHLFS EM, SILVERMAN LM, ALLITTO BA. CFTR mutation distribution among U.S. Hispanic and African American individuals: evaluation in cystic fibrosis patient and carrier screening populations. *Genet Med* 2004, **6** : 392-399

TERRENOIRE G. Dimension éthique du diagnostic prénatal. *In* : Diagnostic prénatal : pratiques et enjeux. Questions en Santé publique. DOMMERGUES M, AYME S, JANIAUD P, SEROR V (eds). Éditions Inserm, Paris, 2003 : 519-540

TESTART J. Médecine prédictive : l'exemple du diagnostic génétique préimplantatoire. *Adsp* 2001, **34** : 64-65

THE LANCET. Preimplantation genetic diagnosis--for or against humanity? *Lancet* 2004, **364** : 1729-1730

THEOLOGY AND ETHICS DEPARTMENT, CATHOLIC HEALTH ASSOCIATION. Genetics testing and prenatal diagnosis. *Health Prog* 2003, **84** : 18-20

TREPANIER A, AHRENS M, MCKINNON W, PETERS J, STOPFER J, et coll. Genetic cancer risk assessment and counseling: recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Couns* 2004, **13** : 83-114

TURNER GM. Carrier testing for cystic fibrosis. *Med J Aust* 1998, **168** : 375-386

VAN DE VELDE H, GEORGIO I, DE RYCKE M, SCHOTS R, SERMON K, et coll. Novel universal approach for preimplantation genetic diagnosis of beta-thalassemia in combination with HLA matching of embryos. *Hum Reprod* 2004, **9** : 700-708

VAN DEN BERG M, TIMMERMANS DR, KLEINVELD JH, GARCIA E, VAN VUGT JM, VAN DER WAL G. Accepting or declining the offer of prenatal screening for congenital defects: test uptake and women's reasons. *Prenat Diagn* 2005a, **25** : 84-90

VAN DEN BERG M, TIMMERMANS DR, TEN KATE LP, VAN VUGT JM, VAN DER WAL G. Are pregnant women making informed choices about prenatal screening ? *Genet Med* 2005b, **7** : 332-338

VEKEMANS M, FRYDMAN R, MUNNICH A. Diagnostic pré-implantatoire. *In* : Diagnostic prénatal : pratiques et enjeux. Questions en Santé publique. DOMMERGUES M, AYME S, JANIAUD P, SEROR V (ed). Éditions Inserm, Paris, 2003 : 51-57

VERHEIJ JB, WILDHAGEN MF, HOFSTRA RM, PALS G, HABBEMA JD, TEN KATE LP. Preconceptional screening of couples for carriers of cystic fibrosis: a prospective evaluation of effects, costs and savings for different mutation detection methods. *Community Genet* 1999, **2** : 74-81

VERLINSKY Y, RECHITSKY S, SCHOOLCRAFT W, STROM C, KULIEV A. Preimplantation diagnosis for Fanconi anemia combined with HLA matching. *JAMA* 2001, **285** : 3130-3133

VERLINSKY Y, RECHITSKY S, SHARAPOVA T, MORRIS R, TARANISSI M, KULIEV A. Preimplementation HLA testing. *JAMA* 2004, **291** : 2079-2085

VERLINSKY Y, TUR-KASPA I, CIESLAK J, BERNAL A, MORRIS R, et coll. Preimplantation testing for chromosomal disorders improves reproductive outcome of poor-prognosis patients. *Reprod Biomed Online* 2005a, **11** : 219-225

VERLINSKY Y, STRELCHENKO N, KUKHARENKO V, RECHITSKY S, VERLINSKY O, et coll. Human embryonic stem cell lines with genetic disorders. *Reprod Biomed Online* 2005b, **10** : 105-110

VINTZILEOS AM, ANANTH CV, SMULIAN JC, FISHER AJ, DAY-SALVATORE D, BEAZOGLOU T. A cost effectiveness analysis of prenatal carrier screening for cystic fibrosis. *Obstet Gynecol* 1998, **91** : 529-534

WANG AH, BAO XH, XIONG H, PAN H, WU Y, et coll. Screening for carrier and prenatal diagnosis of X-linked adrenoleukodystrophy. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 2005, **43** : 345-349

WARREN E, ANDERSON R, PROOS AL, BURNETT LB, BARLOW-STEWART K, HALL J. Cost-effectiveness of a school-based Tay-Sachs and cystic fibrosis genetic carrier screening program. *Genet Med* 2005, **7** : 484-494

WATSON MS, CUTTING GR, DESNICK RJ, DRISCOLL DA, KLINGER K, et coll. Cystic fibrosis population carrier screening : 2004 revision of American College of Medical Genetics mutation panel. *Genet Med* 2004, **6** : 387-391

WEIJERS-POPPELAARS FA, WILDHAGEN MF, HENNEMAN L, CORNEL MC, KATE LP. Preconception cystic fibrosis carrier screening: costs and consequences. *Genet Test* 2005, **9** : 158-166

WILDHAGEN MF, HILDERINK HBM, VERZIJL JG, VERHEIJ JB, KOOIJ L, et coll. Costs, effects, and savings of screening for cystic fibrosis gene carriers. *J Epidemiol Community Health* 1998, **52** : 459-467

WILSON RD, DAVIES G, DESILETS V, REID GJ, SHAW D, et coll. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Cystic fibrosis carrier testing in pregnancy in Canada. *J Obstet Gynaecol Can* 2002, **24** : 644-645

WRAY AM, GHIDINI A, ALVIS C, HODOR J, LANDY HJ, POGGI SH. The impact of first-trimester screening on AMA patients' uptake of invasive testing. *Prenat Diagn* 2005, **25** : 350-353

WRIGHT DE, BRADBURY I. Repeated measures screening for Down's Syndrome. *BJOG* 2005, **112** : 80-83

YARON Y, SCHWARTZ T, MEY-RAZ N, AMIT A, LESSING JB, MALCOV M. Preimplantation genetic diagnosis of Canavan disease. *Fetal Diagn Ther* 2005, **20** : 465-468

ZINDLER L. Ethical decision making in first trimester pregnancy screening. *J Perinat Neonatal Nurs* 2005, **19** : 122-131

III

Enjeux sociétaux des tests génétiques

8

Information génétique, croyances et comportements de santé

Dans ce chapitre[17], un ensemble de questions de sciences sociales en lien avec les tests génétiques sera abordé, en positionnant l'analyse de manière prospective lorsque cela est possible. Après une brève présentation de l'organisation de l'offre médicale des tests génétiques, notre approche sera plus spécifiquement centrée sur les attentes profanes et professionnelles envers les tests génétiques, puis considèrera les modifications des croyances et des comportements de santé attribuables aux résultats de ces examens biologiques. Nous soulignerons les aspects pour lesquels existe une certaine évidence scientifique dans la littérature et ceux pour lesquels la documentation est insuffisante pour se prononcer à l'heure actuelle.

L'étude de l'impact des tests génétiques ne peut être générale pour l'ensemble des tests mais bien spécifique de chacun ou tout au moins de groupes homogènes d'indications dans la mesure où l'information qu'ils apportent n'est pas de même nature (Burke, 2002 ; Grody, 2003 ; Khoury et coll., 2003 ; Smith et coll., 2005).

Certitude de la prédiction et possibilités de prévention

Concernant l'information génétique issue des tests génétiques, deux aspects sont essentiels à considérer : celui de la plus ou moins grande certitude de la « prédiction » de la maladie et celui des capacités de prévention de la maladie et de l'amélioration de son pronostic en lien avec une connaissance de son origine génétique (Evans et coll., 2001).

17. Le groupe d'experts tient à remercier Valérie Seror, chargée de recherche au laboratoire Sciences économiques et sociales, systèmes de santé, sociétés (Inserm U 912) pour sa relecture critique du chapitre.

L'apport informatif des tests génétiques « prédictifs » obéit à un gradient de certitude de la prédiction des maladies. D'un côté, on observe une « quasi-certitude » de cette prédiction pour les syndromes génétiques mendéliens ou pour les formes héréditaires dominantes de maladies communes à pénétrance très élevée (maladie de Huntington, polypose adénomateuse colique, cancer médullaire de la thyroïde qui caractérise le syndrome des néoplasies endocrines multiples de type 2…). De l'autre côté, lorsque la probabilité de développer la maladie pour un porteur de variant donné est faible ou variable, le niveau d'incertitude de la prédiction peut être important. C'est ce dernier cas de figure que l'on retrouve le plus souvent pour les maladies multifactorielles telles que les cancers, les maladies cardiovasculaires ou les maladies neuro-dégénératives. Alors que le développement des connaissances scientifiques montre que ce seront les maladies multifactorielles que l'on rencontrera le plus souvent à l'avenir, l'évaluation de l'apport potentiel des tests génétiques et de leur fiabilité est un enjeu majeur (Holtzman et coll., 1997).

L'étude de la réponse thérapeutique (pharmacogénétique) est un autre champ d'application abordé par ailleurs dans cette expertise. Les tests de pharmacogénétique diffèrent des tests génétiques mentionnés précédemment puisqu'ils sont associés à une prescription médicamenteuse et dépendront donc très étroitement de la régulation de ces prescriptions (Phillips et coll., 2004). Concernant l'impact des tests génétiques de réponse thérapeutique sur les croyances et les comportements de santé, aucune étude n'a été publiée à notre connaissance dans la mesure où ces tests sont encore, pour la plupart, en phase de développement.

Organisation de l'offre de tests génétiques

Pour les personnes ayant déjà développé une maladie, les tests génétiques interviennent comme des éléments de diagnostic étiologique, c'est-à-dire qu'ils donnent la certitude d'une cause génétique mais peuvent aussi, selon la pathologie qui est en jeu, et en particulier en cancérologie, donner des éléments prédictifs concernant le pronostic de l'affection. Ainsi, la présence de mutations d'un gène prédisposant au cancer du sein et/ou de l'ovaire est annonciatrice, pour la personne déjà malade, d'une fréquence plus élevée de récidives ou de la survenue d'autres atteintes (Narod et Offit, 2005). En France, la prescription de tests génétiques à une personne déjà malade peut être faite par n'importe quel médecin. Pour les personnes « non malades », nous sommes dans le contexte des tests génétiques « prédictifs » (Burke, 2002 et 2004), pour lesquels la prescription ne peut être faite en France que par des médecins « habilités » à prescrire ces tests et ce, dans le cadre d'équipe multidisciplinaire ; c'est donc toujours au cours de consultations spécialisées que la prescription et le rendu des résultats ont lieu. L'impact

des tests génétiques ne se résume pas à l'impact de résultats biologiques isolés mais concerne un processus de communication d'informations médicales par des médecins. C'est ce même type de consultation de « conseil génétique » qui est mis en avant pour la réalisation de diagnostic prénatal ou de diagnostic préimplantatoire dans le contexte légal français (lois de bioéthique, décret n°2000-570 du 23 juin 2000 fixant les conditions de prescription et de réalisation des examens des caractéristiques génétiques d'une personne).

Le processus d'information comportant de manière intriquée des consultations médicales spécialisées et des tests biologiques pose la question de l'identification des effets spécifiques des tests si ces derniers étaient directement accessibles par le public. Il est en effet difficile de séparer, dans les études publiées, l'impact du test lui-même de celui du processus plus général d'information et de communication des risques familiaux dans lequel il est prescrit. On sait par exemple que des protocoles multi-étapes ont été mis en place autour des tests génétiques et que c'est à partir de ces protocoles ou de protocoles dérivés que les chercheurs ont le plus souvent publié leurs résultats (Federation, 1994 ; Botkin et coll., 1996).

Attentes profanes et motivations du public envers les tests génétiques

Les attentes et motivations des personnes de « familles à risque » ou de personnes de la population générale envers les tests génétiques sont importantes à prendre en compte pour évaluer la demande potentielle. Cette demande peut être spontanée ou faire suite à une proposition de test par le médecin. Elle peut s'inscrire dans un contexte de maladie « familiale » et d'une démarche diagnostique auprès de personnes informées des conséquences de cette maladie. Ou bien, cette demande peut s'inscrire dans une démarche de « dépistage » systématique de facteurs de risque permise par les avancées technologiques (Kuehn, 2005 ; Madlensky et coll., 2005).

Contexte de maladie familiale

Dans un contexte de maladie « familiale », les motivations et attitudes des patients et de leur famille envers les tests génétiques sont de plusieurs ordres.

Elles ont été plus particulièrement décrites pour la maladie de Huntington, les formes héréditaires de cancers (sein/ovaire/côlon) et la maladie d'Alzheimer (Julian-Reynier et coll., 1996 ; Michie et coll., 1997 ; Julian-Reynier et coll., 1998 ; Evers-Kiebooms et coll., 2000 ; Frost et coll., 2001 ; Neumann et coll., 2001 ; Cutler et Hodgson, 2003 ; Marcheco et coll., 2003 ; Roberts et coll., 2003 ; Taylor, 2004).

Ces publications mettent en évidence trois groupes distincts de motivations. Le premier se situe dans le domaine du « savoir » et de la « connaissance ». Motivations cognitives, elles sont centrées sur le besoin de certitudes : certitude sur l'existence d'une origine génétique d'une maladie personnelle ou familiale qui se transmet de génération en génération, certitude sur le risque pour soi-même, sa fratrie ou sa descendance. Meiser et coll. (2005) montrent ainsi de manière argumentée, dans des familles ayant une fréquence élevée de trouble bipolaire (maladie psychiatrique faisant partie des troubles de l'humeur) pour lequel il n'existe pas d'intervention modifiant l'évolution clinique de la maladie, que la demande potentielle de tests génétiques est strictement dépendante de la certitude qu'ils peuvent apporter aux personnes.

Le deuxième groupe de motivations est du domaine comportemental et correspond au besoin d'agir pour prévenir la maladie ou tout au moins ses conséquences médicales, psychologiques et sociales. Dans ce cadre, s'inscrivent les demandes de test génétique pour prévenir la maladie, chez soi-même ou chez les autres, ou encore les demandes de test pour planifier l'avenir (choix d'un conjoint, souhait d'enfants, engagement professionnel, engagements financiers…).

Enfin le dernier groupe de motivations, de nature altruiste, correspond au contexte de proposition de tests dans un cadre de recherche.

Il est important de noter que ces attentes varient de manière majeure selon le statut de malade ou de non-malade au moment de la demande de tests. Souvent mal informées au départ, les personnes malades veulent un test pour aider leur descendance à prévenir la survenue de la maladie et se sentent peu concernées elles-mêmes par le risque génétique que l'on va identifier chez elles dans la mesure où ce risque ne modifie pas, ou seulement de manière marginale, leur prise en charge médicale. Elles sont ainsi souvent déstabilisées lorsque les personnes pour qui elles font la demande de tests ne souhaitent pas elles-mêmes se faire tester, ou ne veulent pas leur transmettre les résultats de leurs examens biologiques. En parallèle, les personnes non malades sont principalement intéressées par leur statut biologique et leur risque individuel, éléments déterminants de leur évolution ou non vers une pathologie.

C'est ainsi que la demande de tests génétiques dans un contexte médical est spontanément élevée au sein des familles (cancer, contexte de la grossesse…). Ceci a amené les professionnels de santé à organiser un processus d'information ciblée pour adapter cette demande aux indications médicales, aux capacités d'ajustement cognitif des patients, et aux possibilités d'intervention. Dans ce but et afin d'arriver à un processus de décision informée le mieux régulé possible, les interventions mises en place peuvent être de nature médicale spécifique (consultations de génétique) ou non (information des médecins non généticiens) ou il peut s'agir d'interventions ciblant directement les patients potentiels, et ce à travers différentes interventions.

Leur objectif sera toujours de fournir des connaissances sur les avantages et les inconvénients des tests génétiques en question par l'intermédiaire de livrets d'information, de cassettes vidéo, d'interventions téléphoniques… (Lerman et coll., 1996 ; Schwartz et coll., 2001 ; Mancini et coll., 2006).

Attentes de la population générale

Dans le domaine des attentes de la population générale envers les tests génétiques, on observe des attitudes contradictoires.

Dans une enquête réalisée auprès de la population générale britannique, Durant et coll. (1996) retrouvent la génétique associée à quatre thèmes. Il s'agit du thème des empreintes et de la criminalité (et donc des craintes envers la confidentialité des données), celui des progrès techniques de l'ingénierie associée à deux pathologies bien connues du public (trisomie 21 et mucoviscidose), les traitements et la question de l'eugénisme. Dans cette étude, les personnes se représentaient la génétique sous trois axes : celui de la manipulation et de l'identification, celui de la promesse et de la menace, celui du contrôle et de la perte de contrôle. Durant et coll. (1996) explicitent ainsi une des raisons de l'ambivalence du public et des médias dans leur enthousiasme ou leurs craintes envers les progrès des développements de la génétique.

Un domaine bien documenté à l'heure actuelle est celui des attitudes a priori de la population générale. Ces attitudes sont souvent favorables aux tests génétiques, et ce dans de nombreux domaines. Elles sont cependant très différentes des comportements en situation, notamment lorsque les informations sur les apports et les limites des tests génétiques sont précisées. Un niveau de connaissance insuffisant serait ainsi responsable d'attitudes très favorables envers les tests (Jallinoja et Aro, 2000 ; Sturgis et coll., 2005). Ce constat a entraîné tout un ensemble d'actions visant à améliorer les connaissances du public en génétique afin de mieux réguler la demande potentielle de tests (Sturgis et coll., 2005). Cette position a cependant été très critiquée dans la littérature dans la mesure où le champ des connaissances en génétique est vaste, évolutif et complexe et qu'il paraît illusoire d'améliorer le niveau de connaissances de la population générale afin de lui permettre de prendre des décisions après information par rapport aux tests proposés. Il n'est pas inutile d'améliorer le niveau de connaissance en génétique de la population générale mais cela n'est pas suffisant pour obtenir des décisions « informées » (Jallinoja et coll., 1998 ; Sturgis et coll., 2005). Ce sont en effet davantage la connaissance des implications médicales, psychologiques et sociales des résultats des tests spécifiques en jeu qui est essentielle pour la prise de décision des personnes (Kessler, 2000). Ces connaissances ne demandent pas de comprendre les détails des mécanismes génétiques sous-jacents des maladies. Ainsi, la majorité des personnes souhaitent prendre des

décisions grâce aux informations commentées par les médecins afin de connaître et de comprendre les implications des tests génétiques (*Human Genetics Commission*, 2003).

Dans le grand public, la demande spontanée de tests génétiques pour des motivations de santé ne semble pas importante à l'heure actuelle. Ceci est documenté dans le rapport 2003 de la Commission de génétique humaine britannique à partir d'enquêtes détaillées en population (*Human Genetics Commission*, 2003). La stimulation de la demande par les producteurs de tests peut cependant tout à fait avoir lieu comme pour n'importe quel autre produit commercial à condition que les tests soient accessibles librement sur le marché et leur publicité autorisée (Lee et Brennan, 2002). Dans la littérature, on voit que la question de la commercialisation des tests génétiques est dépendante de l'organisation des systèmes de santé et des principes fondateurs de ces systèmes. L'influence du marketing direct sur les pratiques médicales, notamment sur l'offre de tests, et sur le niveau « d'alerte » des femmes a été récemment étudiée aux États-Unis dans le contexte des tests de prédisposition génétique au cancer du sein (gènes *BRCA1/2*) ; cette analyse montre que le marketing direct sur les pratiques médicales génère dans un deuxième temps une augmentation de la demande auprès des médecins (*Centers for Disease Control and Prevention*, 2004).

Dans une enquête internationale auprès de généticiens cliniciens et de patients se rendant à des consultations de génétique, Wertz et Fletcher (2004) montraient que 36 % des cliniciens américains se prononçaient en faveur d'un accès à n'importe quel service de santé à partir du moment où les patients accepteraient d'en supporter personnellement les coûts, alors que seulement 8 % de leurs homologues français partageaient cette opinion. Les patients américains et français avaient cependant des positions comparables (pour l'accès à n'importe quel service de santé) puisque ces pourcentages étaient de 59 % aux États-Unis et de 54 % en France.

La prescription de tests génétiques à visée prédictive, par le corps médical, pour des personnes non malades se justifie d'autant mieux qu'une prise en charge préventive de la maladie (acceptable et efficace) existe (Chase et coll., 2002). La difficulté principale pour le prescripteur correspond aux situations où cette prise en charge préventive n'existe pas (ce qui est le cas en particulier des maladies neurologiques et psychiatriques).

Influence de l'information génétique sur les croyances et comportements

La communication des risques génétiques est une activité complexe comme toute communication d'informations probabilistes, et ce d'autant plus

qu'elle est associée à une présentation de risques multiples et d'incertitudes présentes autour de ces risques. Cette complexité de la communication est particulièrement soulignée pour les risques génétiques de cancer (Julian-Reynier et coll., 2003a) et son expression dépendra étroitement de l'interaction médecin-malade (Pilnick, 2002). Il est par ailleurs connu qu'une information sur un risque doit être associée à une information sur les moyens d'y faire face pour ne pas être déstabilisante d'un point de vue psychologique (Kreuter, 1999).

Quand la pénétrance est incomplète, le risque génétique n'est en fait qu'un facteur de risque de maladie et un « modulateur » de son pronostic. Ainsi, dans le contexte de formes génétiques de maladies communes, et tout particulièrement lorsque la pénétrance de la mutation est modérée, le facteur de risque génétique est à mettre en parallèle avec les autres facteurs de risque (âge, tabac…) (Phillips et coll., 1999 ; Woloshin et coll., 2002).

On retrouve dans la littérature la question de la spécificité ou non de l'information apportée par les tests génétiques en comparaison avec d'autres types de tests identifiant des facteurs de risque de maladie par le biais d'examens non génétiques (hypertension artérielle, cholestérol, virus VIH) (Davison et coll., 1994 ; Commission Européenne, 2004 ; Gottweis, 2005). Deux spécificités semblent pouvoir être retenues : le fait que la mutation génétique est en elle-même non modifiable et le fait que la connaître permet de disposer d'une information directe sur le risque des apparentés. C'est ce dernier élément qui pose par ailleurs des difficultés quant à l'information des apparentés qui ne peut se faire qu'à l'intérieur de la famille, sans intervention médicale extérieure, soulevant alors la question morale du devoir d'informer (Hallowell, 1999).

Information issue des tests génétiques et représentations des risques de maladie individuelle et familiale

La notion la plus étudiée dans la littérature est l'influence des tests génétiques sur les connaissances et la perception des risques de maladie individuelle et familiale.

Il existe maintenant un consensus pour dire que les consultations de génétique associées aux tests génétiques améliorent significativement les connaissances sur les risques génétiques de maladie (Meiser et Halliday, 2002 ; Braithwaite et coll., 2004 ; Wang et coll., 2004 ; Hopwood, 2005).

La question de l'influence de ces connaissances sur les croyances et notamment sur la perception des risques individuels et familiaux est cependant plus complexe. La perception des risques dépend de la nature de l'événement et s'accommode mal de la gestion de l'incertitude dans la mesure où le

raisonnement des personnes est de nature binaire (« je développerai la maladie » *versus* « je ne développerai pas la maladie »).

L'importance des croyances « a priori » est soulignée par de nombreux auteurs, notamment dans le champ du cancer (Meiser et Halliday, 2002 ; Julian-Reynier et coll., 2005), car ces croyances pré-existent à l'intervention médicale et sont souvent fondées sur l'interprétation d'événements familiers et d'analogies réalisées spontanément par les individus. Ces croyances sont réajustées au vu d'informations complémentaires comme l'information génétique mais elles sont ancrées dans la subjectivité. Elles évoluent aussi au cours du temps, au cours de l'histoire des individus qui peuvent oublier ou réinterpréter les résultats de leurs examens antérieurs (Axworthy et coll., 1996). Ces croyances sont par ailleurs souvent des croyances collectives propres à l'ensemble des individus d'une famille. Ainsi, Kessler (2000) avait mis en évidence l'effet de « pré-sélection » de personnes à l'intérieur de la famille comme étant considérées porteuses de la mutation sur la base de critères propres à la famille (ressemblance physique ou psychique notamment).

La perception du risque est un des facteurs socio-cognitifs clé de la prédiction des comportements de santé. Il existe cependant peu d'études longitudinales montrant qu'un changement de perception du risque peut modifier directement un comportement de précaution/prévention préalable, notamment parce qu'il existe un réajustement de la perception du risque au nouveau comportement adopté. Les personnes ayant un comportement particulier interprètent et réinterprètent leur risque en fonction de ce comportement (Broadstock et coll., 2000 ; Huiart et coll., 2002 ; Meiser et Halliday, 2002 ; Braithwaite et coll., 2004 ; Hopwood, 2005).

Pour les prédispositions au cancer (sein/ovaire/côlon), dans le cadre des premières études de suivi longitudinal à court terme (jusqu'à 1 an) (Watson et coll., 2004) ainsi que pour la maladie de Huntington (Evers-Kiebooms et coll., 2000), l'évaluation des effets psychologiques de la communication des résultats des tests génétiques pour les personnes non malades et n'ayant pas de mutation indique une diminution du niveau de détresse générale (dépression/anxiété) et du niveau de détresse plus spécifiquement liée à la maladie (Croyle et coll., 1997). Différentes études (Lodder et coll., 2001 et 2002 ; Schwartz et coll., 2002 ; Watson et coll., 2004) ont souligné la présence de niveaux de dépression élevés pour les femmes n'ayant pas de mutation prédisposant au cancer et dont une sœur était positive pour cette même mutation, confirmant les résultats antérieurs trouvés pour la maladie de Huntington qui montraient la déstabilisation psychologique des personnes n'ayant pas de mutation dans la mesure où des proches en étaient porteurs (Huggins et coll., 1992).

Une stabilité ou une légère augmentation de symptômes psychologiques était observée au moment du rendu des résultats chez les personnes présentant un test positif pour les mutations des gènes *BRCA1/2* (Watson et coll., 2004)

et pour la maladie de Huntington (Broadstock et coll., 2000 ; Evers-Kiebooms et coll., 2000 ; Kessler, 2000). Mais ces symptômes revenaient à des « seuils » faibles après une année. L'impact des résultats des tests génétiques sur la perception des risques est significatif avec une diminution de cette perception chez les personnes présentant un test négatif et une modification variable selon les études pour les personnes testées positivement. Des résultats comparables ont été retrouvés dans le cadre d'une analyse intermédiaire du suivi prospectif à 6 mois de femmes françaises, porteuses ou non d'une mutation BRCA1/2 dans des familles où une mutation délétère d'un de ces gènes avait été identifiée (Julian-Reynier et coll., 2003b).

Évaluation de l'impact des tests génétiques sur le comportement

Les connaissances concernant l'impact des tests génétiques sur différents comportements en lien ou non avec la santé, détaillées ci-dessous, sont variables selon la pathologie concernée et le recul dont on dispose par rapport à l'existence des tests en routine.

Tests génétiques et comportements de reproduction

Les premières études concernent l'utilisation des tests pour les maladies génétiques mendéliennes pour lesquelles un dépistage des hétérozygotes (mucoviscidose, hémoglobinopathies, maladie de Tay-Sachs) devenait possible dans les années 1990, associé ou non à la réalisation d'un diagnostic prénatal (DPN) puis d'un diagnostic préimplantatoire (DPI) (Khoury et coll., 2003 ; Sermon et coll., 2004 ; Smith et coll., 2005).

Ainsi, il a été montré que ces dépistages n'influençaient pas le choix d'un conjoint (sauf pour la maladie de Tay-Sachs) et avaient peu d'influence sur le nombre d'enfants à venir (Khoury et coll., 2003). Ces dépistages modifiaient cependant significativement l'accès au DPN, celui-ci diminuant avec l'augmentation du terme de la grossesse (Petrou et coll., 1992 ; Modell et coll., 1997). En raison de l'offre très limitée de DPI, notamment en France, et de l'absence d'études réalisées dans ce secteur, il n'est pas possible de voir l'influence que cette technique peut avoir eue dans le comportement de reproduction des personnes (Sermon et coll., 2004).

Comportements de surveillance et de prévention

L'introduction des tests génétiques dans le champ de la cancérologie amène pour la première fois l'espoir qu'une prévention adaptée pourra être combinée

aux résultats des tests. Pour les tests de prédisposition au cancer du sein/ovaire, une légère augmentation du suivi mammographique était observée dans l'année ayant suivi l'annonce des résultats biologiques, chez les femmes non malades porteuses d'une mutation, comparées aux non-porteuses (Peshkin et coll., 2001), bien que ce suivi ait été moins fréquent pour les femmes les plus jeunes. Il est cependant difficile de comparer les données de pays différents dans la mesure où l'adhésion aux mesures de surveillance mammographique dépend aussi des modalités antérieures de suivi et du taux de couverture de ces examens. Par ailleurs, l'acceptabilité théorique et réelle des mesures de prévention, lorsqu'elles sont estimées efficaces, est essentielle à prendre en compte, notamment l'acceptabilité des mesures de chirurgie prophylactique. Ainsi, si plus de la moitié des femmes néerlandaises (Meijers-Heijboer et coll., 2000 ; Lodder et coll., 2002) optent pour une mastectomie prophylactique, les femmes américaines (Lerman et coll., 2000) sont plus réticentes, les femmes britanniques étant en position intermédiaire (Watson et coll., 2004). Ces résultats confirment les différences d'attitudes observées préalablement à la mise en place des tests en routine parmi les femmes françaises, britanniques et canadiennes se rendant aux consultations d'oncogénétique (Julian-Reynier et coll., 2001) et soulèvent la question difficile du devoir d'information des médecins sur des pratiques auxquelles ils ont du mal à adhérer personnellement (Julian-Reynier et coll., 2000). Dans les familles HNPCC (*Hereditary Non Polyposis Colon Cancer*), un meilleur suivi coloscopique est également observé chez les personnes prédisposées génétiquement (Halbert et coll., 2004).

Dans une étude néerlandaise récente, la question de l'impact des résultats « non informatifs » sur les comportements des patientes ayant déjà eu un cancer du sein ne semble pas être délétère en ce qui concerne leur suivi même si les réinterprétations profanes du message médical transmis sont ici confirmées (Hallowell et coll., 2002 ; van Dijk et coll., 2005). L'évaluation de l'impact comportemental des résultats des tests génétiques nécessite d'être mieux documenté, manquant d'une part d'un recul suffisant et d'autre part de données en provenance de différents pays.

En conclusion, la dissonance existant entre les conceptions médicales et les conceptions profanes de l'intérêt des tests génétiques (Davison et coll., 1994 ; Conrad et Gabe, 1999) est essentielle à prendre en compte dans le cadre de leur développement car leur usage ou leur mésusage pourraient refléter cette différence de conception.

BIBLIOGRAPHIE

AXWORTHY D, BROCK DJH, BOBROW M, MARTEAU TM. Psychological impact of population-based carrier testing for cystic fibrosis: 3-year follow-up. *Lancet* 1996, **347** : 1443-1446

BOTKIN JR, CROYLE RT, SMITH KR, BATY B, LERMAN C. Commentary: A model protocol for evaluating the behavioral and social effects of BRCA1 testing. *J Natl Cancer I* 1996, **88** : 872-882

BRAITHWAITE D, EMERY J, WALTER F, PREVOST AT, SUTTON S. Psychological impact of genetic counseling for familial cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer I* 2004, **96** : 122-133

BROADSTOCK M, MICHIE S, MARTEAU T. Psychological consequences of predictive genetic testing: a systematic review. *Eur J Hum Genet* 2000, **8** : 731-738

BURKE W. Genetic testing. *N Engl J Med* 2002, **347** : 1867-1875

BURKE W. Genetic testing in primary care. *Annu Rev Genom Hum G* 2004, **5** : 1-14

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Genetic testing for breast and ovarian cancer susceptibility: evaluating direct to consumer marketing - Atlanta, Denver, Raleigh-Durham, and Seattle 2003. *MMWR* 2004, **53** : 603-606

CHASE GA, GELLER G, HAVSTAD SL, HOLTZMAN NA, BASSETT SS. Physicians' propensity to offer genetic testing for Alzheimer's disease: results from a survey. *Genet Med* 2002, **4** : 297-303

COMMISSION EUROPEENNE. 25 recommandations sur les implications éthiques, juridiques et sociales des tests génétiques. Bruxelles, 2004 : 25p

CONRAD P, GABE J. Introduction: sociological perspectives in the new genetics: an overview. *Sociol Health Ill* 1999, **21** : 505-516

CROYLE RT, SMITH KR, BOTKIN JR, BATY B, NASH J. Psychological responses to BRCA1 mutation testing: preliminary findings. *Health Psychol* 1997, **16** : 63-72

CUTLER SJ, HODGSON LG. To test or not to test: interest in genetic testing for Alzheimer's disease among middle-aged adults. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2003, **18** : 9-20

DAVISON C, MACINTYRE S, SMITH GD. The potential social impact of predictive genetic testing for susceptibility to common chronic diseases: a review and proposed research agenda. *Sociol Health Ill* 1994, **16** : 340-371

DURANT J, HANSEN A, BAUER M. Public understanding of human genetics. *In* : The troubled helix: social and psychological implications of the new human genetics. MARTEAU T, RICHARDS M (eds). Cambridge University Press, New-York, 1996 : 235-248

EVANS J, SKRZYNIA C, BURKE W. The complexities of predictive genetic testing. *Brit Med J* 2001, **322** : 1052-1056

EVERS-KIEBOOMS G, WELKENHUYSEN M, CLAES E, DECRUYENAERE M, DENAYER L. The psychological complexity of predictive testing for late onset neurogenetic

diseases and hereditary cancers: implications for multidisciplinary counselling and for genetic education. *Soc Sci Med* 2000, **51** : 831-841

FEDERATION NW. International Guidelines for Huntington Predictive Testing. *Neurology* 1994, **44** : 1533-1536

FROST S, MYERS LB, NEWMAN SP. Genetic screening for Alzheimer's disease: what factors predict intentions to take a test? *Behav Med* 2001, **27** : 101-109

GOTTWEIS H. Regulating genomics in the 21st century: from logos to pathos? *Trends Biotechnol* 2005, **23** : 118-121

GRODY W. Molecular Genetic Risk screening. *Annu Rev Med* 2003, **54** : 473-470

HALBERT C, KOON K, RAMSEY S, POTTER J. Colon cancer screening practices following genetic testing for Hereditary Non Polyposis Colon Cancer (HNPCC) mutations. *Arch Intern Med* 2004, **164** : 1881-1887

HALLOWELL N. Doing the wright thing: genetic risk and responsibility. *Sociol Health Ill* 1999, **5** : 597-621

HALLOWELL N, FOSTER C, ARDERN-JONES A, EELES R, MURDAY V, WATSON M. Genetic testing for women previously diagnosed with breast/ovarian cancer: examining the impact of BRCA1 and BRCA2 mutation searching. *Genet Test* 2002, **6** : 79-87

HOLTZMAN NA, MURPHY PD, WATSON MS, BARR PA. Predictive genetic testing: from basic research to clinical practice. *Science* 1997, **278** : 602-605

HOPWOOD P. Psychosocial aspects of risk communication and mutation testing in familial breast-ovarian cancer. *Curr Opin Oncol* 2005, **17** : 340-344

HUGGINS M, BLOCH M, WIGGINS S, SUCHOWERSKY O, TREW M, et coll. Predictive testing for Huntington disease in Canada: adverse effects and unexpected results in those receiving a decreased risk. *Am J Med Genet* 1992, **42** : 508-515

HUIART L, EISINGER F, STOPPA-LYONNET D, LASSET C, NOGUÈS C, et coll. Effects of genetic consultation on perception of a family risk of breast/ovarian cancer and determinants of inaccurate perception after the consultation. *J Clin Epidemiol* 2002, **55** : 665-675

HUMAN GENETICS COMMISSION (HGC). Genes direct: ensuring the effective oversight of genetic tests supplied directly to the public. Department of Health, London, 2003 : 78p

JALLINOJA P, HAKONEN A, ARO AR, NIEMELA P, HIETALA M, et coll. Attitudes towards genetic testing: analysis of contradictions. *Soc Sci Med* 1998, **46** : 1367-1374

JALLINOJA P, ARO AR. Does knowledge make a difference? The association between knowledge about genes and attitudes toward gene tests. *J Health Commun* 2000, **5** : 29-39

JULIAN-REYNIER C, EISINGER F, CHABAL F, AURRAN Y, NOGUES C, et coll. Cancer genetic clinics: target population and expectations. *Eur J Cancer* 1996, **32A** : 398-403

JULIAN-REYNIER C, EISINGER F, CHABAL F, AURRAN Y, BIGNON YJ, et coll. Time elapsing from cancer diagnosis and anxiety in women attending cancer genetic clinics. *Oncol Rep* 1998, **5** : 885-888

JULIAN-REYNIER C, EISINGER F, MOATTI JP, SOBOL H. Physicians' attitudes towards mammography and prophylactic surgery for hereditary breast/ovarian cancer risk and subsequently published guidelines. *Eur J Hum Genet* 2000, **8** : 204-208

JULIAN-REYNIER CM, BOUCHARD LJ, EVANS DG, EISINGER FA, FOULKES WD, et coll. Women's attitudes toward preventive strategies for hereditary breast or ovarian carcinoma differ from one country to another: differences among English, French, and Canadian women. *Cancer* 2001, **92** : 959-968

JULIAN-REYNIER C, WELKENHUYSEN M, HAGOEL L, DECRUYENAERE M, HOPWOOD P. Risk communication strategies: state of the art and effectiveness in the context of cancer genetic services. *Eur J Hum Genet* 2003a, **11** : 725-736

JULIAN-REYNIER C, CRISTINI C, STOPPA-LYONNET D, LASSET C, FRICKER J, et coll. Psychological impact of BRCA+/– genetic results: 8 month follow up of the French national cohort of unaffected women. 8th International meeting on Psychosocial aspects of cancer genetics. Barcelona, 2003b

JULIAN-REYNIER C, PIERRET J, EISINGER F. Prédisposition génétique au cancer: questions psychologiques et débats de société. John Libbey Eurotext, Paris, 2005

KESSLER S. Psyche and helix : psychological aspects of genetic counseling. Wiley, New York, 2000

KHOURY M, MCCABE L, MCCABE E. Population screening in the age of genomic medicine. *New Eng J Med* 2003, **348** : 50-58

KREUTER MW. Dealing with competing and conflicting risks in cancer communication. *J National Cancer I Monog* 1999, **25** : 27-35

KUEHN BM. Genetic information: how much can patients handle? *Jama* 2005, **294** : 295-296

LEE TH, BRENNAN TA. Direct-to-consumer marketing of high-technology screening tests. *N Engl J Med* 2002, **346** : 529-531

LERMAN C, SCHWARTZ MD, MILLER SM, DALY M, SANDS C, RIMER BK. A randomized trial of breast cancer risk counseling: interacting effects of counseling, educational level, and coping style. *Health Psychol* 1996, **15** : 75-83

LERMAN C, HUGHES C, CROYLE RT, MAIN D, DURHAM C, et coll. Prophylactic surgery decisions and surveillance practices one year following BRCA1/2 testing. *Prev Med* 2000, **31** : 75-80

LODDER L, FRETS PG, TRIJSBURG RW, MEIJERS-HEIJBOER EJ, KLIJN JG, et coll. Psychological impact of receiving a BRCA1/BRCA2 test result. *Am J Med Genet* 2001, **98** : 15-24

LODDER LN, FRETS PG, TRIJSBURG RW, MEIJERS-HEIJBOER EJ, KLIJN JG, et coll. One year follow-up of women opting for presymptomatic testing for BRCA1 and

BRCA2: emotional impact of the test outcome and decisions on risk management (surveillance or prophylactic surgery). *Breast Cancer Res Treat* 2002, **73** : 97-112

MADLENSKY L, MCLAUGHLIN JR, CARROLL JC, GOEL V, FRANK JW. Risks and benefits of population-based genetic testing for Mendelian subsets of common diseases were examined using the example of colorectal cancer risk. *J Clin Epidemiol* 2005, **58** : 934-941

MANCINI J, NOGUES C, ADENIS C, BERTHET P, BONADONA V, et coll. Impact of an information booklet on satisfaction and decision-making about BRCA genetic testing. *Eur J Cancer* 2006, **42** : 871-881. Epub 2006 Mar 23

MARCHECO B, BERTOLI AM, ROJAS I, HEREDERO L. Attitudes and knowledge about presymptomatic genetic testing among individuals at high risk for familial, early-onset Alzheimer's disease. *Genet Test* 2003, **7** : 45-47

MEIJERS-HEIJBOER E, VERHOOG L, BREKELMANS C, SEYNAEVE C, TILANUS-LINTHORST M, et coll. Presymptomatic DNA testing and prophylactic surgery in families with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *The Lancet* 2000, **355** : 2015-2020

MEISER B, HALLIDAY JL. What is the impact of genetic counselling in women at increased risk of developing hereditary breast cancer? A meta-analytic review. *Soc Sci Med* 2002, **54** : 1463-1470

MEISER B, MITCHELL PB, MCGIRR H, VAN HERTEN M, SCHOFIELD PR. Implications of genetic risk information in families with a high density of bipolar disorder: an exploratory study. *Soc Sci Med* 2005, **60** : 109-118

MICHIE S, MARTEAU TM, BOBROW M. Genetic counselling: the psychological impact of meeting patients' expectations. *J Med Genet* 1997, **34** : 237-241

MODELL B, PETROU M, LAYTON M, VARNAVIDES L, SLATER CEA. Audit of prenatal diagnosis for haemoglobin disorders in the united kingdom: the first 20 years. *Brit Med J* 1997, **315** : 779-784

NAROD SA, OFFIT K. Prevention and management of hereditary breast cancer. *J Clin Oncol* 2005, **23** : 1656-1663

NEUMANN P, HAMMITT J, MUELLER C, FILLIT H, HILL J, et coll. Public attitudes about genetic testing for Alzheimer disease. *Health Affairs* 2001, **20** : 252-264

PESHKIN BN, DEMARCO TA, BROGAN BM, LERMAN C, ISAACS C. Brca1/2 testing: complex themes in result interpretation. *J Clin Oncol* 2001, **19** : 2555-2565

PETROU M, BRUGIATELLI M, WARD RHT, MODELL B. Factors affecting the uptake of prenatal diagnosis for sickle cell disease. *J Med Genet* 1992, **29** : 820-823

PHILLIPS KA, GLENDON G, KNIGHT JA. Putting the risk of breast cancer in perspective. *N Engl J Med* 1999, **340** : 141-144

PHILLIPS KA, VEENSTRA DL, RAMSEY SD, VAN BEBBER SL, SAKOWSKI J. Genetic testing and pharmacogenomics: issues for determining the impact to healthcare delivery and costs. *Am J Manag Care* 2004, **10** : 425-432

PILNICK A. There are no rights and wrongs in these situations: Identifying interactional difficulties in genetic counselling. *Sociol Health Ill* 2002, **24** : 66-88

ROBERTS JS, LARUSSE SA, KATZEN H, WHITEHOUSE PJ, BARBER M, et coll. Reasons for seeking genetic susceptibility testing among first-degree relatives of people with Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2003, **17** : 86-93

SCHWARTZ MD, BENKENDORF J, LERMAN C, ISAACS C, RYAN-ROBERTSON A, JOHNSON L. Impact of educational print materials on knowledge, attitudes, and interest in BRCA1/BRCA2: testing among Ashkenazi Jewish women. *Cancer* 2001, **92** : 932-940

SCHWARTZ MD, PESHKIN BN, HUGHES C, MAIN D, ISAACS C, LERMAN C. Impact of BRCA1/BRCA2 mutation testing on psychologic distress in a clinic-based sample. *J Clin Oncol* 2002, **20** : 514-520

SERMON K, VAN STEIRTEGHEM A, LIEBAERS I. Preimplantation genetic diagnosis. *Lancet* 2004, **363** : 1633-1641

SMITH G, EBRAHIM S, LEWIS S, HANSELL AL, PALMER LJ, BURTON PR. Genetic epidemiology and public health: hope, hype and future prospects. *Lancet* 2005, **366** : 1484-1498

STURGIS P, COOPER H, FIFE-SCHAW C. Attitudes to biotechnology: estimating the opinions of a better-informed public. *New Genet Soc* 2005, **24** : 31-56

TAYLOR SD. Predictive genetic test decisions for Huntington's disease: context, appraisal and new moral imperatives. *Soc Sci Med* 2004, **58** : 137-149

VAN DIJK S, OTTEN W, TIMMERMANS M, VAN ASPEREN C, MEIJERS-HEIJBOER EJ, et coll. What's the message? Interpretation of an uninformative BRCA1/2 test result for women at risk of familial breast cancer. *Genet Med* 2005, **7** : 239-245

WANG C, GONZALEZ R, MERAJVER SD. Assessment of genetic testing and related counseling services: current research and future directions. *Soc Sci Med* 2004, **58** : 1427-1442

WATSON M, FOSTER C, EELES R, ECCLES D, ASHLEY S, et coll. Psychosocial impact of breast/ovarian (BRCA1/2) cancer-predictive genetic testing in a UK multi-centre clinical cohort. *Brit J Cancer* 2004, **91** : 1787-1794

WERTZ D, FLETCHER J. Genetics and Ethics in Global perspective. Kluwer Academic Publishers, 2004

WOLOSHIN S, SCHWARTZ LM, WELCH HG. Risk charts: putting cancer in context. *J Natl Cancer Inst* 2002, **94** : 799-804

9

Relation médecin-patient

La question de la relation médecin-patient est un thème classique des travaux en anthropologie médicale et en sociologie de la médecine. Elle se repose aujourd'hui de façon forte du fait du développement d'activités médicales qui recourent à des techniques d'investigation de plus en plus sophistiquées, qui articulent travail de recherche et travail clinique, et dont l'objet ne se limite plus au diagnostic et au soin au sens classique de ces termes, mais à la prédiction et à la prévention de certaines maladies. Les tests génétiques font clairement partie de ces nouveaux champs d'intervention de la médecine. Il n'est donc pas surprenant qu'ils suscitent des interrogations quant à leurs effets sur la relation médecin-patient, de la part non seulement des chercheurs en sciences sociales mais aussi des praticiens. La littérature analysée est composée, majoritairement, d'articles récemment publiés par des cliniciens sur ce sujet, ainsi que de textes et d'ouvrages en sciences sociales.

Trois questions ont été posées au départ de cette analyse :
• comment l'approche génétique transforme-t-elle la perception des maladies ?
• dans quelle mesure l'information génétique peut-elle modifier la relation entre le médecin et son patient ? Est-ce que cette relation est différente dans les consultations génétiques ?
• quel est le point de vue des patients, des familles et des associations de malades dans l'utilisation des tests génétiques ?

La première question, extrêmement vaste, ne peut être traitée en tant que telle et de façon pertinente sur la base de la littérature retenue. Elle apparaît en revanche en filigrane dans différents articles pour rendre compte des modifications induites par les tests génétiques sur la relation médecin-patient. C'est dans cette perspective qu'elle sera abordée. La troisième question ne sera pas abordée ici. C'est donc principalement sur la deuxième question que porte ce chapitre.

La littérature engage une réflexion, basée sur les pratiques concrètes des praticiens, sur les spécificités de l'information génétique et leurs conséquences sur la relation médecin-patient. La plupart des auteurs situe ces conséquences à deux endroits : celui de la confidentialié de l'information d'une part ; celui

du consentement éclairé d'autre part. Dans le prolongement de ces constats, de nombreux auteurs soulignent la nécessité d'un cadrage particulier du travail médical relatif aux tests génétiques (c'est-à-dire à la réalisation des tests et à la communication des résultats aux patients).

Dans une première partie, et pour bien saisir la nature des débats qui ont cours au sein du milieu médical sur la confidentialité de l'information génétique et sur le consentement éclairé, on rappellera brièvement le modèle traditionnel de la relation médecin-patient et les aménagements dont il a fait l'objet. Dans une deuxième partie, on fera état des spécificités de l'information génétique, telles qu'elles sont perçues par les praticiens, et des inflexions nouvelles qu'elles introduisent, selon eux, dans la relation médecin-patient. Dans une troisième partie, on présentera les grandes lignes du travail médical que les praticiens estiment nécessaire compte tenu de ces transformations de la relation médecin-patient.

Modèle traditionnel de la relation médecin-patient et aménagements

Le modèle traditionnel de la relation médecin-patient est celui du colloque singulier. Un médecin individuel interagit avec un patient individuel au cours d'une consultation dont l'objet est médical (c'est-à-dire que l'interaction porte sur une maladie réelle dont souffre un patient réel). Dans ce modèle, le patient est supposé vulnérable du fait de sa maladie, c'est-à-dire qu'on considère qu'il n'est pas en possession des moyens cognitifs et moraux nécessaires à la résolution de son problème. C'est le médecin qui possède cette autorité cognitive et morale. Pour pouvoir exercer cette autorité en toute connaissance et en toute conscience (critères d'efficacité et de bienveillance de l'action médicale), le patient est invité à délivrer toutes les informations sur son état au médecin. En contre-partie, le médecin est tenu de respecter la confidentialité des informations qui lui sont confiées. Ce modèle traditionnel repose sur une asymétrie des rôles entre le médecin et le patient, asymétrie jugulée par la confiance que le patient accorde à son médecin, confiance garantie par le respect par ce dernier de la confidentialité de l'information. Ce modèle est confirmé par la jurisprudence, qui conçoit la relation médecin-patient comme un contrat de confiance (Sudell, 2001)[18].

18. Ce modèle n'est pas propre à la relation médecin-patient. Il renvoie à une conception plus générale de la relation entre un client et un professionnel, conception dans laquelle le client délègue au professionnel l'autorité cognitive et morale pour résoudre son problème (exemple : la relation entre un avocat et son client).

Ce modèle traditionnel a connu un certain nombre d'aménagements, et tout d'abord sur la question de l'autorité morale du médecin. Historiquement, c'est la révélation, dans le cadre du procès de Nuremberg, des expérimentations humaines menées par les médecins nazis, qui a amené à reconsidérer la question de l'autorité morale du médecin et a établi le principe du consentement éclairé. La multiplication d'interventions qui relèvent davantage de la recherche que de la clinique, le développement des mouvements de patients, la montée d'un discours sur la responsabilité de l'individu par rapport à sa santé, pour ne citer que ces trois éléments, ont par la suite progressivement installé ce principe dans la relation médecin-patient. Ce principe a transformé les rôles respectifs du médecin et du patient. Désormais, le médecin est tenu d'obtenir le consentement éclairé du patient quant aux décisions médicales le concernant. L'irruption du consentement éclairé dans la relation médecin-patient impose au médecin de délivrer les bonnes informations à son patient pour que celui-ci puisse décider en connaissance et en conscience. Tout le problème est de définir ce qu'est une bonne information. Deux modes d'évaluation sont traditionnellement mobilisés. Le premier est le *Professional Custom Standard*, encore appelé *Bolam Principle*, qui postule que les bonnes informations sont celles qui sont conformes aux opinions d'un ensemble de praticiens compétents. Le deuxième est le *Prudent Person Test*, qui énonce que les bonnes informations sont celles qui permettent de renseigner suffisamment une personne raisonnable (Kegley, 2002). Il y a donc une redistribution des compétences et des prérogatives du médecin et du patient. Le médecin ne juge et ne décide plus seul en son âme et conscience, mais doit s'appuyer sur les avis que ses pairs porteraient sur la situation. Par ailleurs, il doit tenir compte de l'adéquation entre les informations qu'il délivre au patient et les capacités cognitives et morales de celui-ci à prendre des décisions à partir de ces informations. Cela ne veut pas dire que l'asymétrie des rôles entre le médecin et le patient a complètement disparu. Le médecin a toujours l'autorité cognitive pour juger de l'état du patient et proposer une solution, mais cette autorité repose maintenant sur l'état des connaissances du milieu professionnel auquel il appartient, et il doit partager ces connaissances avec le patient à qui l'on reconnaît désormais une capacité d'autonomie et d'auto-détermination[19].

Cette première brèche dans le modèle traditionnel de la relation médecin-patient s'est doublée d'une deuxième brèche concernant la nature même de l'objet de cette relation. Jusqu'à présent, il était entendu que cet objet est de nature strictement médicale. Plus précisément, il s'agit de la maladie telle qu'elle est définie par la médecine. C'est cette conception de la maladie qui

19. Sur la montée en puissance de l'autonomie du patient et sa matérialisation par le consentement éclairé, on peut lire : DODIER N. S'en remettre à un spécialiste. Contribution à une histoire politique de la délégation de soins. Handicap, Revue de sciences humaines et sociales 2004, 104 : 9-20

va se transformer, du fait notamment de la chronicisation d'un nombre croissant de conditions. La maladie n'est plus considérée comme une stricte entité médicale (« *disease* »), mais comme un état, une situation vécue par le patient, situation que celui-ci ne se représente pas nécessairement comme le fait le médecin (« *illness* »). La sociologie de la médecine, dans les années 1970, s'est essentiellement constituée autour de cette notion de représentation de la maladie, représentation qui engage non seulement des connaissances médicales mais aussi des éléments psycho-sociaux. Cette nouvelle conception de la maladie a été par ailleurs théorisée et relayée par le milieu médical lui-même ; ainsi par exemple, des travaux de Kleinman (1978), qui a repris à son compte la distinction entre « *disease* » et « *illness* ». À la première brèche dans l'autorité morale du médecin vient donc s'ajouter une deuxième brèche dans son autorité cognitive : il n'a plus le monopole de la définition de ce qu'est une maladie, laquelle doit désormais intégrer la représentation que le patient en a, et de fait, les conséquences autres que médicales de la maladie sur la vie du patient.

Pour résumer, on est donc aujourd'hui dans le cadre d'un modèle de relation médecin-patient toujours fondée sur une interaction entre deux individus, mais dans laquelle l'asymétrie originelle entre les deux parties a été en partie amendée.

Relation médecin-patient et tests génétiques

Les tests génétiques introduisent-ils des modifications supplémentaires dans la relation médecin-patient, et si oui, pour quelles raisons et de quelles manières ? La littérature aborde cette question en s'interrogeant sur les spécificités de l'information fournie par les tests génétiques. Trois éléments sont principalement discutés :

- l'existence de tiers concernés par l'information génétique relative à un patient ;
- la présence d'incertitudes fortes sur l'information génétique en tant qu'objet de la relation médecin-patient ;
- l'importance du questionnement existentiel, identitaire et ontologique face à l'information génétique.

Pris individuellement, aucun de ces éléments n'est propre à l'information génétique. C'est leur cumul qui lui confère un statut particulier. Ainsi, même les rares auteurs qui estiment que l'information génétique n'est pas fondamentalement différente d'une information non génétique, recommandent que toute information médicale qui cumule ces caractéristiques, et donc en particulier l'information génétique, soit traitée avec précaution. *In fine*, tous les auteurs s'accordent pour dire que l'information génétique préfigure sans doute une nouvelle forme de relation médecin-patient, voire

remet profondément en cause le modèle contractuel dans le cadre duquel cette relation a été pensée jusqu'ici.

Question des tiers concernés par l'information génétique relative à un patient

Les tests génétiques sont susceptibles de fournir des informations concernant des tiers autres que la personne qui consulte. En soi, l'existence de telles informations n'est pas propre aux tests génétiques. En revanche, c'est la nature des liens entre la personne et les tiers concernés qui, selon de nombreux auteurs, confère sa particularité à l'information génétique.

Les tests génétiques sont en effet susceptibles de révéler soit une maladie génétique héritée et/ou héréditaire qui pourrait affecter des apparentés, soit une prédisposition génétique à une maladie présente dans la famille. Dans ces cas, les consultants sont enclins à juxtaposer génétique et hérédité, c'est-à-dire à se représenter les maladies génétiques comme des maladies qui ne peuvent et que ne peuvent défaire les liens de parenté organique. L'expression « Le gène est dans la famille » que les patients utilisent souvent traduit cette représentation des maladies génétiques. De ce fait, l'existence, chez une personne, d'une mutation héritée et/ou héritable, est considérée comme un fait que cette personne ne peut modifier, quelle que soit l'action qu'elle entreprend. Cet argument a été mobilisé dans certains procès (par exemple le procès *Safer versus Estate of Pack* aux États-Unis)[20], où il a été avancé que, quelles que soient les actions entreprises par la personne chez qui on a découvert une mutation héritée et/ou héritable, ces actions sont sans effet sur le fait que cette mutation est susceptible de se retrouver chez des apparentés et avoir des conséquences pour ces apparentés[21]. Un tel argument perturbe le contrat qui lie le médecin et le patient de deux façons. Tout d'abord, cela crée une tension entre le principe de confidentialité de l'information médicale et le principe de bienveillance et d'assistance que le médecin doit à tout malade. Surtout, cela remet en question le principe d'autonomie et d'auto-détermination du patient, qui se trouve en situation de détenteur d'une information qui concerne d'autres que lui-même avec qui il a des liens qu'il ne lui suffit pas de rompre pour les faire disparaître. Cette situation, comme l'ont relevé de nombreux auteurs (Rapp, 1999 ; Twomey, 2002 ; Doukas, 2003), exerce une charge morale inédite sur le patient, qui se trouve responsable de fait vis-à-vis de ses apparentés (Rapp parle de « *moral pionner* »). Une importante littérature critique existe en sciences sociales sur cette moralisation de l'information génétique, et sur les contraintes qu'elle impose au patient. Sans être coupable de ses gènes, le patient n'en est pas

20. Voir Sudell, 2001

21. À la différence d'une maladie contagieuse, contre-exemple mobilisé lors du procès.

moins considéré, et ne se considère pas moins comme responsable, non seulement vis-à-vis de lui-même mais également vis-à-vis de sa famille (Cunningham-Burley et Kerr, 1999 ; Hallowell et coll., 2003). D'individu autonome, le patient devient une personne dont l'identité individuelle dépend de celle de ses apparentés. Rompre cette dépendance exige souvent des décisions radicales, comme on a pu le constater dans certains cas : ignorer la génétique, ou encore ne pas chercher à connaître son statut de porteur ou non d'une mutation (Callon et Rabeharisoa, 2004).

En résumé, la façon dont l'information génétique affecte des tiers autres que le patient soulève la question suivante : doit-on considérer que l'information génétique est d'abord une information privée qui doit être traitée comme telle, ou une information collective qui doit être partagée avec les apparentés potentiellement concernés? Dans ce dernier cas, qui doit délivrer cette information et dans quelles conditions ?

Les réponses apportées à cette question s'étendent sur un continuum qui va du respect strict du cadre contractuel qui régit la relation médecin-patient à l'abandon de ce cadre, en passant par des configurations intermédiaires qui permettraient de « sauver » ce cadre. Du côté respect ou sauvetage du contrat, deux solutions ont été proposées par la jurisprudence :

- la relation médecin-malade ne doit pas être « polluée » par des relations d'une autre nature (les relations entre le malade et sa famille par exemple), ces relations étant du ressort exclusif du patient qui doit régler par lui-même la question de la divulgation des informations génétiques susceptibles de concerner ses apparentés ; le médecin doit s'en tenir à son rôle d'informateur pour que le patient puisse, en toute connaissance et en toute conscience, prendre les décisions qu'il juge pertinentes (procès Pate *versus* Threlkel, Sudell, 2001) ;
- l'information génétique est d'abord une information privée dans le cadre de la relation médecin-patient (à la différence par exemple d'une information qui révèle l'existence d'un foyer épidémique) ; toutefois, compte tenu de la gravité des conséquences potentielles pour des tiers, le médecin ne doit pas faillir à l'exigence de bienveillance et d'assistance à tout malade, et est en droit d'informer non seulement le patient mais également les apparentés concernés.

Dans ces deux solutions, le principal problème est donc la répartition de la charge morale entre le médecin et le patient qui permette de préserver au mieux la relation contractuelle dans laquelle ils sont mutuellement engagés.

À l'opposé, certains auteurs proposent d'abandonner le modèle contractuel pour lui substituer un modèle où le médecin n'a plus affaire à un patient individuel mais à un « patient collectif », et où son rôle se double de celui de médiateur au sein de ce collectif. Ce modèle a donné lieu à l'élaboration d'une nouvelle forme d'engagement collectif, dont le « *family covenant* » inventé dès le début des années 1990 par Doukas (2003) constitue l'un des

exemples les plus aboutis. Dans ce nouveau modèle, il est demandé au patient, bien avant la réalisation des tests :
• d'identifier les tiers vis-à-vis desquels il estime avoir une responsabilité, quelle que soit la nature des liens qu'il a avec ces personnes (liens biologiques, liens affectifs, liens de dépendance…) ;
• d'entreprendre avec et dans ce collectif une discussion sur les informations que les uns et les autres souhaiteraient partager ; il est demandé à ce collectif de tenir son engagement ou, le cas échéant, d'en rediscuter à l'issue des résultats des tests.

Dans ce processus, le médecin joue le rôle de facilitateur, de médiateur, de soutien à l'ensemble du collectif avant, pendant et après la réalisation des tests. Comme les deux solutions précédentes, celle-ci ouvre une brèche dans l'autorité morale du médecin qui n'est plus maître du jugement et de la décision de rétention ou de divulgation des informations concernant son patient. Mais plus fondamentalement encore, ce que cette solution remet en cause par rapport aux deux solutions précédentes, c'est le modèle même de contrat entre un médecin individuel et un patient individuel. Ici, le patient ne peut exister en dehors du collectif dans lequel il est pris, et ne peut déterminer seul ce qui est bon pour lui au détriment de ce qui l'est pour les autres.

Présence d'incertitudes fortes sur l'information génétique en tant qu'objet de la relation médecin-patient

La présence d'incertitudes n'est pas un fait nouveau en médecine, mais un fait qui a déjà été largement documenté et analysé par les sciences sociales (Fox, 1957 et 2000 ; Star, 1983). Bien que prenant toujours plus appui sur des connaissances scientifiques, la médecine en tant que telle n'est pas une science, mais une pratique fondée sur la clinique et sur l'intervention thérapeutique, et dans laquelle intervient incontournablement la « normativité du vivant » (Canguilhem, 1966). Pour le médecin, une première incertitude concerne le processus pathologique, et plus précisément le fait que chaque cas (chaque patient), parce qu'il est unique, réalise (au sens bachelardien) un tableau clinique singulier de la pathologie en question. À cette incertitude fondamentale s'ajoute une incertitude liée au développement de nouveaux champs de connaissances et de nouvelles technologies. Leur accroissement accéléré au cours des dernières décennies rend impossible pour le clinicien individuel la maîtrise de l'ensemble de ces connaissances et de ces techniques. À l'incertitude liée aux limites du médecin est associé un autre type d'incertitude, qui tient cette fois à la limite des connaissances médicales elles-mêmes. Non seulement le médecin ne peut pas tout savoir, mais ce savoir lui-même présente toujours, à un moment donné, des failles.

Ces différentes incertitudes sont présentes dans les tests génétiques et les activités médicales qui les accompagnent. Mais on trouve également d'autres

types d'incertitudes qui rendent l'information fournie par les tests génétiques délicate à interpréter[22], ce qui n'est pas sans effet sur la relation médecin-patient.

Tout d'abord, des incertitudes persistent sur le sens à accorder à la présence de mutations du fait de nombreuses inconnues sur l'étiologie et les mécanismes pathologiques dans lesquels s'inscrivent ces mutations, notamment dans le cas de maladies multifactorielles (interactions gène-environnement, mais également hétérogénéité génétique). L'information génétique a donc ceci de particulier qu'elle porte sur une entité biomédicale – la mutation – dont le statut est souvent indéterminé.

Ensuite, des incertitudes demeurent sur la frontière entre recherche et clinique, ce qui ne facilite pas toujours le maniement de l'information génétique dans le cadre de la relation médecin-patient. Les mutations dites « non-sens » ou « faux-sens », par exemple, sont des objets de recherche, qui soulèvent en même temps la question de leur révélation aux personnes chez qui on les a découvertes.

Enfin, des incertitudes perdurent sur l'utilité médicale des tests et de l'information génétique. En l'absence de stratégies curatives et/ou préventives, cela a-t-il un sens clinique d'annoncer un risque potentiel ou une prédisposition à une maladie ? Et quand bien même de telles stratégies seraient partiellement disponibles, les conséquences psychologiques de l'annonce ne seraient-elles pas dramatiques ?

Bien d'autres incertitudes existent sans doute, décuplées par l'évolution rapide et la complexité croissante des connaissances et des techniques dans ce champ d'activités. Celles citées ci-dessus montrent que l'information génétique constitue un objet particulièrement instable de relation entre le médecin et le patient. Que dire au patient, quand et sous quelle forme ? Si ces questions sont inhérentes à l'exercice de la médecine, elles prennent ici une tournure particulièrement saillante et mettent à rude épreuve le principe de bienveillance et d'assistance que tout médecin doit à tout patient. Symétriquement, l'information génétique, du fait du nombre et du degré élevés d'incertitudes qui lui sont attachées, peut plonger le consultant dans une situation psychologique qui met en défaut sa capacité d'auto-détermination. Autrement dit, les incertitudes relatives à l'information génétique peuvent

22. L'analyse comparative de deux dispositifs cliniques en génétique médicale, la première en oncogénétique, la deuxième en psychiatrie génétique, montre que les incertitudes dans ces champs d'activités ne tiennent pas seulement aux contextes au sein desquels ils ont émergé et se sont développés (incomplétude des connaissances, évolution rapide des techniques…), mais se logent au cœur même du travail médical (incertitude sur l'objet de ce travail, incertitude sur l'identité du patient, incertitude sur l'utilité médicale). Voir BOURRET P, RABEHARISOA V. Décision et jugement médicaux en situation de forte incertitude : l'exemple de deux pratiques cliniques à l'épreuve de la génétique. Sciences Sociales et Santé 2008, 26 : 33-66

embarquer le médecin et le patient dans une relation où la gestion de l'autorité cognitive et morale de l'un et de l'autre devient le problème commun principal.

Importance du questionnement existentiel, identitaire et ontologique face à l'information génétique

Cette troisième caractéristique de l'information génétique est une conséquence directe des incertitudes mentionnées ci-dessus.

Celles-ci interrogent d'abord le statut des personnes : malades, indemnes, porteurs sains, asymptomatiques, présymptomatiques… Prenons par exemple le cas d'une famille cliniquement prédisposée au cancer du sein, et dans laquelle la recherche de mutations chez un individu n'a pas abouti à l'identification de mutations. Est-ce parce que c'est un gène encore inconnu qui est en cause et que la technique ne permet pas d'identifier, gène dont l'existence est communément admise par les scientifiques ? Ou est-ce parce que c'est une mutation relativement rare d'un gène connu qui est en cause (il y a près d'un millier de mutations dans le cas de *BRCA1*), mutation que l'on ne recherche pas systématiquement ? Ou encore est-ce parce que cet individu est tout simplement indemne de la prédisposition ? Autre exemple : même dans le cas de maladies monogéniques à pénétrance complète comme le cas paradigmatique de la maladie de Huntington, une incertitude demeure sur l'âge de déclenchement de la maladie et sa sévérité. Serai-je malade ou non ? Quand et comment le serai-je ? Ces questions se rapportent directement à l'existence même des personnes, voire à leur identité. Ainsi, certains auteurs parlent de l'émergence, chez ces personnes, d'une « *psychological identity* » (Welkenhuysen et coll., 2002) différente de celle des personnes « normales ».

Mais au-delà se posent parfois des questions ontologiques. On sait par exemple que la notion de risque se prête à de multiples interprétations et représentations de la part des médecins et de la part des patients[23]. Plus généralement, le risque, la prédisposition, qui se trouvent au cœur de l'information génétique, soulèvent un ensemble de questions extrêment complexes sur la frontière entre le pathologique et le normal. Qu'est-ce par exemple qu'une personne à risque ? Qu'est-ce qu'une personne qui présente une prédisposition génétique à une maladie ? Ces questions, parfois teintées d'essentialisme génétique, reviennent souvent dans la bouche des consultants : car l'essentialisme génétique, même s'il est constamment dénoncé et battu en brèche par les connaissances qui se développent aujourd'hui, même s'il n'est

23. De nombreux auteurs se sont intéressés à la question de la perception des risques, dans la lignée des travaux pionniers en psycho-sociologie de Thérèse Marteau.

mobilisé que comme un élément parmi d'autres et sous des formes variées par les personnes (Lock, 2006), n'en est pas moins présent dans les représentations des maladies génétiques. Ainsi, l'information génétique déborde très largement de la seule sphère médicale et convoque, dans la relation médecin-malade, une série de considérations et de préoccupations d'autres natures. Le point ici n'est pas de dire si ce débordement est justifié ou non, mais de constater qu'il existe sous différentes modalités et que, de ce fait, la qualification de l'objet même de la relation entre le médecin et le malade, son caractère médical ou non médical, est un problème pratique.

Face à cette situation se pose la question de l'action non seulement au plan médical mais aussi par rapport à la façon dont la personne peut et veut vivre son statut d'« individu à risque ». Dans une revue récente de la littérature sur l'évaluation des services génétiques, Wang et coll. (2004) estiment que l'on ne peut séparer la réalisation d'un test génétique du conseil qui doit l'accompagner avant, pendant et après. Pris ensemble, le test et le conseil génétiques sont évalués par rapport à des critères non seulement médicaux, mais également des critères relatifs à la manière dont le patient va interpréter, ressentir le résultat du test, prévoir sa vie actuelle et future. L'évaluation d'un test et d'un conseil génétiques, selon ces auteurs, est nécessairement médicale et psycho-sociale, et doit intégrer une appréciation, de la part du médecin, d'éléments concernant le contexte dans lequel vit le patient. Cela est encore plus critique lorsque le test et le conseil concernent un enfant mineur, puisque c'est alors la vie même de la famille qui doit être considérée (Twomey, 2002). Cela explique, comme on l'a dit précédemment, l'importance des travaux en psycho-sociologie dans ce domaine d'activités. Cela explique aussi l'insistance de nombreux auteurs pour que le curriculum médical intègre les « *medical humanities* » (le modèle souvent cité étant celui de l'Université de Buffalo).

Les différents principes qui régissent la relation médecin-patient doivent être reconsidérés. Le principe de confidentialité de l'information doit être redéfini sur de nouvelles bases dès lors que « le patient » n'est plus seulement l'individu qui consulte mais aussi ses apparentés potentiellement concernés. Le principe du consentement éclairé prend une importance singulière, non seulement comme forme de régulation de ce qui, dans les tests génétiques, relève du travail de recherche et du travail médical mais aussi comme modalité de partage de l'autorité cognitive et morale entre le médecin et le patient. Le principe d'autonomie et d'auto-détermination du patient doit être repensé dès lors que celui-ci n'est plus le seul à être concerné par l'information relative à son état. Le principe de bienveillance que tout médecin doit au patient devient critique lorsque l'enjeu n'est plus strictement médical mais déborde sur des questions concernant la vie et l'identité du consultant. Le modèle traditionnel de la relation médecin-patient, dont l'objet est supposé être de nature strictement médicale, se trouve donc fortement questionné.

Face à cette situation, la plupart des praticiens estime que les tests génétiques ne peuvent être considérés comme des actes biologiques ordinaires mais comme des services à la personne qui, dans leur réalisation même, doivent associer cette personne à l'élaboration, l'appréciation, l'ajustement de l'action. D'une certaine façon, c'est aussi le modèle traditionnel de l'information qui se trouve donc remis en cause. Ici, cette information est travaillée conjointement par les différentes parties prenantes, et se trouve de fait transformée par ce travail conjoint. Une partie de la littérature va de ce fait s'intéresser à l'organisation concrète des services génétiques (entendu comme les tests et les conseils qui l'accompagnent) qui permet de mettre en œuvre cette nouvelle forme de relation médecin-patient.

Relation médecin-patient et travail médical dans le cadre des consultations génétiques

À quelques exceptions près, sur lesquelles on reviendra, la majorité des auteurs estime que les consultations génétiques nécessitent une conception du travail médical différente de la conception classique, et ce pour les raisons évoquées ci-dessus. Quelles que soient les spécialités des auteurs, tous s'accordent sur deux points :

- les consultations génétiques constituent un travail médical spécifique, qui doit être effectué par des spécialistes formés, équipés et expérimentés ;
- les consultations génétiques doivent inclure la réalisation des tests et les conseils pré- et post-tests, l'organisation de l'ensemble pouvant varier d'un contexte à un autre. En tout état de cause, la réalisation des tests génétiques et l'interprétation de leurs résultats ne peuvent être considérées comme des actes biologiques ordinaires, mais comme de véritables services médicaux qui n'ont de sens que dans la durée et la proximité avec le patient, et qui doivent être régulés comme tels.

Consultations génétiques et intégration et/ou coordination des différentes ressources et compétences

Tous les auteurs insistent sur la complexité des tests génétiques, de leur validation, de leur réalisation et de leur interprétation, et estiment de ce fait que les consultations génétiques ne peuvent être menées que par des spécialistes intégrés et/ou adossés à des dispositifs cliniques et des équipes pluridisciplinaires (Kristoffersson, 2000 ; Haan, 2003 ; Keku et coll., 2003).

La figure professionnelle centrale des consultations génétiques est, de l'avis de la majorité, le généticien-clinicien (Abramovicz, 2001). De nombreux auteurs plaident pour la reconnaissance pleine et entière de cette profession

comme une véritable spécialité médicale. Le généticien-clinicien est considéré comme un spécialiste ayant des compétences et une expérience que peu d'autres professionnels s'estiment en mesure de revendiquer (Welkenhuysen et coll., 2002). D'abord parce que la sophistication et les transformations rapides des connaissances en génétique exigent une expertise que les médecins et les spécialistes traditionnels ne possèdent pas nécessairement (du fait notamment de leur formation). Ensuite parce que la complexité de certaines situations cliniques nécessite de mobiliser une expérience que les médecins et les professionnels de santé n'ont pas toujours.

Pour de nombreux auteurs, les dispositifs cliniques et les équipes pluridisciplinaires devraient, dans l'idéal, intégrer les différentes compétences et les différents équipements nécessaires à la réalisation des tests, à leur interprétation, et à l'accompagnement des malades et des familles. Certains par exemple plaident pour qu'au plan matériel et humain soient co-présents le laboratoire, des moyens permettant de créer et de tenir à jour un registre des malades et/ou des personnes vus en consultation, des généticiens-cliniciens, des spécialistes de maladies ou d'organes, des psychologues, des assistants... Certains vont jusqu'à penser qu'il est difficilement concevable de détacher l'activité clinique de l'activité de recherche pour les tests et les conseils génétiques. C'est un modèle d'organisation qui est adopté dans les services spécialisés, notamment en France. Au minimum, une coordination entre ces différentes compétences et ces différents moyens est souhaitée. En tout état de cause, certains auteurs estiment qu'un système de validation portant sur cet ensemble intégré et/ou coordonné d'activités, de compétences et de ressources doit être établi au niveau international (Kristoffersson, 2000).

Cette question de validation fait l'objet de nombreux articles, et fournit parfois l'occasion d'une prise de position par rapport aux autotests génétiques. Certains auteurs sont farouchement opposés à ces autotests parce qu'ils priveraient, selon eux, le patient du conseil génétique (Englert, 2001). C'est explicitement le modèle consumériste qui, selon ces auteurs, sous-tend le développement de ces autotests, modèle rejeté parce qu'il serait dangereux pour le patient. Mais au-delà de la position de principe, ces articles ne fournissent pas d'éléments qui permettraient d'avancer dans la réflexion sur la régulation du développement, de la diffusion et de l'usage des autotests génétiques. Autrement, la plupart des auteurs pense que le développement et la diffusion de ces autotests dans le domaine médical sont inéluctables, et estime que la question de la régulation est absolument centrale sans, là non plus, apporter des éléments concrets de discussion. Au final, le sentiment général qui se dégage de ces articles est que les professionnels sont soit prêts à s'engager, soit engagés de fait dans la mise en œuvre du modèle intégré et/ou coordonné décrit ci-dessus. À côté de cette forme de régulation professionnelle des tests génétiques, le problème de la régulation des autotests, s'il est jugé urgent, est implicitement remis entre les mains du politique.

Consultations génétiques et ajustement à différents contextes d'usage

Outre la question de leur organisation, les consultations génétiques soulèvent aussi celle de l'utilité médicale des tests. Sur ce plan, les tests prédictifs, tests d'un type nouveau par rapport aux tests traditionnels que sont le diagnostic prénatal et le diagnostic préimplantatoire, suscitent de nombreuses réflexions[24]. Un certain nombre d'auteurs propose d'aborder cette question en distinguant différents modèles de maladies selon un ensemble de critères : caractère multifactoriel de la maladie, hétérogénéité génétique, pénétrance, sensibilité et spécificité des tests, existence de stratégies curatives et/ou préventives, état des connaissances… Pagon (2002) par exemple distingue, de façon classique, deux modèles : les maladies mendéliennes et les maladies complexes. Evans et coll. (2001) distinguent cinq modèles, l'utilité médicale des tests allant, selon eux, décroissant du premier au dernier modèle de la liste : modèle de la néoplasie endocrinienne multiple de type 2 ; modèle de l'hémochromatose ; modèle du cancer colorectal ; modèle du cancer du sein et de l'ovaire ; modèle de la maladie d'Alzheimer. Dans le même ordre d'idée, une enquête menée auprès de généralistes flamands (Welkenhuysen et coll., 2002) montre que ceux-ci estiment que l'acceptabilité des tests varie selon les maladies. Le classement proposé est comparable à celui de Evans et coll. (2001), c'est-à-dire par ordre d'utilité décroissant : le cancer de la thyroïde, le cancer du sein, la maladie de Huntington et la maladie d'Alzheimer.

Ces modèles de maladies ne se différencient pas uniquement au plan des situations médicales. Ils sont également différents selon les contextes dans lesquels les demandes sont formulées, ainsi que les expériences des personnes et des familles. C'est ce que l'on propose d'appeler « contextes d'usage ». Il est communément admis par exemple que dans le modèle Huntington, compte tenu de la pénétrance complète du gène, de l'incertitude relative à l'âge de déclaration de la maladie et à sa sévérité, son caractère incurable et létal, la principale conséquence de la découverte d'une mutation et de sa révélation est d'ordre psychologique pour la personne porteuse, peut avoir des impacts sur ses choix de vie, notamment sur ses choix de reproduction, ainsi que sur son choix de divulguer ou non l'information à sa descendance. L'équipe médicale doit donc savoir déployer un savoir-faire pré- et post-test en termes d'accompagnement de la personne, et éventuellement de sa famille, sur le long terme. À l'autre extrême de la classification proposée par Evans et coll. (2001) se trouve le modèle de la maladie d'Alzheimer pour laquelle la présence d'une mutation a une faible valeur prédictive, et pour laquelle aucune stratégie préventive de la maladie n'existe. Dans ce cas, les

24. Encore que la distinction entre test prédictif et test diagnostique n'est pas toujours pertinente. Dans le cas de certaines maladies (maladie de Huntington par exemple), le diagnostic prénatal peut aussi être d'ordre prédictif.

auteurs jugent que l'utilité du test est extrêmement faible compte tenu du travail possiblement invasif que cela suppose dans la vie de la personne et de sa famille alors même que le niveau d'incertitude est élevé. Entre ces deux extrêmes se trouve le modèle du cancer du sein et de l'ovaire, qui se distingue du modèle précédent par la place importante que joue l'expérience qu'a la personne de la maladie dans sa famille.

Cette hétérogénéité des contextes d'usage se manifeste par une pluralité des définitions et des classifications des tests génétiques fournies par la littérature. La plupart des auteurs tendent à proposer une définition large des tests génétiques. Ainsi, Keku et coll. (2003) proposent la définition suivante :

« *Genetic testing involves the analysis of DNA, RNA, chromosomes, proteins, and metabolites to detect abnormalities that may predict actual or future disease* ». Il peut donc s'agir de tests diagnostiques ou de tests prédictifs ; de tests portant sur des maladies génétiques, héritées et/ou héréditaires ou non, ou de tests portant sur des prédispositions à des maladies communes ; de tests portant sur des maladies mendéliennes ou de tests portant sur des maladies complexes ; de tests réalisés pour des motifs liés à la reproduction, à la prédiction d'une maladie, ou à la réponse à un traitement (pharmacogénétique). Plus largement, on pourrait même considérer qu'il s'agit d'un processus dans lequel, à un moment ou à un autre, il est fait recours à des analyses et des outils issus de connaissances relatives au génome humain.

Cette définition large donne lieu à une série de sous-catégorisations différentes, mais dont on peut dire qu'elles intègrent toutes, quoique de façon différente, des critères liés aux contextes d'usage des tests.

Keku et coll. (2003) par exemple, proposent de distinguer les tests et les consultations génétiques qui les accompagnent selon les motifs pour lesquels ils sont demandés (soit par les patients, soit par les médecins référents) : reproduction/prédiction d'une maladie. Abramovicz (2001) propose une catégorisation un peu différente, mais qui porte aussi sur le contexte d'usage. Il distingue par exemple :

- la détection de porteurs, avec différentes situations : un antécédent de maladie récessive dans la famille ; une maladie récessive liée à l'X ; une maladie récessive autosomique fréquente dans la population ;
- le diagnostic prénatal pour des maladies graves et incurables ;
- le diagnostic préimplantatoire pour des maladies graves et incurables et des couples infertiles ;
- l'analyse présymptomatique et les tests prédictifs, avec là encore des situations différentes : modèle Huntington/modèle polypose.

L'idée selon laquelle le contexte joue un rôle important dans le travail médical est également partagée par les rares auteurs qui estiment qu'il n'y a pas de différence de nature entre les tests génétiques prédictifs et les tests non génétiques. Green et coll. (2003) par exemple récusent l'exceptionnalité des tests génétiques en montrant que certains d'entre eux ne sont que des exemples

extrêmes de tout test qui présente une faible valeur prédictive, qui porte sur une maladie grave et incurable susceptible d'affecter les apparentés, qui risque de provoquer de ce fait un stress psychologique important. Autrement dit, les tests génétiques, sans être différents de tests non génétiques, permettent malgré tout d'expliciter un nouveau modèle de travail médical.

Quels que soient les tests, les auteurs insistent sur le fait que la réalisation des tests ne saurait s'accomplir sans un conseil génétique pré- et post-test approprié et que cet ensemble constitue un service à la personne qui ne se limite pas à des considérations médicales. C'est la raison pour laquelle tous plaident pour un service à la personne qui déborde très largement de la seule opération technique que constitue la réalisation du test.

En conclusion, l'analyse de la littérature sur les tests génétiques et la relation médecin-patient permet de faire trois remarques.

La première est que les tests génétiques, pour les raisons invoquées ci-dessus, transforment non seulement la relation médecin-patient, mais également l'objet même de cette relation qui ne saurait se réduire à une stricte question médicale. De ce fait, les consultations génétiques transforment également la nature du travail médical et les compétences et moyens qui doivent être mis en œuvre pour mener à bien ce travail. L'opinion largement partagée des praticiens est que ce travail ne saurait consister uniquement à réaliser des tests, mais doit nécessairement inclure un service à la personne et à la famille sous forme de conseil pré- et post-test. Pour cette raison, la position adoptée par les professionnels sur les autotests est relativement claire et consensuelle : le développement de ces autotests étant fortement probable, on ne peut laisser faire les seuls mécanismes du marché. Il faut une organisation et une régulation professionnelle pour déterminer quels tests sont valides et utiles, dans quels contextes, et avec quels types de services. De façon assez classique, les praticiens défendent donc un mode de régulation professionnelle. En particulier, si tous estiment qu'il faut associer, dans ces discussions, les différentes parties prenantes, et notamment les pouvoirs publics et les associations de patients et de familles, il n'en reste pas moins que tous pensent qu'un modèle consumériste n'est pas souhaitable.

La deuxième conclusion que l'on peut tirer est que les tests génétiques, même pour ceux qui pensent qu'ils ne diffèrent pas des tests non génétiques, présentent des spécificités, ou plutôt une accumulation de caractéristiques qui en font des objets exemplaires pour penser le travail médical, son organisation, et la régulation des produits médicaux. Sur ce dernier point et s'agissant des autotests par exemple, une note du *Parliamentary Office of Science and Technology* (2003) estime que ces autotests, qu'ils soient génétiques ou non, doivent faire l'objet d'une évaluation de leur utilité médicale, et non seulement d'une validation de leur sécurité, de leur qualité, et de leur performance comme cela est le cas aujourd'hui en Europe. Le risque, en

l'absence de cette évaluation de l'utilité médicale de l'autotest, est l'inflation des *doctor-tests* à la suite de l'obtention, par les patients, des résultats. Les autotests génétiques, sans être fondamentalement différents des autotests non génétiques, présentent un certain nombre de caractéristiques qui rendent encore plus indispensable l'évaluation de leur utilité médicale. La recommandation du *Parliamentary Office of Science and Technology* est que ces autotests génétiques bénéficient de la même régulation que celle des produits médicaux. Comme les quelques auteurs qui relativisent l'exceptionnalité des tests génétiques, cette note ne se sert pas moins des spécificités de ces tests pour plaider pour une amélioration du système de régulation et d'administration des autotests de façon générale. Il ne faut donc pas négliger le fait que la discussion sur les tests génétiques ouvre aussi la voie, pour les différents acteurs concernés, d'une discussion générale sur l'amélioration et la régulation des produits et des services médicaux.

La troisième conclusion concerne le statut des entités biomédicales sur lesquelles portent les tests génétiques (mutation, prédisposition…). Non seulement les connaissances sur ces entités sont loin d'être stabilisées, mais de plus, leur caractère pathologique ou normal ne peut être déterminé de façon univoque et en toute généralité. Comme certains auteurs l'ont très bien montré (Keating et Cambrosio, 2003), ce que l'on appelle « régulation » dans ce type de situation ne se limite pas à un mécanisme, imposé de l'extérieur, pour valider *ex post* des pratiques changeantes. Elle s'étend à l'ensemble des opérations et des procédures (standardisation industrielle, élaboration collective de classifications et de recommandations, conférences de consensus…) qui rend possibles la production, la mise en circulation et l'appropriation de connaissances et d'outils de travail sur ces entités biomédicales. Ce constat est partagé par un certain nombre d'auteurs. Comme l'estiment Holtzman et coll. (1997) par exemple, le plus grand défi que posent les tests génétiques est finalement la poursuite, en clinique, de la production et de la régulation de telles connaissances et de tels outils.

L'évolutivité et l'instabilité de ce champ de connaissances et de pratiques d'une part, les débats que les tests génétiques suscitent sur le travail médical, sur la relation médecin-patient, sur les rapports entre science, médecine et marché d'autre part, ne peuvent être appréhendés que de façon nécessairement partielle dans le cadre d'une expertise collective comme celle-ci.

Bibliographie

ABRAMOWICZ M. Place and role of genetic counseling. *Rev Med Brux* 2001, **22** : A241-A243

CALLON M, RABEHARISOA V. Gino's lesson on bioethics. Genetics, mutual entanglements and the sociologist' s role. *Economy & Society* 2004, **33** : 1-27

CANGUILHEM G. Le normal et le pathologique. Paris, Presses Universitaires de France, 1966

CUNNINGHAM-BURLEY S, KERR A. Defining the « social » : towards an understanding of scientific and medical discourses on the social aspects of the new human genetics. *Sociology of Health and Illness* 1999, **21** : 647-668

DOUKAS DJ. Genetics providers and the family covenant: connecting individuals with their families. *Genet Test* 2003, **7** : 315-321

ENGLERT Y. Genetic counseling versus genetic self testing: what challenges? *Rev Med Brux* 2001, **22** : A244-A246

EVANS JP, SKRZYNIA C, BURKE W. The complexities of predictive genetic testing. *BMJj* 2001, **322** : 1052-1056

FOX R. Training for uncertainty. *In* : The Student Physician. MERTON R, READER G, KENDALL P (eds). Durham NC, Duke University Press, 1957

FOX R. Uncertainty revisited. *In* : The Handbook of Social Studies in Health and Medicine. ALBRECHT G, FITZPATRICK GR, SUSAN C (eds). Thousand Oaks CA, Sage, 2000

GREEN MJ, BOTKIN JR. "Genetic exceptionalism" in medicine: clarifying the differences between genetic and nongenetic tests. *Ann Intern Med* 2003, **138** : 571-575

HAAN EA. The clinical geneticist and the "new genetics". *Med J Aust* 2003, **178** : 458-462

HALLOWELL N, FOSTER C, EELES R, ARDERN-JONES A, MURDAY V, WATSON M. Balancing autonomy and responsibility: the ethics of generating and disclosing genetic information. *J Med Ethics* 2003, **29** : 74-79

HOLTZMAN NA, MURPHY PD, WATSON MS, BARR PA. Predictive genetic testing: from basic research to clinical practice. *Science* 1997, **278** : 602-605

KEATING P, CAMBROSIO A. Biomedical Platforms. Realigning the normal and the pathological in late twentieht-century medicine. Cambridge, MA, London, The MIT Press, 2003

KEGLEY JA. Genetics decision-making: a template for problems with informed consent. *Med Law* 2002, **21** : 459-471

KEKU TO, RAKHRA-BURRIS T, MILLIKAN R. Gene testing: what the health professional needs to know. *J Nutr* 2003, **133** : 3754S-3757S

KLEINMAN A, EISENBERG L, GOOD B. Culture, illness, and care: clinical lessons from anthropologic and cross-cultural research. *Ann Intern Med* 1978, **88** : 251-258

KRISTOFFERSSON U. The challenge of validating genetic testing. *Community Genet* 2000, **3** : 170-174

LOCK M. La « molécularisation » de l'esprit et la recherche sur la démence naissante. *Sciences Sociales et Santé* 2006, **24** : 21-56

PAGON RA. Genetic testing for disease susceptibilities: consequences for genetic counseling. *Trends Mol Med* 2002, **8** : 306-307

PARLIAMENTARY OFFICE OF SCIENCE AND TECHNOLOGY. Medical self-test kits. *Postnote* 2003 : 1-4

RAPP R. Testing women, testing the fetus. The social impact of amniocentesis in America. New York, Routledge, 1999

STAR S. Simplification in scientific work. An example of neuroscience research. *Social Studies of Science* 1983, **13** : 205-228

SUDELL A. To tell or not to tell: the scope of physician-patient confidentiality when relatives are at risk of genetic disease. *J Contemp Health Law Policy* 2001, **18** : 273-295

TWOMEY JG. Genetic testing of children: confluence or collision between parents and professionals? *Aacn Clin Issues* 2002, **13** : 557-566

WANG C, GONZALEZ R, MERAJVER SD. Assessment of genetic testing and related counseling services: current research and future directions. *Soc Sci Med* 2004, **58** : 1427-1442

WELKENHUYSEN M, EVERS-KIEBOOMS G. General practitioners and predictive genetic testing for late-onset diseases in Flanders: what are their opinions and do they want to be involved? *Community Genet* 2002, **5** : 128-137

10

Surveillance et régulation de l'usage des tests génétiques

La littérature consacrée à l'organisation de l'offre de tests ainsi qu'à la régulation des usages et de la mise à disposition des tests est très hétérogène. Elle comprend des bilans d'expérience sur tel ou tel type de test rédigés le plus souvent par des praticiens ou des professionnels impliqués dans la réalisation des analyses ou dans les consultations génétiques, des recommandations de bonnes pratiques émanant de sociétés savantes ou d'administrations de santé publique, les rapports produits par des comités spécialisés crées à l'initiative des états ou des institutions internationales, et enfin une importante littérature de sciences sociales consacrée soit à l'analyse de dispositifs particuliers, soit à la discussion générale des problèmes de régulation des outils et procédures de la biomédecine. Compte tenu de cette hétérogénéité ainsi que de la nature normative de toute discussion sur la façon dont nous devons juger de l'intérêt et de l'apport d'une innovation biomédicale, la présentation ci-dessous ne doit pas être considérée comme un « état des savoirs » présentant le consensus d'une communauté de spécialistes mais comme une introduction à un débat qui, pour pouvoir être mené de façon fructueuse, doit être documenté et informé. En conséquence, nous avons pour ce chapitre pris le parti d'insister sur les expériences de réflexion sur le statut des tests génétiques menés dans d'autres pays, en l'occurrence en Grande-Bretagne et aux États-Unis.

Régulation des pratiques biomédicales

Le concept de régulation a de multiples significations. Il est employé aussi bien par les biologistes et les médecins que les juristes ou les spécialistes en sciences sociales. Utilisé dans le contexte des pratiques médicales et de santé, il renvoie le plus souvent à l'expérience du médicament, c'est-à-dire à la question de l'encadrement et du contrôle par l'État et les puissances publiques de l'accès ainsi que des modalités de distribution des substances thérapeutiques dont l'usage par des non-spécialistes est considéré comme potentiellement dangereux (Chauveau, 1999 ; Bonah et Rasmussen, 2005).

La régulation désigne alors un ensemble de dispositifs légaux et administratifs (monopole d'exercice, prescription, règles d'étiquetage, procédures d'homologation) permettant de définir qui fabrique, distribue et utilise les agents thérapeutiques.

À partir de cette acception juridique et professionnelle, le concept de régulation a acquis une signification plus large (Baszanger et coll., 2000 ; Cambrosio et Keating, 2003 ; Daemmerich 2004). On peut le comprendre comme l'ensemble des dispositifs, formels et informels, qui participent à la sélection des formes d'intervention médicale qui sont, dans un contexte donné, considérées comme utiles et nécessaires. La régulation des pratiques de diagnostic et de soin inclut donc une palette d'outils allant des registres de preuve et hiérarchies épistémiques aux décrets et procédures administratives en passant par les recommandations et avis émanant de l'activité des professionnels de santé.

Une seconde remarque préalable est qu'en parallèle à cet élargissement, la question des régulations est devenue une cible permanente du débat public. La multiplication des controverses sur les effets et conditions de mise sur le marché de tel ou tel agent thérapeutique en est un bon indice (Pignarre, 2003 ; Angell, 2004 ; Chauveau, 2004 ; Goozner, 2004 ; Urfalino, 2005). Cette visibilité publique tient bien évidemment au fait que l'État et les administrations publiques sont des acteurs de plus en plus directs de l'évaluation biomédicale, en particulier dans un contexte de limitation de l'augmentation des dépenses de santé. Elle tient aussi à l'implication croissante des patients et usagers, que ce soit à titre individuel ou par le biais de collectifs, dans les questions d'accès, de qualité des soins et de choix des priorités de recherches (Callon et Rabeharisoa, 1999 ; Barbot, 2002).

Dans cette perspective, un thème important des sciences sociales de la santé est l'analyse de la multiplication des règles, dispositifs de normalisation et formes d'encadrement des pratiques biomédicales. Au-delà des enjeux économiques, deux tendances socio-historiques lourdes ont ainsi été mises en avant : d'abord la formation d'un complexe biomédical prenant place dans une configuration plus générale de techno-science ; ensuite la place croissante accordée à la notion de risque, aussi bien dans l'analyse des facteurs de survenue des pathologies que dans la définition des cibles de l'intervention médicale.

L'idée selon laquelle les liens entre science et technologie sont multiples, que les mêmes acteurs et les mêmes projets articulent souvent les deux dimensions et qu'il est par conséquent difficile de tracer une frontière nette entre recherche et développement, de présenter les trajectoires d'innovation diagnostique ou thérapeutique sous la forme d'une succession d'étapes linéaires a d'importantes conséquences. Sociologues et historiens insistent ainsi sur le fait que la biomédecine contemporaine n'est pas la juxtaposition d'une science biologique et d'un art thérapeutique. Il s'agit plutôt (et ceci est

particulièrement vrai depuis la seconde moitié du moitié du XX^{e} siècle) d'un système de relations complexes entre biologie, médecine et industrie, un ordre négocié liant des mondes sociaux hétérogènes, dans lesquels interagissent les chercheurs de laboratoire, les praticiens hospitaliers, les ingénieurs de l'industrie, les investisseurs de capital risque, les responsables de santé publique, les militants associatifs (Sinding, 1991 ; Löwy, 1996 ; Marks, 1997 ; Aronowitz, 1998 ; Cooter et Pickstone, 2000).

Au-delà de cette mise en exergue du continuum liant sciences, techniques et soin, l'émergence des biotechnologies génétiques est à l'origine d'un faisceau d'interrogations spécifiques portant sur les évolutions très récentes de la recherche biomédicale. En effet, si le phénomène « nouvelles biotechnologies » renvoie incontestablement à l'émergence de nouveaux objets de recherche (génomes, gènes de prédisposition, protéome…) ainsi que de nouvelles formes de modélisation et d'expérimentation (transgenèse, systèmes bio-informatiques), il correspond aussi à une phase de reconfiguration profonde des rapports entre biologie, marché et politique. Deux aspects de ces changements ont suscité de nombreuses analyses. Il s'agit tout d'abord de l'évolution des formes de la propriété intellectuelle avec une remontée de l'appropriation vers des objets de plus en plus fondamentaux (brevets sur les séquences de gènes) et la constitution, autour de la gestion du capital-risque, d'un nouveau marché des connaissances techno-scientifiques (Dasgupta et David, 1994 ; Eisenberg, 1997 ; Foray, 1999 ; Coriat, 2002 ; Mirowski, 2002). C'est ensuite le cas de la constitution de nouvelles arènes publiques où sont discutées les questions de priorité de recherche et d'usage des connaissances, notamment à l'initiative d'acteurs « profanes » qui, à l'image des associations Sida, ne sont pas des professionnels de la biologie ou de la médecine mais qui ont su, à travers leur engagement, faire émerger des formes originales d'expertise (Epstein, 1996 ; Dalgalarondo, 2003 ; Dodier, 2003).

De nombreux travaux récents portent sur la modélisation de ces changements et ont pour ambitions de prendre en compte des échelles intermédiaires entre l'analyse très locale de processus d'invention et d'innovation et l'exploration à grande échelle des contraintes institutionnelles ou économiques (Gibbons et coll., 1994 ; Callon, 1995 ; Etzkowitz et Leydesdorff, 1997 ; Joly, 2001 ; Pestre, 2003). Pour un certain nombre d'auteurs, les transformations récentes sont si importantes qu'elles justifient une analyse en termes de basculement global du système scientifique et technique. Pour d'autres analystes, les changements sont plus contradictoires, les formes de production des savoirs existant à un moment donné sont hétérogènes, variant d'un domaine à l'autre, d'un lieu à l'autre. Tous s'accordent toutefois pour souligner les effets du rapprochement entre science et marchés.

Une seconde transformation importante pour comprendre le statut contemporain des tests génétiques est la généralisation de la catégorie de risque de maladie, à la fois comme catégorie analytique et comme cible d'intervention

(Aronowitz, 1998 ; Berlivet, 2000). Avant les années 1960, le terme n'apparaît que rarement dans la littérature médicale. Il se généralise dans les années 1970 et les années 1980 dans le cadre de débats épidémiologiques qui amènent à parler de facteurs de risque (par exemple, dans le cas de l'étiologie des cancers), de risque thérapeutique (à propos des effets secondaires des médicaments) ou encore de risque iatrogène (à propos des infections contractées à l'hôpital). Il a pris, dans le contexte des analyses génétiques, une dimension plus interne qu'externe (le risque est « incorporé ») et plus individuelle que populationnelle (l'équation des facteurs de risque est une équation « personnelle »).

Il existe, en sciences sociales, un vaste corpus de réflexion sur le risque technique. Dans le cas des risques sanitaires, les questionnements ont initialement privilégié le problème de la perception des risques (Douglas, 1986), c'est-à-dire la recherche des facteurs culturels et sociaux explicatifs de l'opposition entre d'une part le risque de maladie des professionnels, probabiliste, quantifié, nourri par la description de processus bio-pathologiques, et d'autre part le risque de maladie des profanes, qualitatif, chargé de jugement de valeurs, lié aux expériences personnelles. On tend aujourd'hui à privilégier une approche en termes de construction collective dans laquelle le risque est objectivé par des dispositifs aux frontières de l'expérimental et du politique ; de sorte qu'il est doté de multiples significations, pour les profanes comme pour les experts (Joly, 2001 ; Gilbert, 2003).

Quatre façons de réguler les pratiques biomédicales

Compte tenu de ces multiples niveaux de production et d'usage des entités de la biomédecine, on ne peut pas espérer caractériser un pattern unique de régulation des pratiques biomédicales qui, à un moment donné et en un lieu donné épuiserait les logiques d'action des différents acteurs et que l'on pourrait définir soit par l'identification de l'objet à réguler (médicaments, appareils, indications), soit par celle des institutions responsables (agences, sociétés savantes, organismes payeurs). Pour caractériser les régulations biomédicales, il importe de combiner un ensemble de critères qui concernent aussi bien les acteurs privilégiés, les objectifs de la régulation, les critères de preuve mis en jeu ou retenus, les outils ou dispositifs qui vont permettre l'encadrement et l'intervention.

En partant de la littérature consacrée aux trajectoires des agents thérapeutiques, on peut proposer une distinction entre quatre grandes formes de régulation (Daemmerich, 2004 ; Gaudillière, 2007). Les trois premières ont été utilisées pour analyser les transformations de la médecine au cours du dernier siècle. La dernière est le résultat des interrogations sur les recompositions des vingt dernières années (tableau 10.I).

Tableau 10.I : Quatre formes de régulation biomédicale

	Professionnelle	Étatique	Industrielle	Consumériste-civique
Enjeux, valeurs	Compétence, compliance	Accès, efficacité, santé publique	Productivité, qualité, rentabilité	Choix et autonomie des individus, qualité de vie
Acteurs pivots	Sociétés savantes, experts	Agences sanitaires, comités	Entreprises, groupes d'intérêts	Groupes d'usagers, victimes, associations de patients
Régime de preuve	Pharmacologie, bonnes indications et conditions d'usage	Statistique, essai clinique contrôlé	Contrôle de qualité Études de marché, Analyses coûts-bénéfices	Épidémiologie d'observation, Analyses bénéfice-risque
Outils pour l'intervention	Pharmacopée, vade-mecum thérapeutiques, recommandations, ordonnances	Procédures de mise sur le marché, avis publics, étiquetage obligatoire	Essais standards, publicité scientifique, notices et emballages	Dispositifs d'enregistrement des effets indésirables, jurisprudence, articles de presse
Arène privilégiée	Académique	Réglementaire	Économique	Médiatique, politique

Dans la régulation professionnelle, le praticien est la figure dominante, à la fois cible et initiateur des interventions. La régulation est nécessaire parce que les agents thérapeutiques sont des produits complexes, dangereux, pour lesquels il est indispensable de définir des indications et des doses précises. Le danger thérapeutique vient de l'absence de prise en compte des bonnes conditions de prescription par les « mauvais » professionnels. La régulation passe d'abord par l'écriture des recommandations d'indication et d'usage à l'initiative des sociétés savantes de médecins et de pharmaciens. Les principaux outils légaux sont les monopoles de prescription et de distribution établis par les statuts professionnels.

Au cours du XX^{e} siècle, en réponse à l'industrialisation de la production des agents thérapeutiques, cette délégation du pouvoir régulateur a été associée à une intervention directe des administrations sanitaires et de l'État. L'apparition de régulations étatiques renvoie aux méfiances de nombreux praticiens à l'encontre des mécanismes du marché pharmaceutique. Dans cette perspective, les industriels, soucieux d'accroître leurs marges de profit cherchent à convaincre les médecins d'utiliser leurs produits, même lorsque l'on ne sait pas s'ils sont efficaces ou dangereux. Les prescripteurs sont d'autant plus réceptifs au discours des producteurs qu'ils partagent souvent avec eux une image miracle de l'action thérapeutique. L'enjeu est donc non seulement de contrôler les toxicités et effets secondaires mais aussi d'administrer le jugement d'utilité. Les agences du médicament définissent ainsi les indications d'usage à partir d'un cadre « épidémiologique » qui privilégie les dispositifs d'essais statistiquement contrôlés. Les outils légaux de l'intervention sont les

dispositifs d'autorisation de la mise sur le marché et les notices à destination des utilisateurs.

Parallèlement à cet encadrement étatique, le changement des conditions de production a conduit à l'apparition d'une régulation industrielle. Pour l'entreprise productrice, la cible de la régulation n'est pas le « mauvais » médecin mais le praticien routinier trop lent à adopter les innovations. Une partie de la régulation fonctionne « en interne » avec le développement des standards de qualité et des procédures de contrôle destinées à éviter les plaintes et retours de marchandise. Mais l'essentiel concerne la construction des marchés avec la recherche marketing, les études coûts/bénéfices, la « publicité scientifique » auprès des prescripteurs. Les outils de régulation sont donc d'une part les procédures du contrôle de qualité et d'autre part les dispositifs de communication, en particulier le système des visiteurs médicaux.

À ces formes classiques de régulation biomédicale, s'ajoute une nouvelle façon de gérer les usages des agents thérapeutiques qui fait écho aux transformations évoquées plus haut et modifie les formes professionnelle, étatique et industrielle de la régulation biomédicale sans pour autant les faire disparaître. Cette régulation « consumériste-civique » met au centre la figure d'un usager informé capable de prendre des décisions complexes dans des situations où les actions médicales présentent à la fois des avantages et des inconvénients, où bénéfices et risques font l'objet de controverses. Les arènes privilégiées de cette régulation sont les arènes médiatiques et judiciaires avec l'association de patients ou de consommateurs comme acteur privilégié. Le cadre de jugement combine l'analyse bénéfices/risques et les enquêtes observationnelles permettant une surveillance des pratiques après mise sur le marché. Les outils d'intervention sont différenciés. Dans la variante « civique », il s'agit du procès exemplaire destiné à faire jurisprudence ou de la campagne de presse poussant les administrations sanitaires à intervenir. Dans la variante « consumériste », il s'agit de mettre à disposition des personnes une information plurielle, complète, permettant une prise de décision optimale en fonction des besoins de chacun.

Exemple de la régulation des tests BRCA

Une bonne manière d'illustrer l'importance de ces formes de régulation dans la gestion contemporaine des tests génétiques est de partir d'un cas concret. L'exemple que nous avons choisi est celui des débats suscités, en Europe et aux États-Unis, par le développement des services assurant la recherche des mutations prédisposant au cancer du sein et de l'ovaire. Deux raisons plaident pour cela. Premièrement, l'histoire des gènes *BRCA* a joué un rôle « fondateur » dans la réflexion sur les problèmes posés par les usages

médicaux de la génomique dans la mesure où il s'agissait d'un des premiers exemples de diagnostic de modifications génétiques portant sur une pathologie majeure, jusqu'ici considérée comme marginalement héréditaire, intervenant longtemps après qu'une analyse moléculaire présymptomatique soit possible. En particulier, c'est autour du statut des gènes *BRCA*, de leur appropriation précoce par une entreprise privée de biotechnologie américaine, de l'organisation des services pratiquant la recherche de mutations qu'ont initialement été discutées des questions telles que celles de l'organisation de l'offre, de la brevetabilité, du lien entre diagnostic moléculaire et consultation génétique (Inserm et FNCLCC, 1998 ; Julian-Reynier et coll., 2005). Une seconde raison plaidant pour ce choix est l'existence d'une littérature de sciences sociales qui a notamment entrepris de comparer dans différents pays les modalités de réalisation de ces tests (Bourret, 2005 ; Gaudillière et Löwy, 2005 ; Parthasarathy, 2005).

États-Unis

Un premier élément tient aux effets de ce qu'on peut appeler le « modèle *start-up* » d'exploitation des connaissances sur les gènes *BRCA*. Sur la base de ses résultats dans le séquençage de *BRCA1*, la firme *Myriad Genetics*, fondée par des chercheurs issus de l'université de l'Utah à Salt Lake City, a en effet réussi dès le milieu des années 1990 à constituer un monopole reposant sur l'obtention d'un panel très complet de brevets « BRCA » et sur une division du travail originale entre la *start-up* et ses partenaires de l'industrie pharmaceutique. À la première sont allés les droits exclusifs sur le développement des tests dérivés de la connaissance des séquences *BRCA*, aux seconds les droits sur leurs utilisations thérapeutiques (Gaudillière et Cassier, 2001). Poursuivant cette logique, *Myriad Genetics* a décidé de valoriser elle-même les applications diagnostiques et a pour cela mis sur pied une plate-forme automatisée. Celle-ci a été intégrée à une filiale spécialisée dans la réalisation des diagnostics moléculaires qui opère la recherche des mutations BRCA par séquençage total du gène. Grâce à un accord commercial avec la firme concurrente *Oncormed* qui spécifiait les conditions de rachat des droits sur *BRCA2*, *Myriad Genetics* a obtenu les moyens d'un contrôle complet sur l'offre de tests. Ceci s'est traduit par le fait que, aux États-Unis, les quelques centres académiques qui avaient, à la fin des années 1980, maintenu une activité de recherche de mutations à la frontière entre routine et recherche, comme l'université de Pennsylvanie, ont dû cesser leur activité sous la menace de procès en contrefaçon.

Ce monopole n'est qu'un aspect du cadre marchand dans lequel est organisée la pratique des tests « BRCA » aux États-Unis. Une seconde caractéristique est la disjonction entre suivi médical et réalisation technique de la recherche de mutation. Le dispositif créé par *Myriad Genetics* repose en effet sur la généralisation du système présidant à la réalisation de la plupart des examens

biologiques. Comme un dosage de glucose, l'analyse d'ADN est définie comme une activité technique dont le principal enjeu est la validité analytique. Celle-ci est perçue comme d'autant mieux garantie que les services qui en ont la charge sont plus spécialisés. Pour les dirigeants de la firme, l'existence ou non d'un conseil génétique, les possibilités de suivi clinique, ou les motifs justifiant la recherche génétique ne relèvent pas du marché biotechnologique mais d'une autre sphère, celle de l'encadrement de l'activité médicale. La réalisation d'une recherche de mutation à partir d'un prélèvement de sang n'est donc soumis qu'à une condition : la signature de la demande d'analyse par un médecin.

Une troisième caractéristique de ce modèle d'organisation est l'accès direct aux personnes. *Myriad Genetics* a régulièrement recours aux campagnes de promotion de ses services directement auprès des utilisatrices potentielles. Au départ très agressives, les initiatives en direction des femmes potentiellement à risque ont cédé la place à des dispositifs plus informatifs, en particulier sur Internet. Les « clientes » y trouvent non seulement des indications générales sur le cancer du sein, les gènes *BRCA* ou les interventions susceptibles de réduire le risque, mais aussi les moyens (tables, formulaires et adresses) pour évaluer leur propre statut et organiser la mise en œuvre du dépistage génétique. Il y a là plus qu'un service publicitaire. Pour les responsables de la firme, le droit à l'information génétique est un droit essentiel des individus. L'offre marchande se trouve ainsi relayée par la demande d'autonomie des personnes. Les biotechnologies génétiques y contribuent en apportant de nouveaux moyens pour connaître et préserver leur « capital santé ». Dans cette perspective, la connaissance des risques et leur bonne gestion ne sont pas que des questions de santé publique. Ils constituent des enjeux individuels d'autant plus pressants que la couverture médicale est, aux États-Unis, majoritairement basée sur des contrats individualisés (sauf pour les populations les plus pauvres qui bénéficient de la couverture fédérale).

Aux États-Unis, les discussions sur le statut et la réalisation des tests « BRCA » ont essentiellement porté sur les conditions de mise en œuvre des tests, sur leur utilité, sur les modalités de gestion du risque. La première phase de débat, à partir de 1996, a été dominée par les initiatives des sociétés savantes et des organisations professionnelles.

Les recommandations de bonne pratique qui ont sans doute eu le plus d'écho sont celles de l'*American Society for Clinical Oncology* (ASCO, 1996). Elles avaient deux objectifs : d'une part fixer le seuil de risque à partir duquel la recherche de mutation pouvait être utile ; d'autre part définir les conditions de cette exploration. Incertitudes sur le suivi et consentement éclairé occupaient une large place. Le principal bénéfice prévu du diagnostic était de réduire l'inquiétude des personnes pour lesquelles on ne trouverait pas de mutation. Pour les personnes dont il fallait considérer qu'elles étaient à fort

risque, l'ASCO demandait aux cancérologues de discuter du choix entre surveillance renforcée par mammographie et chirurgie préventive (ASCO, 1996). Parallèlement, la société insistait sur la nécessité de donner une information complète par le biais des formulaires de consentement éclairé.

Toutes les instances d'évaluation qui se saisirent de la question des tests « BRCA » durant cette période ne réagirent pas de la même manière. D'autres corpus de recommandations ont été élaborés, par exemple par un groupe de réflexion sur la génomique établi par l'Université de Stanford (SPGES, 1998). Celui-ci portait un regard beaucoup plus critique sur les modalités de commercialisation des tests. Rassemblant des généticiens moléculaires, des spécialistes de sciences sociales ainsi que des associations de femmes actives dans le domaine de la santé, le groupe de Stanford considérait qu'un accès rapide aux tests était une priorité. Il laissait l'évaluation des critères de prescription à l'appréciation des oncologues. En revanche, il considérait qu'une régulation publique était indispensable pour lutter contre d'éventuelles discriminations en matière d'embauche ou d'assurance. Une régulation du marché était aussi jugée nécessaire pour éviter que la généralisation des tests ne finisse par avoir des effets négatifs en termes de santé publique. Ce d'autant plus que seule la chirurgie prophylactique constitue une mesure de prévention reconnue comme efficace.

Grande-Bretagne

Le dispositif introduit par le *National Health Service* (NHS) en Grande-Bretagne est très différent. Il s'agit d'un encadrement professionnel et étatique. Le NHS a en effet organisé centralement l'offre de tests génétiques (Donai et Rob, 2001). Ceux-ci sont réalisés par dix-huit centres qui dépendent des autorités régionales du service de santé. À cela s'ajoutent deux centres de référence nationaux (Manchester et Salisbury) responsables des tests les moins demandés ainsi que des vérifications et du contrôle de qualité (NHS, 2003). Il s'agit d'un dispositif public centralisé qui autorise une planification faisant une large place à l'évaluation des coûts et à leur mise en regard de ce que les tests peuvent apporter en matière de santé publique. Dans ce cadre, les généralistes sont les principaux « *gate keepers* », rédigeant la plupart des prescriptions.

La construction de l'offre de tests « BRCA » n'a pas eu pour point de départ une discussion préalable à l'attribution d'une autorisation de mise sur le marché, ou un débat sur les interventions cliniques afférentes à l'identification des risques génétiques mais une évaluation des ressources matérielles et humaines que le NHS pouvait raisonnablement investir dans la réalisation des tests. Les tests « BRCA » se trouvent ainsi placés à la croisée de deux réseaux. Chaque centre régional du cancer est associé à un centre de génétique médicale qui pratique toutes les analyses génétiques. Le premier souci de

l'administration du NHS a été de ne pas engorger ces centres avec un flot de recherche de mutations BRCA. On a donc défini a priori un volume de tests raisonnable du point de vue des besoins médicaux et du point de vue des infrastructures nécessaires pour ensuite définir le système de sélection adapté ; dans ce cas avec une stricte grille de classement des personnes en individus « à risque » faible, moyen ou élevé en fonction de considérations épidémiologiques.

Par rapport à la configuration américaine, l'avantage de cette planification est d'offrir un couplage fort entre accès aux tests et prise en charge. Les femmes identifiées à haut risque se voient offrir conseil génétique, visites régulières et intensification de la surveillance radiographique. Le principal défaut du système tient au caractère imposé de cette limitation de l'offre. Sa mise en place n'a reposé sur aucun débat public, sur aucune implication des associations de malades. Elle a seulement fait appel à la négociation entre managers du système de santé et spécialistes de la génétique et/ou du cancer.

France et comparaison internationale

Le schéma français d'offre de test et de réglementation fait l'objet de plusieurs autres chapitres dans le cadre de cette expertise. Rappelons simplement les traits dominants de la configuration « BRCA ». Premièrement, du fait du rôle joué par les centres anti-cancéreux dans la mise en place des consultations, les tests « BRCA » sont réalisés dans un contexte clinique selon un modèle « intégré ». C'est-à-dire qu'une même structure réalise l'analyse moléculaire, les consultations de conseil génétique pré- et post-analyse, le suivi psychologique et la prise en charge thérapeutique (si la recherche de mutation est faite sur une patiente déjà diagnostiquée) ou préventive (s'il s'agit d'un diagnostic présymptomatique appelant une surveillance renforcée). Deuxièmement, ce cadre clinique d'organisation de l'offre est allé de pair avec une relativement faible standardisation des pratiques. Chaque centre a développé ses propres compétences, procédures et innovations. Dans un premier temps, l'homogénéisation relative des protocoles et des choix de prise en charge a été le fait du groupe national d'oncogénétique, selon un modèle de régulation interne à la spécialité. Dans un second temps, l'administration de la santé a mis en place un système d'accréditation destiné à garantir les compétences techniques des centres réalisant des tests. Ainsi, c'est au niveau de la qualité des analyses moléculaires que porte la régulation étatique. Troisièmement, il n'existe pas de marché du test puisque ceux-ci sont intégrés à la pratique hospitalière. Initialement, ils ont été pris en charge dans le cadre du financement des protocoles de recherche. Depuis, le Plan cancer a rendu la prise en charge pérenne avec une ligne budgétaire spécifique. En conséquence, les conflits sur la propriété intellectuelle et le monopole revendiqué par *Myriad Genetics* ont, en France, été particulièrement vifs. Les cliniciens français considérant que le modèle

« *start-up* » était une menace directe sur la poursuite de leur activité. La volonté de *Myriad Genetics* d'étendre son monopole de propriété intellectuelle à l'Europe a ainsi conduit l'Institut Curie, l'Assistance Publique et les centres anti-cancéreux à mettre en œuvre des procédures d'opposition devant l'*European Patent Office* (EPO) encore en cours, laquelle a déjà eu pour résultat l'annulation d'une partie des brevets de *Myriad Genetics*. Cette comparaison de la pratique des tests « BRCA » est résumée dans le tableau 10.II.

Tableau 10.II : Comparaison de la pratique des tests « BRCA »

	États-Unis	Royaume-Uni	France
Qui fait ?	Opérateurs commerciaux, marché du test, accès « direct » des patientes	Opérateurs publics de test : centres régionaux de génétique, dépendants du *National Health Service*	Services intégrés d'oncogénétique dans les centres de lutte contre le cancer et certains CHU
Sur qui ?	Population large, définie par les cliniques du risque	Population restreinte définie par les optimisations coûts/bénéfices	Population à risque « héréditaire » fort
Pourquoi faire ?	Chirurgie préventive, surveillance renforcée (imagerie)	Surveillance renforcée (*general practice* + imagerie)	Surveillance renforcée (imagerie), chirurgie expérimentale
Qui paye ?	HMO*, assurances individuelles	*National Health Service*	Budgets recherche et plan « Génétique et cancer »
Quelles controverses ?	Discrimination dans l'accès ; utilité clinique	Tardives, sur l'accès	Propriété intellectuelle et monopole commercial

* *Health Maintenance Organization*

Si dans ces trois pays, il existe des éléments renvoyant à chacune des quatre formes de régulation évoquées plus haut, celles-ci n'y ont pas la même importance et ne jouent pas le même rôle. Au risque de la simplification, on peut considérer qu'aux États-Unis domine une combinaison de régulation industrielle et consumériste, en Grande-Bretagne une régulation professionnelle et étatique, en France une régulation professionnelle.

Évaluation d'utilité préalable à la mise sur le marché

Aux États-Unis, le débat, si ce n'est la pratique de la régulation des tests génétiques, ne se limite toutefois pas aux initiatives des associations médicales ou académiques. L'idée d'une régulation renforcée a principalement été défendue par les comités que l'administration fédérale de la santé a mis en place pour suivre l'expansion des tests génétiques.

La première initiative en ce sens a été la *Task Force on Genetic Testing* créée dans le cadre du programme génome des *National Institutes of Health* (NIH). En 1999, ce panel estimait nécessaire d'organiser un jugement collectif des bénéfices et risques en préalable à l'entrée en clinique courante des nouveaux tests (Holtzman et Watson, 1998). Cependant, cette *Task Force* s'avéra incapable de dégager un consensus sur les conditions de cette évaluation. Le *Secretary's Advisory Committee on Genetic Testing* a été chargé en 1998 de la préparation d'une réglementation (SACGT, 1998).

De composition hybride, incluant les institutions de santé publique (*Food and Drug Administration* ou FDA, *Center for Diseases Control* ou CDC), une grande variété d'organisations professionnelles (médicales ou biotechnologiques) et une représentation associative, ce comité a pendant deux ans organisé les consultations et le débat public sur la possibilité d'une régulation des tests génétiques par la FDA (Gaudillière et Cassier, 2001). À sa manière, le SACGT a constitué un nouveau lieu de « démocratie technique » (Callon et coll., 2001).

En son sein, les développeurs de tests, biologistes moléculaires et entreprises de biotechnologies, se sont opposés à la perspective de régulation par une agence à partir de trois arguments : le droit à l'information des personnes, l'absence de spécificité des tests génétiques, le caractère satisfaisant des procédures existantes pour encadrer l'activité technique des laboratoires (les normes CLIA, proches du système français d'accréditation). Ainsi, la firme de biotechnologie *Affymetrix* déclara considérer « que le droit de l'individu à la connaissance de sa propre information génétique doit être protégé. (…) Nous avons les plus grandes réserves à l'endroit de toute recommandation introduisant un traitement particulier de l'information génétique. Nous pensons que les mêmes règles de confidentialité et de respect de la vie privée doivent régir toutes les informations médicales. Il n'existe pas de ligne de démarcation nette entre tests génétiques et autres sources courantes d'information médicale. Tenter d'établir une telle ligne de partage serait un véritable défi qui pourrait s'avérer contre-productif. Nous pensons qu'un traitement particulier de l'information génétique ne fera que renforcer les craintes du public à propos des abus et atteintes possibles à la vie privée. » (SACGT, 2000).

Les associations de praticiens étaient beaucoup plus divisées. D'un côté, on trouvait l'association des conseillers génétiques (*National Society of Genetic Counselors*) très favorable à une régulation. De l'autre côté, l'*American College of Medical Genetics* rejoignait la position des biotechnologues en faveur d'un renforcement des normes CLIA. Entre les deux, l'*American Society of Human Genetics* souhaitait exempter de contrôle les tests de mutations pour des maladies rares, pratiqués par des institutions académiques.

Les associations de patients étaient toutes favorables à une régulation fédérale mais avec des motivations très hétérogènes. La plupart d'entre elles privilégiaient le contrôle de qualité et la garantie de non-discrimination en

matière d'accès aux soins et d'assurance. Seule la coordination nationale des organisations de femmes pour la lutte contre le cancer du sein, la *National Breast Cancer Coalition* (NBCC) insistait sur la nécessité d'une évaluation spécifique de l'utilité clinique par une autorité indépendante (Casamayou, 2001). Pour cette organisation, celle-ci est d'autant plus nécessaire que l'exemple des tests « BRCA » montre comment un service commercial de test a été mis en œuvre sans évaluation préalable de son intérêt alors même que ni la surveillance radiologique, ni la chirurgie prophylactique, ni la prévention hormonale ne constituent des formes d'intervention satisfaisante. Dans la dernière en date de ses prises de position, le groupe « génétique » de la NBCC concluait ainsi : « Un test génétique pour le cancer du sein ne doit pas être utilisé sans une prise en compte complète de ses limites et de ses implications. Les tests apportent peu de bénéfices. (…) S'ils peuvent aider les femmes ayant une importante histoire familiale de cancer du sein et qui sont porteuses de mutations des gènes *BRCA 1/2* à prendre des décisions, il faut se souvenir que les possibilités actuelles de réduction des risques comportent aussi des risques. À la place, ces femmes peuvent choisir de recourir à une surveillance accrue, indépendamment de leur statut « BRCA ». Jusqu'à ce qu'une législation spécifique contre la discrimination génétique soit adoptée, les femmes doivent aussi tenir compte de la possibilité d'un usage discriminatoire des résultats de test. » (NBCC, 2001).

Cette prudence à l'endroit des innovations n'est pas propre à la question des tests génétiques. La NBCC, comme la majorité des associations cancer du sein nord-américaines, a été fortement influencée par les formes d'action des malades atteints du sida, par leur capacité à intervenir non seulement dans les débats sur la prise en charge sociale mais aussi dans les débats scientifiques et techniques. Sans nier la nécessité d'un dialogue avec les experts officiels, la NBCC se voit comme une organisation indépendante qui exprime les opinions des malades et les représente face aux institutions biomédicales. Elle met l'accent sur une évaluation autonome des données, sur la confrontation entre les divers points de vue des experts, sur la diversité des pratiques de soin. Une telle évaluation, couplée avec une collecte systématique des avis des utilisateurs des techniques médicales, est perçue comme une condition indispensable à une véritable liberté de choix des malades. La NBCC a ainsi plaidé à la fois pour un recours limité aux tests, pour une intégration forte entre dépistage, conseil génétique et suivi des femmes dans le cadre de consultations spécialisées, et pour une régulation publique.

La discussion conduite par le SACGT est encore aujourd'hui l'expérience la plus approfondie de débat sur les contenus d'une régulation publique des tests génétiques. Dans ses conclusions, le SACGT insistait sur la spécificité des investigations génétiques. Le comité estimait que cette spécificité n'a pas tant pour origine le fait que les analyses génétiques auraient des caractéristiques uniques mais le fait qu'elles font intervenir une combinaison de problèmes particuliers. Ceux-ci tiennent à la nature d'une information qui constitue

une identification de la personne, à l'horizon temporel de longue durée (parfois des dizaines d'années) des événements faisant l'objet de la prévision probabiliste, à l'implication directe de personnes autres que celui ou celle qui est à l'origine de l'analyse génétique, aux effets sociaux et psychologiques importants de certains tests.

Dans cette perspective, le comité a considéré que les risques posés par certaines catégories de test étaient de quatre ordres :
• des risques techniques (par exemple si les procédures ne permettent pas de détecter les changements génétiques recherchés et engendrent des faux négatifs, ou à l'inverse si elles détectent des modifications non pertinentes pour la survenue de la pathologie et produit des faux positifs) ;
• des risques cliniques (par exemple si le test est pratiqué de telle sorte qu'on effectue sur les personnes « à risque » des interventions comme moyen de contrôle ou de prévention non avérée ou douteuse) ;
• des risques iatrogènes (liés au fait que l'acquisition d'une information complexe et parfois très difficile à gérer peut engendrer suffisamment d'anxiété ou de désordres psychologiques pour aggraver l'état de la personne) ;
• des risques sociaux (liés par exemple aux pratiques de modulation des primes d'assurance ou de discrimination dans l'emploi).

En conséquence, le SACGT a pris en compte quatre cibles différentes pour la surveillance des tests, chaque cible requérant des mécanismes d'évaluation différents. La validité analytique, c'est-à-dire la capacité du test à détecter les modifications moléculaires qu'il est supposé détecter, est elle-même fonction de la précision et de la fiabilité des procédures.

La validité clinique est plus complexe. Elle renvoie à la relation entre les résultats de tests et la survenue d'une maladie. Son évaluation est affaire de sensibilité, de spécificité et de valeur prédictive, lesquelles varient considérablement suivant le type de pathologie, la pénétrance… La validité clinique dépend aussi de la prévalence de la maladie ainsi que des objectifs du test (diagnostic, pronostic ou prédictif).

L'utilité clinique renvoie à la possibilité d'une intervention préventive ou thérapeutique à la suite des analyses. En leur absence ou en l'absence de consensus sur l'efficacité de la prise en charge, le bénéfice se ramène à la possibilité de réduire l'incertitude, ce qui n'est pas automatiquement considéré comme un avantage. La question de l'utilité clinique fait aussi intervenir la nature du système de santé dans lequel s'inscrit la pratique du test : un test dont la validité clinique est parfaitement attestée peut dans un contexte défavorable (personnel non formé, offre mal organisée, absence de conseil à la fourniture des résultats) devenir contre-productif.

L'utilité sociale est la plus difficile à juger. Elle prend en compte à la fois les bénéfices des tests sur l'état de santé des populations, les problèmes d'égalité et de garantie d'accès aux services, l'impact économique mais aussi les risques de discrimination et de stigmatisation liés aux transformations du statut des personnes malades et/ou testées.

Le compromis finalement adopté puis proposé au gouvernement fédéral suppose l'implication de la FDA comme instance de régulation selon un dispositif proche de ceux adoptés pour les médicaments (SACGT, 2000).

Un élément essentiel de cette réflexion est la distinction entre les catégories de tests requérant ou non une surveillance étroite. Sans définir une grille formelle, le rapport final proposait une série de critères permettant de distinguer des tests à haut risque et des tests à bas risque (figure 10.1). Le classement envisagé reposait sur la prise en compte des paramètres suivants : détection de variations génétiques somatiques ou germinales, utilisation diagnostique ou prédictive, importance de la population cible, complexité des données et de leur interprétation, pénétrance des mutations, existence d'une intervention préventive ou curative de la maladie, utilisation potentielle sur des individus ou en population, risque de stigmatisation. Sur cette base, il existe un gradient d'impact des tests avec à un extrême la recherche de variants prédisposant à la maladie d'Alzheimer et à l'autre extrême la recherche des mutations du gène *CF* impliqué dans la mucoviscidose et entre les deux les tests « BRCA ». On peut accorder plus ou moins de poids à ces critères, le SACGT a par exemple proposé un schéma simple à trois dimensions : utilisation diagnostique ou prédictive, pénétrance et existence d'un traitement.

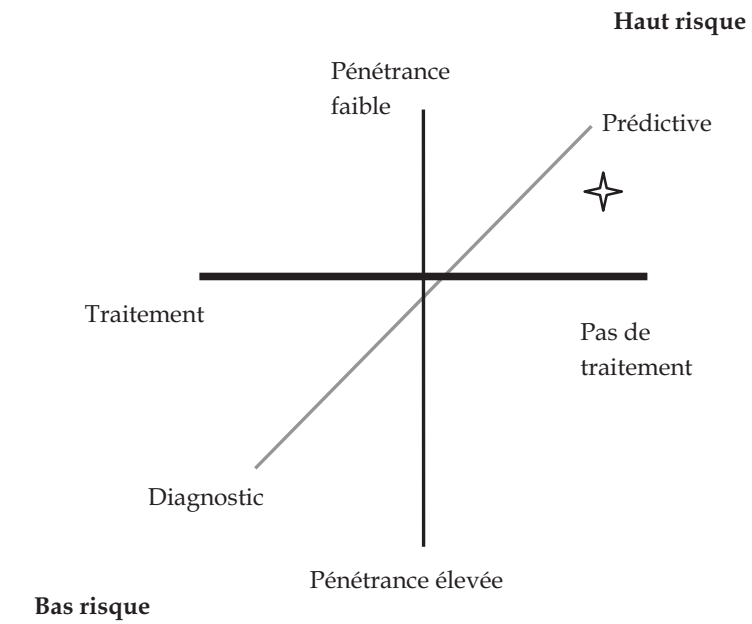


Figure 10.1 : Schéma des différents critères permettant de distinguer des tests à haut risque et des tests à bas risque (d'après SACGT, 2000)

Concrètement, le SACGT a suggéré la mise en place d'une procédure d'examen préalable à l'attribution d'un permis de commercialisation. Ce dispositif était destiné à compléter les procédures de surveillance existante : celle de la qualité technique des laboratoires et des procédures par le biais des accréditations (système dit CLIA) et la collecte d'informations épidémiologiques sur les mutations menée par les CDC. Le système de permis signifie que les développeurs de tests organiseraient le recueil des informations nécessaires à l'évaluation de la validité analytique et de l'utilité clinique des nouveaux tests. Parallèlement, le comité reprit la formule des autorisations temporaires inventée pour accélérer la recherche thérapeutique contre le sida. Le SACGT a proposé une phase de « pré-autorisation » pour ne pas freiner l'innovation et tenir compte de la difficulté à obtenir les données nécessaires au jugement des bénéfices cliniques. Dans la première phase, l'inventeur seul aurait la charge du recueil des données. Dans la seconde, les CDC avec la collaboration des praticiens seraient concernés puisqu'il s'agit de formes adaptées de surveillance post-marketing. Enfin, trait original, le comité évoqua la mise sur pied, indépendamment de la FDA, d'une évaluation éthique et sociale de l'impact des tests génétiques.

Adoptées comme position officielle de l'administration dans les derniers temps du gouvernement Clinton, les recommandations du SACGT sont restées lettre morte depuis la victoire des républicains à l'élection présidentielle de la fin 2000. Dans le contexte politique actuel, n'y a que très peu de chances que celles-ci soient traduites en réglementation par l'administration fédérale ou le Congrès.

Préserver la liberté de choix des consommateurs

En Grande-Bretagne, les cinq dernières années ont vu l'établissement de plusieurs structures chargées de la surveillance et du débat sur les pratiques de génétique humaine, parallèlement aux comités spécifiques des organismes professionnels et sociétés savantes. Il s'agit d'une part du *Genetic Testing Network* mis en place par le NHS pour coordonner l'offre de test et la standardisation des pratiques et d'autre part, depuis 1999, d'une commission permanente indépendante de l'administration sanitaire, la *Human Genetics Commission* (HGC) (NHS, 2003). Cette dernière a pris le relais d'un comité consultatif créé en 1997 et dispose d'un mandat large d'examen et d'écriture de recommandations.

En 2001, suite à une demande d'avis émanant d'une compagnie impliquée dans la fourniture de nutriments utiles à la santé alors désireuse de développer un service de tests pour les gènes impliqués dans les processus de détoxification, la *Human Genetics Commission* a lancé une réflexion sur l'offre de tests génétiques « directement au public » (HGC, 2002). Au-delà de cette incitation, la commission jugeait le problème préoccupant pour deux raisons.

Premièrement, l'évolution très rapide des techniques de tests permet à la fois de réduire les coûts et d'élargir considérablement la palette des mutations recherchées. Deuxièmement, le cadre légal existant en Grande-Bretagne laisse totalement ouverte la possibilité d'une commercialisation directe, indépendamment de ce que fait ou ne fait pas le NHS.

Quoique le mandat de la HGC soit assez différent de celui du SACGT, la commission britannique remplit des fonctions proches de celles du comité américain. D'une part, elle assure une certaine représentation des acteurs et « intérêts » impliqués dans les pratiques de tests puisqu'elle inclut des experts (généticiens, cliniciens, médecins généralistes, juristes, bioéthiciens, industriels de la pharmacie), des membres provenant de l'administration du NHS et une personne issue d'association de personnes handicapées. D'autre part, la HGC entend pratiquer une certaine ouverture et transparence et cherche à impliquer les usagers et le « public » dans ses délibérations. Dans le cas du débat sur l'accès direct aux tests génétiques, cette ambition s'est traduite par la commande d'un sondage auprès de la population générale, et par l'organisation d'un travail avec des « profanes » dans le cadre d'ateliers scénarii (*People Science and Policy*, 2002).

La HGC a retenu une définition large des tests génétiques dans laquelle sont incluses non seulement les analyses d'ADN mais aussi l'ensemble des procédures qui permettent une identification du patrimoine génétique d'une personne (HGC, 2003). L'existence d'une spécificité de ces procédures, même si elle est peu fondée d'un strict point de vue biologique, est reconnue importante en fonction de deux types de considérations. Premièrement, comme le SACGT américain, la HGC met en avant la capacité à prédire à long terme, la complexité de l'information produite par les tests et son caractère collectif. Deuxièmement, la commission considère que les tests génétiques sont de toute façon appréhendés comme spécifiques par la très grande majorité de la population et que cela justifie une gestion particulière.

Une seconde réflexion importante de la HGC porte sur ce qui doit être considéré comme un accès direct. Une définition large a été choisie pour tenir compte de la multiplicité des voies de commercialisation. Il ne s'agit donc pas uniquement des tests qui seraient mis à disposition sous la forme de kits utilisables « à la maison » (comme dans le cas des tests de grossesse) mais de l'ensemble des réseaux de fourniture ne passant pas par les procédures habituelles de référence médicale. L'ensemble des moyens de diffusion « hors NHS » est concerné, y compris la fourniture de tests par d'autres professionnels de santé que les médecins, par exemple par les pharmaciens, les infirmières, les psychologues ou les nutritionnistes.

La HGC a, dans un premier temps, entrepris un bilan de l'ensemble des règles et dispositifs constitutifs de la régulation britannique des tests (HGC, 2002). Par rapport à ce qui a été dit plus haut de la régulation étatique, le travail de la commission souligne que la fourniture de tests génétiques est, en Grande-Bretagne, une activité commerciale ouverte. La surveillance

procède actuellement de trois horizons : les codes de conduite volontaires de l'industrie, les règles européennes, la réglementation britannique du commerce. Pour les premières, il n'y a aucun engagement particulier, sauf dans le cas des assurances avec la reconduction d'un moratoire volontaire. De leur côté, les directives européennes sur le diagnostic *in vitro* et sur les dispositifs médicaux officialisent l'obligation d'enregistrement et d'examen d'un dossier technique fourni par le développeur afin de prouver que le test détecte bien ce qu'il prétend détecter. Dans ce cadre, la surveillance des tests relèvera d'une nouvelle agence (*Medical and Health Related-products Agency* ou MHRA) mise en place pour unifier les institutions s'occupant d'une part des médicaments et d'autre part des dispositifs médicaux. Pour ce qui est de la réglementation commerciale, elle permet de contrôler la publicité même si les tests ne sont pas assimilés à des médicaments (pour lesquels la publicité directe est interdite) car les règles s'imposant à toute entreprise commerciale autorise l'engagement de procédures pour publicité mensongère. On se trouve donc dans une situation où seules les caractéristiques analytiques des tests font l'objet d'un examen extérieur au NHS.

L'argument selon lequel l'accès à l'information génétique serait un droit des personnes a été comme tel refusé par la commission. En revanche, celle-ci a accordé une grande importance à l'idée selon laquelle les relations entre médecins et patients ont profondément évolué, qu'elles ne relèvent plus d'un modèle paternaliste, de sorte qu'il appartient au droit des patients de faire des choix, y compris en matière de demande de test. Pour la HGC, la pondération entre bénéfices et risques des tests est en dernière instance l'affaire des personnes. En fonction de cette liberté, on ne saurait interdire l'accès à telle ou telle catégorie de test même si on peut en encadrer les conditions (HGC, 2003). Estimant qu'il existe en Grande-Bretagne un consensus (le sondage réalisé auprès de la population générale va dans ce sens) pour considérer que le NHS doit rester le pourvoyeur et le gestionnaire de l'information génétique médicale, la principale crainte que la commission entend prendre en compte est le possible usage discriminatoire de cette information. En pratique, cela signifie que les cibles d'une régulation supplémentaire des tests ne portent ni sur la validité analytique pour laquelle le cadre existant est considéré comme satisfaisant ni sur l'utilité clinique qui est l'affaire des experts du NHS mais sur les usages sociaux plus larges des résultats de test.

Concrètement, la HGC a repris les catégories analytiques élaborées par le SACGT pour réfléchir à des scénarii alternatifs allant de l'absence de régulation de l'offre commerciale à la généralisation d'un statut équivalent à celui du médicament avec une obligation de prescription (HGC, 2003). Le schéma retenu dans les recommandations (soutenu par la majorité des personnes auditionnées et consultées) consiste en une régulation partielle dans laquelle une partie des tests seront à prescription obligatoire et d'autres en accès direct. Les critères de classement sont renvoyés d'une part à la discussion du SACGT, d'autre part à une réflexion ultérieure. Le principal paramètre évoqué est la complexité de la maladie et l'incertitude des

prédictions dans le cas des maladies multifactorielles. La HGC a ainsi écarté le mécanisme proposé par les organisations de consommateurs qui était une généralisation du dispositif existant en Grande-Bretagne pour les tests VIH, c'est-à-dire une combinaison entre un examen préalable de la qualité et la prescription obligatoire.

Compte tenu des nouvelles possibilités technologiques, le HGC considère toutefois qu'il est préférable de ne pas développer des tests utilisables hors contexte professionnel (*home kits*). Il faut donc une nouvelle régulation. Celle-ci est renvoyée à l'activité de deux instances déjà existantes. D'une part, la future MHRA se chargera de tout ce qui est de l'homologation et de la qualité technique. D'autre part, compte tenu du peu de développement envisagé pour les pratiques de test hors du NHS, la question de l'utilité clinique est renvoyée à ce dernier. L'évaluation de l'utilité resterait de l'ordre des compétences du *Genetic Testing Network* mis en place au sein du NHS. C'est ce réseau de spécialistes qui est, pour la commission, le mieux placé pour faire la pondération risques/bénéfices et réfléchir aux conditions d'accès et d'usage. Dans ce cas, rien ne changerait par rapport aux formes de régulation professionnelle internes au système de santé publique. Les recommandations manifestent toutefois une incertitude sur ce point dans la mesure où pour prolonger sa comparaison entre tests et médicaments revendiqués, la commission estime que les missions de la MHRA devraient aussi inclure un examen de l'utilité clinique (HGC, 2003).

Le débat britannique sur l'accès direct manifeste donc de fortes tensions entre deux approches de la régulation. La première est proche des cadres industriel et consumériste avec l'insistance sur la liberté des usagers et la dimension individuelle des jugements risques/bénéfices. La seconde approche est celle d'une régulation étatique maintenue et éventuellement renforcée dans laquelle le réseau NHS permet de contenir l'expansion des marchés et du même coup limite le risque de voir des tests inutiles ou de qualité insuffisante mis à disposition des généralistes et du public. À l'inverse de ce qui s'était passé dans le débat américain, la question de l'utilité et du même coup les dimensions pratiques de la régulation ont été largement délaissées par la HGC. Ses recommandations laissent ouverte la possibilité de développements de service de test hors du cadre NHS comme par exemple c'est le cas avec les premières offres de diagnostic préimplantatoire des mutations BRCA. Mais la commission estime qu'il s'agit-là de phénomènes marginaux.

Orientations possibles pour la surveillance et la régulation des tests génétiques

Cette présentation de quelques-uns des débats qui ont, à l'étranger, porté sur la régulation des tests génétiques n'est pas un état des connaissances à proprement parler. Elle permet cependant de formuler un certain nombre de

conclusions qui sont autant de points de référence pour la définition d'une politique de régulation adaptée au système de santé français.

Les tests génétiques (entendus ici comme toutes les explorations donnant accès au patrimoine héréditaire d'un individu ou d'une famille, qu'il s'agisse ou non d'analyse de la structure moléculaire de l'ADN) sont des outils complexes. Leur validité ne repose pas sur une relation simple et univoque entre génotype et phénotype, entre génotype et pathologie. Le concept de « déterminisme génétique » est, de ce point de vue, malheureusement source de nombreuses confusions, en particulier lorsqu'il est employé pour définir des politiques sanitaires.

Cette complexité biologique et médicale n'est pas qu'un enjeu de recherche ou de connaissance. Elle caractérise aussi les conditions d'usage des tests et l'évaluation de leurs impacts psychologiques, sociaux et culturels. Face à une vision naïvement optimiste des innovations biomédicales, il est bon de se souvenir que l'information n'est pas bonne en soi ; son sens et ses effets dépendent dans une très large mesure des contextes dans lesquels elle est produite et délivrée, des interventions auxquelles elle est associée, des acteurs qui s'en saisissent. De même, les tests génétiques peuvent aussi avoir des effets négatifs directs (par exemple en matière de discrimination à l'emploi ou à l'assurance) ou indirects (par exemple à cause des effets psychologiques anxiogènes de la connaissance d'un risque de maladie).

Par rapport aux autres outils de la biomédecine, les tests génétiques présentent une spécificité relative. Celle-ci tient tout d'abord à la nature de l'information apportée par les tests : le plus souvent un risque de maladie et une modalité de transmission et pas seulement le diagnostic d'un état pathologique. La prédiction associée au test peut parfois porter sur des événements à plusieurs dizaines d'années de distance. Elle tient ensuite aux implications médicales de cette mise en évidence. Les résultats de test concernent directement à la fois un individu et un collectif même si les membres de ce dernier ne se sont pas associés ni même informés de la démarche de test. Le statut particulier des tests est renforcé par le « gap médical » qui caractérise aujourd'hui de nombreuses pathologies pour lesquelles nous disposons de grande capacité d'identification des facteurs de risque sans moyens d'intervention préventive ou thérapeutique efficaces.

En conséquence, les tests génétiques posent des problèmes particuliers d'évaluation et de régulation. L'enjeu n'est pas ici la question de la qualité technique (validité analytique) des tests pour lesquels les mécanismes d'accréditation et de validation « interne » à l'exercice de la génétique médicale peuvent être jugés satisfaisants mais la garantie d'utilité médicale et sociale des tests.

En conclusion, la régulation des tests pose des problèmes d'accès et d'équité dans cet accès. Elle pose aussi des problèmes de régulation des marchés ou de

contrôle du « risque commercial ». Celui-ci correspondant à la possibilité pour un opérateur de monopoliser l'usage des gènes et la réalisation des tests qui amplifient les coûts et limitent l'innovation, comme l'a montré la trajectoire des tests « BRCA ». Du fait des relations étroites qui peuvent lier opérateurs commerciaux, prescripteurs et parfois (publicité directe) les patients ou leurs familles, il existe aussi un risque d'excès de tests, c'est-à-dire de développement de pratiques de tests médicalement peu ou pas « utiles ».

Dans ce contexte, il semble qu'une initiative en matière de régulation devrait s'appuyer sur les orientations suivantes. Il faut conserver l'approche intégrée évitant une séparation entre réalisation technique des tests et utilisation clinique, il ne faut donc pas s'engager dans la voie du « laboratoire d'analyse génétique » sur le modèle du laboratoire d'analyses biologiques autonome. La régulation doit porter sur plusieurs niveaux : validité analytique, spécificité analytique, utilité clinique et impact social ; elle ne peut donc pas faire intervenir un dispositif unique. Tous les tests ne posent pas les mêmes problèmes et ne devraient pas être soumis aux mêmes exigences. La mise en place d'une régulation publique doit impliquer les praticiens, les administrations sanitaires, les chercheurs mais aussi les patients et les familles selon des modalités ouvertes de représentation. Une régulation efficace implique la mise en place d'une procédure d'évaluation de l'utilité des tests préalable à leur introduction en routine, que celle-ci se fasse par le biais d'une mise sur le marché, d'une accréditation de laboratoires ou de l'instauration d'une procédure de remboursement. La mise en place de cette évaluation préalable requiert d'approfondir la discussion publique sur les critères de jugement, les dispositifs de collecte de l'information, les modalités de prise de décision.

BIBLIOGRAPHIE

AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY (ASCO). Genetic Testing for Cancer Susceptibility. *Journal of Clinical Oncology* 1996, **14** : 1730-1736

ANGELL M. The Truth About Drug Companies. How They Deceive Us and What to Do About It. New York, Random House, 2004

ARONOWITZ R. Making Sense of Illness : Science, Society and Disease, Cambridge University Press, Cambridge, 1998

BARBOT J. Les malades en mouvement, Balland, Paris, 2002

BASZANGER I, GAUDILLIÈRE JP, LÖWY I. Légitimer et réguler les innovations biomédicales. *Sciences Sociales et Santé* 2000, **18**

BERLIVET L. Une santé à risque. Thèse, Université de Rennes, 2000

BONAH C, RASMUSSEN A. Histoire et Médicament aux 19e et 20e siècles, Biotem et Glyphe, Paris, 2005

BOURRET P. BRCA Patients and Clinical Collectives: New Configurations of Action in Cancer Genetic Practices. » *Social Studies of Science* 2005, **35** : 41-68

CALLON M. Four models of the dynamics of science » *In* : Handbook of Science and Technology Study. JASANOFF S (ed). 1995

CALLON M, RABEHARISOA V. Le pouvoir des malades. Éditions de l'École des Mines, Paris, 1999

CALLON M, LASCOUMES P, BARTHES Y. Agir dans un monde incertain. Essai sur la démocratie technique. Seuil, Paris, 2001

CAMBROSIO A, KEATING P. Biomedical Platforms. MIT Press, Cambridge, 2003

CASAMAYOU MH. The Politics of Breast Cancer. Georgetown University Press, Washington, 2001

CHAUVEAU S. L'invention pharmaceutique. La pharmacie française entre l'État et la société au 20e siècle. Les Empêcheurs de Penser en Rond, Paris, 1999

CHAUVEAU S. Industries du médicament et du vivant. *Entreprise et histoire* 2004, **36** n° spécial

COOTER R, PICKSTONE J. Medicine in the twentieth century, Harwood, Amsterdam, 2000

CORIAT B. Les droits de propriété intellectuelle : nouveaux domaines, nouveaux enjeux. *La Revue d'Economie Industrielle* 2002, **99** n° spécial

DAEMMERICH A. Pharmacopolitics. Drug Regulation in the United States and Germany. Chapel Hil, University of North Carolina Press, 2004

DALGALARONDO S. Sida : La course aux molécules. Éditions EHESS, Paris, 2003

DASGUPTA P, DAVID P. Towards a new economics of science. *Research Policy* 1994, **23** : 487-521

DODIER N. Leçons politiques de l'épidémie de Sida. Éditions EHESS, Paris, 2003

DONAI D, ROB E. Integrated Regional Genetic Services: Current and Future Provision. *British Medical Journal* 2001, **322** : 1048-1052

DOUGLAS M. Risk and acceptability according to the Social Sciences. Basic Book, New York, 1986

EISENBERG R. The move towards the privatization of biomedical research. *In* : The Future of Biomedical Research. BARFIELD CE, SMITH LR (eds). AEI Press, New York, 1997

EPSTEIN S. Impure Science. University of California Press, Berkeley, 1996

ETZKOWITZ H, LEYDESDORFF L. Universities and the global knowledge economy. A triple helix of university-industry-government. Pinter, London, 1997

FORAY D. Science, Technology and the Market. World Science Report, UNESCO, 1999

GAUDILLIÈRE JP. Vers une nouvelle régulation du médicament ? Les thérapies hormonales substitutives entre profession, État, marché et usagers, 1930-2005. *In* : La gouvernance des innovations médicales. TOURNAY V (coord.). PUF, 2007 : 257-276

GAUDILLIÈRE JP, CASSIER M. Production, valorisation et usage des savoirs : la génétique du cancer du sein. MIRE, Paris, 2001

GAUDILLIÈRE JP, LÖWY I. Medicine, markets and public health: Contemporary testing for breast cancer predispositions. *In* : Medicine, markets and mass media: Producing health in the twentieth century. BERRIDGE V, LOUGHIN K (eds). London, Routledge, 2005

GIBBONS M, LIMOGES C, NOWOTNY H, SCHWARTZMAN S, SCOTT P, TROW M. The New Mode of Knowledge Production. Sage, London, 1994

GILBERT C. Risques collectifs et situation de crise. Apports de la recherche en sciences humaines et sociales. L'Harmattan, Paris, 2003

GOOZNER M. The 800 Million Dollars Pill. The Truth Behind the Cost of New Drug, University of California Press, Berkeley, 2004

HOLTZMANN N, WATSON S. Promoting Safe and Effective Genetic Testing in the United States: Final Report of the Task Force on Genetic Testing. The Johns Hopkins University Press, Baltimore, 1998

HUMAN GENETICS COMMISSION (HGC). The supply of genetic tests direct to the public. A consultation document, 2002. Site Internet : www.hgc.gov.uk

HUMAN GENETICS COMMISSION (HGC). Genes Direct. Ensuring the effective oversight of genetic tests supplied directly to the public, London, Department of Health, 2003

INSERM, FNCLCC. Risques héréditaires des cancers du sein et de l'ovaire. Quelle prise en charge? Collections Expertise Collective, Éditions Inserm, Paris, 1998

JOLY PB. Les OGM entre la science et le public. Quatre modèles pour la gouvernance de l'innovation et des risques. *Economie rurale* 2001, **266** : 11-29

JULIAN-REYNIER C, PIERRET J, EISINGER F. Prédisposition génétique aux cancers : questions psychologiques et débats de société. John Libbey, Paris, 2005

LÖWY I. Between Bench and Bedside. Harvard University Press, Cambridge, 1996

MARKS H. The Progress of Experiment. Science and Therapeutic Reform in the United States. Cambridge University Press, Cambridge, 1997

MIROWSKI P. Science Bought and Sold. Essays in the Economics of Science. University of Chicago Press, Chicago, 2002

NATIONAL BREAST CANCER COALITION (NBCC). Genetic Testing for Heritable Breast Cancer Risk. Position paper, 2001. Site Internet : www.nbcc.org

NATIONAL HEALTH SERVICE (NHS). Our Inheritance, our future. Realising the potential of genetics in the NHS. Department of Health, London, 2003

PARTHASARATHY S. Architectures of Genetic Medicine. Comparing Genetic Testing for Breast Cancer in the USA and the UK. *Social Studies of Science* 2005, **35** : 5-40

PEOPLE SCIENCE AND POLICY LTD. The supply of genetic tests direct to the public. A report prepared for the Human Genetics Commission. London, December 2002. Site Internet : www.peoplescienceandpolicy.com

PESTRE D. Science, argent et politique. Un essai d'interprétation. INRA Éditions, Paris, 2003

PIGNARRE P. Le grand secret de l'industrie pharmaceutique. La Découverte, Paris, 2003

SECRETARY'S ADVISORY COMMITTEE ON GENETIC TESTING. Report on Genetic Testing for Late Onset Disorders, London, Health Department of the United Kingdom, 1998

SECRETARY'S ADVISORY COMMITTEE ON GENETIC TESTING, ENHANCING THE OVERSIGNT OF GENETIC TESTS (SACGT). Recommendations of the SACGT. Washington, NIH, 2000

SINDING C. Le clinicien et le chercheur. PUF, Paris, 1991

STANFORD PROGRAM IN GENOMICS, ETHICS AND SOCIETY (SPGES). Genetic Testing for BRCA1 and BRCA2. *Journal of Women's Health* 1998, **7** : 531-545

URFALINO P. Le grand méchant loup pharmaceutique. Angoisse ou vigilance ? Textuel, Paris, 2005

11

Information génétique et assurance

Ce chapitre[25] propose une revue de la littérature consacrée à l'impact de l'information génétique sur le fonctionnement du marché de l'assurance.

Les tests génétiques de prédiction apportent une information sur la probabilité de survenue d'une maladie dans le futur. Cette information doit-elle être mise à disposition des assureurs ? Faut-il interdire l'utilisation de cette information pour certaines formes d'assurance jugées prioritaires (par exemple, l'assurance-santé ou l'assurance-invalidité) ? Peut-on l'autoriser pour d'autres perçues comme moins essentielles (par exemple, l'assurance-vie) ? Ces questions ont été intensément débattues aux États-Unis où, en l'absence d'un système de protection sociale universel, l'assurance joue un rôle prépondérant.

Ces questions sont-elles aussi prégnantes en Europe ? Les systèmes de protection sociale européens partagent certaines caractéristiques importantes. En premier lieu, la couverture sociale y revêt un caractère obligatoire (à de très rares exceptions près[26]). Le principe de non-sélection des risques constitue une référence. En second lieu, ces systèmes reposent sur deux principes d'équité : équité verticale (principe de différence), équité horizontale (principe d'égales opportunités). Ils visent donc à opérer une redistribution de richesse entre les individus et n'ont, par conséquent, que peu à voir avec la logique assurantielle pure. Cependant, les systèmes de protection sociale ne couvrent pas tous les risques liés à la santé et à l'existence. Notamment, ils ne couvrent pas totalement les dépenses encourues pour les risques couverts, ce qui a conduit au développement d'un marché pour les assurances supplémentaires et/ou complémentaires.

Sandberg (1995) différencie clairement la situation des États-Unis de celle des pays européens. Il montre ainsi que l'assurance-vie peut être perçue comme accessoire dans certains pays où les systèmes de protection sociale

25. Le groupe d'experts tient à remercier Valérie Seror, chargée de recherche au laboratoire Sciences économiques et sociales, systèmes de santé, sociétés (Inserm U 912) pour sa relecture critique du chapitre.

26. Par exemple, en Allemagne, les individus les plus aisés peuvent s'exclure du système de protection sociale.

sont les plus développés mais qu'elle revêt un caractère autre dans les pays moins généreux. « *It is reasonable to see European life insurance not as a primary good, but as a more optional good, i.e. a non-primary social good. […] There can, however, be contingencies which make life insurance more of a primary social good than a non primary one. An important such contingency is, of course, when the welfare systems are less extensive* » (p. 1554).

Arbitrage efficacité / équité

Pour se prémunir vis-à-vis d'un risque, l'agent économique a plusieurs instruments à sa disposition. En retenant la typologie proposée par Ehrlich et Becker (1972), on distinguera l'autoprotection (la prévention), l'auto-assurance (par exemple, l'épargne de précaution) ou l'assurance.

L'assurance est un dispositif marchand permettant à l'individu de transférer des ressources financières entre états du monde. L'individu adverse au risque accepte de payer une prime (paiement certain) pour obtenir une compensation totale[27] ou partielle[28] du sinistre lorsque celui-ci survient (paiement incertain). Au niveau collectif, la mutualisation de risques identiques permet de réduire l'incertitude globale (application de la loi des grands nombres).

Sur le marché de l'assurance, l'équilibre de premier rang équivaut au paiement par chaque individu d'une prime reflétant très précisément le niveau de risque auquel il fait face (notion d'équilibre séparant). Dans cette situation, il n'y a pas de redistribution de revenu entre les individus *ex ante*. Le paiement d'une prime actuariellement neutre ne modifie pas l'espérance de richesse finale de l'individu. Cet équilibre de premier rang prévaut en situation d'information parfaite (dès lors que l'assureur est en capacité d'estimer le niveau de risque de chaque assuré).

L'introduction d'une asymétrie informationnelle entre l'assureur et l'assuré modifie la nature de l'équilibre sur le marché. On suppose généralement que l'assuré dispose d'un meilleur niveau d'information sur ses caractéristiques propres que l'assureur (nous discuterons la pertinence de cette hypothèse ci-dessous), qu'il bénéficie d'une information « privée » (c'est-à-dire non partagée). Le phénomène de sélection contraire renvoie à une situation où l'assureur n'est pas en capacité de distinguer les individus au regard du risque encouru (ou plus exactement, n'est pas en mesure de proposer un contrat sur

27. Si la prime, notée π, est actuariellement neutre, c'est-à-dire si $\pi = p\,L$ où p représente la probabilité de sinistre et L le montant du sinistre.

28. Si l'assureur impute des coûts de gestion sur la prime, c'est-à-dire si $\pi = (1 + \rho)\,p\,L$ où ρ représente le taux de chargement.

la base du risque réel (par exemple, si on lui interdit d'utiliser une information disponible). La prime ne peut donc plus être ajustée en fonction de la probabilité de survenue du sinistre. Les conséquences sont importantes puisqu'en présence de sélection contraire, le marché de l'assurance peut tout simplement être amené à disparaître. Pour comprendre ce phénomène, supposons que les individus aient le choix de souscrire ou non une assurance. Imaginons de plus qu'il existe au sein de la population deux groupes d'individus : les individus à bas risque (faible probabilité de sinistre) et les individus à haut risque (forte probabilité de sinistre). Si l'assureur n'est pas capable de distinguer les individus au regard du risque encouru, il ne peut que proposer un contrat basé sur une prime calculée sur le risque moyen (notion d'équilibre mélangeant). Les individus à bas risque vont évidemment refuser ce contrat trop onéreux et préférer s'auto-assurer. Seuls les individus à haut risque restent intéressés par ce contrat avantageux. Pour ne pas souffrir de pertes, l'assureur devra rapidement réévaluer la prime pour tenir compte de ce phénomène de sélection. L'attrition peut se poursuivre jusqu'à la disparition du marché s'il existe un continuum de niveaux de risque.

L'équilibre sur le marché de l'assurance en présence de sélection contraire (avec deux niveaux de risque) a été décrit par Rothschild et Stiglitz (1976). Les auteurs montrent qu'un équilibre mélangeant n'est pas soutenable. Seul un équilibre séparant peut perdurer. Il existe alors deux contrats : les hauts risques trouvent une couverture complète à un prix élevé ; les bas risques ont, quant à eux, accès à une couverture partielle à bas coût. Les hauts risques exercent donc une externalité négative sur les bas risques en termes de niveau de couverture. Les bas risques aimeraient pouvoir acheter plus d'assurance mais cela est impossible sans mettre à mal l'équilibre économique de l'assurance. Selon Wilson (1977), un équilibre mélangeant peut exister si la proportion des hauts risques est suffisamment faible dans la population. Dans cette configuration particulière, les bas risques peuvent accepter de subventionner les hauts risques afin de bénéficier d'une couverture plus généreuse.

Hoy et coll. (2003) illustrent cet arbitrage entre efficacité et équité à partir de l'exemple du gène *BRCA1* pour le cancer du sein. À partir d'une simulation, ils montrent que la discrimination des individus porteurs de la mutation n'améliore que marginalement l'efficacité du marché de l'assurance. Mais elle restreint fortement l'accès à l'assurance des bas risques. À leurs yeux, au regard des résultats obtenus, un équilibre mélangeant (sans distinction entre porteurs et non-porteurs) est préférable à un équilibre séparant (conséquence de la transmission du résultat du test à l'assureur). « *Beyond the ethical issues that any obligation to reveal information about individual genetic risks to a third party […] would raise, there is clearly no strong efficiency rational in favour of the systematic use of genetic information, of the BRCA1 breast cancer type, in the establishment of health insurance contracts* » (p. 218). Leur résultat s'explique principalement par la faible prévalence de la mutation dans la population (6/10 000 femmes). Cette conclusion est cependant fragile

car l'exercice reste purement spéculatif. Elle pourrait d'ailleurs se trouver modifiée en considérant plusieurs mutations simultanément.

Évaluer l'impact de l'introduction des tests génétiques sur le marché de l'assurance est au cœur du métier d'actuaire, deux questions structurant la démarche de ces professionnels :

- la mise à disposition d'une nouvelle information sur le risque encouru amène-t-elle l'assureur à moduler les primes d'assurance, voire à résilier certains contrats ? Quel est le véritable contenu informationnel du test génétique par rapport aux autres données disponibles pour estimer le niveau de risque (résultats biologiques, antécédents personnels et familiaux…) ?
- si le résultat du test n'est pas divulgué à l'assureur et si les individus modifient leur comportement d'achat d'assurance en fonction du résultat, de combien l'assureur doit-il augmenter les primes pour pouvoir faire face à ses obligations contractuelles ?

Les travaux recensés dans la littérature portent principalement sur l'assurance-décès et concernent en priorité le cancer du sein et le cancer de l'ovaire (gènes *BRCA1/2*) (tableau 11.I). La majeure partie de ces travaux est issue de la même équipe de recherche (*The Genetics and Insurance Research Center, Heriot-Watt University*, Edinburgh)[29].

Tableau 11.I : Impact des tests génétiques sur les caractéristiques de l'équilibre sur différents marchés d'assurance

Type d'assurance	Maladie (mutation)	Référence
Assurance-décès : paiement d'un capital au moment du décès	Maladie d'Huntington	Smith, 1998
	Cancers sein ou ovaire (*BRCA1/2*)	Lemaire et coll., 2000 Pokorski et Ohlmer, 2000 Subramanian et coll., 1999
Assurance-maladie redoutée (*critical illness*) : paiement d'un capital au moment de la survenue d'une maladie sévère	Rein polykystique (APKD1/2)	Gutierrez et Macdonald, 2003
	Cancers sein et ovaire (BRCA1/2)	Macdonald et coll., 2003
	Maladie d'Huntington	Gutierrez et Macdonald, 2004
Assurance-dépendance (*long-term care*) : paiement d'une rente viagère permettant de couvrir les coûts de prise en charge	Maladie d'Alzheimer (ApoE)	Macdonald, 2002 Macdonald et Pritchard, 2000 et 2001 Warren et coll., 1999

Pour répondre à la première question, les actuaires développent des modèles permettant d'une part de prédire la survenue des événements couverts par la police d'assurance en fonction des caractéristiques des individus définies à

29. http://www.ma.hw.ac.uk/ams/girc/index.php

partir des informations épidémiologiques disponibles. Sur cette base, il est alors possible de déterminer, par un calcul à rebours, le montant des primes compatible avec l'équilibre financier de l'assureur. Il ne s'agit pas ici de discuter ces modèles fort complexes d'un point de vue méthodologique ni de présenter en détail les résultats obtenus (fort détaillés). Il faut cependant souligner que, dans ces modèles, la pénétrance de la mutation joue un rôle prépondérant.

Concernant *BRCA1/2*, Lemaire et coll. (2000) montrent que la surmortalité chez les femmes ayant des antécédents familiaux de cancer du sein ou de l'ovaire ou encore chez les femmes porteuses de la mutation, est suffisamment marquée pour justifier, au regard des pratiques de tarification en vigueur en matière d'assurance-décès[30], une réévaluation importante des primes, voire l'éviction complète du marché. Selon les auteurs : « […] *while many women with a family history of BC or OC can be accepted at standard rates, females with two family members with cancer, or one FDR with cancer at an early age, probably can only be accepted at substandard rates. Females with BRCA mutation will generally not be accepted at standard rates. Compagnies may accept these women in one of their substandard rate classes, corresponding to a higher mortality surcharge* » (p. 86). En matière d'assurance de la maladie redoutée (on parle d'assurance-maladie redoutée), Macdonald et coll. (2003) parviennent à des conclusions plus tranchées puisque, selon leurs estimations, les femmes porteuses d'une mutation *BRCA* voient leurs primes d'assurance multipliées par 20 (ce qui correspond *de facto* à une exclusion du marché). Pour la maladie d'Alzheimer, le type d'assurance est différent (tableau 11.I). Macdonald et Pritchard (2001) parviennent à des conclusions variables selon la valeur retenue pour la pénétrance associée à l'allèle *e4*. Sur la base des valeurs publiées, que les auteurs estiment fortement surévaluées car obtenues dans des populations sélectionnées et non en population générale, les augmentations de primes s'échelonnent entre +40 % (pour le génotype *e4/e4*) et +25 % (pour les génotypes *e3/e4* et *e2/e4*). Selon les auteurs, « *Most insurers would probably charge extra premiums for these risks* » (p. 63) ; les variations sont bien sûr moins importantes lorsque la pénétrance est ajustée à la baisse, oscillant entre +15 % et +7 %. Et les auteurs de conclure : « *Most insurers would probably ignore the latter* » (p. 63).

La réponse à la seconde question est encore plus délicate à apporter. Le coût de la sélection contraire varie en fonction des paramètres suivants :
- la fréquence de la mutation dans la population ;
- l'impact de la mutation sur la mortalité en matière d'assurance-décès (en prenant en compte, le cas échéant, l'efficacité des traitements ou des mesures

30. En matière d'assurance-vie, la prime standard couvre des risques de 50 % supérieurs au risque moyen. L'assureur résilie le contrat dès lors que la surprime atteint 400 %. Ces seuils sont approximativement divisés de moitié pour les autres formes d'assurance.

de prévention sur la mortalité) ou sur la morbidité ou le recours au système de soins en matière d'assurance-maladie redoutée (en lien avec la pénétrance) ;
• la propension des individus à réaliser le test génétique ;
• l'apport informationnel du test par rapport aux autres éléments prédictifs de l'état de santé au moment de la signature du contrat, par exemple l'histoire familiale ou les paramètres biologiques des individus ;
• la modification du comportement des individus vis-à-vis de l'assurance, une fois le résultat du test révélé et l'élasticité-prix de la demande d'assurance. Le coût de la sélection contraire est élevé si les individus porteurs de la mutation modifient leur comportement et achètent plus d'assurance. L'effet est bien évidemment renforcé si les individus non porteurs réduisent leur couverture. En l'absence de données expérimentales, les changements de comportement sont difficiles à évaluer ;
• le type de risque couvert. L'assurance-décès est perçue comme particulièrement exposée au phénomène de sélection contraire. Alors que pour les autres formes d'assurance, le dédommagement ne peut pas être supérieur au montant évalué du sinistre (cas de l'assurance-dommage) ou à la dépense engagée (cas de l'assurance-santé traditionnelle), la quantité d'assurance-décès achetée n'est pas bornée. L'individu évalue librement la somme que les bénéficiaires désignés toucheront au moment de son décès (ou dont il bénéficiera lui-même si un événement de santé majeur survient). La prime d'assurance qu'il paie est fonction du montant assuré. Ceci explique pourquoi ce marché a fait l'objet d'une attention particulière par les actuaires. Les mêmes remarques valent aussi, voire sont renforcées, pour l'assurance-maladie redoutée.

À partir d'une simulation sur des données de mortalité anglaises, Macdonald (1997) montre que le coût de la sélection contraire reste modéré en matière d'assurance-vie. Le scénario retenu par l'auteur est le suivant. La population est hétérogène au regard de la mortalité (indice relatif de mortalité de 75 et 125 respectivement). En l'absence de test, 5 % des individus achètent une assurance-vie. La mutation génétique ne se retrouve que dans le groupe caractérisé par une surmortalité. La probabilité de réaliser le test varie de 5 % à 25 %. Le test est positif dans 20 % des cas. Les résultats de cette simulation sont présentés dans le tableau 11.II.

Le coût de la sélection contraire reste inférieur à 10 % dans la plupart des situations. Les estimations sont néanmoins plus pessimistes si la propension à réaliser le test est forte au sein de la population et les individus, se sachant porteurs de la mutation, peuvent accroître de manière significative la quantité d'assurance achetée.

« *Overall, the conclusions were that (1) in terms of general magnitude, additional costs arising from adverse selection were most likely to be 10% than 100% […] and (2) above-average sums assured was the most expensive aspect of adverse selection* » (p. 89 ; Macdonald, 1999). Une manière efficace de contrôler le

coût de la sélection contraire consiste donc à exiger la révélation du résultat du test au-delà d'un certain niveau de couverture (ces plafonds pourraient d'ailleurs varier avec l'âge de l'individu au moment de la signature du contrat). Selon l'auteur, les compagnies d'assurance peuvent supporter le surcoût dès lors qu'elles opèrent sur des marchés matures et de grande taille, en tenant compte de la diminution de la mortalité sur le long terme. La situation est cependant plus délicate pour les marchés de petite taille ou en émergence.

En ce qui concerne les mutations *BRCA1/2*, Subramanian et coll. (1999) et Lemaire et coll. (2000) montrent que le coût de la sélection contraire imputable au test est inférieur à 10 % lorsqu'on prend en compte l'histoire familiale. La mauvaise appréciation du risque à partir de l'histoire familiale a des conséquences bien plus désastreuses pour l'assurance. Et les auteurs concluent : « *Under our approach, the average adverse selection cost is expected to be way below ten percent. So, this cost is likely to be compensated by the overall long-term trend of decrease in mortality rates […] Therefore, we believe that adverse selection is a problem that insurers can control […] If compagnies fail to correctly identify the family history of the applicant, […] the adverse selection could become unbearable* » (p. 548-549).

Tableau 11.II : Estimation du coût de la sélection contraire en matière d'assurance-vie. Coût exprimé en pourcentage d'augmentation des primes

Comportement d'achat en réponse au résultat du test		Âge à la souscription					
		30 ans			40 ans		50 ans
		Durée du contrat			Durée du contrat		Durée du contrat
		10 ans	20 ans	30 ans	10 ans	20 ans	10 ans
Si probabilité basse de réaliser le test (5 %)							
Probabilité d'achat	Quantité	Pourcentages d'augmentation des primes					
x5 soit 25 %	x1	0,7	0,7	0,4	0,8	0,5	0,6
	x2	2,1	2,2	1,8	1,8	2,0	1,7
	x4	4,3	5,1	4,8	4,1	4,8	4,0
x20 soit 100 %	x1	1,4	1,0	0,6	1,3	0,9	1,2
	x2	3,6	2,8	2,2	3,3	2,6	3,1
	x4	7,1	6,4	5,5	6,9	6,2	6,7
Si probabilité haute de réaliser le test (25 %)							
Probabilité d'achat	Quantité	Pourcentages d'augmentation des primes					
x5 soit 25 %	x1	2,9	1,9	1,1	2,6	1,7	2,3
	x2	6,4	5,4	4,1	6,4	5,2	6,0
	x4	12,7	12,7	10,4	13,8	12,4	13,6
x20 soit 100 %	x1	2,5	2,5	1,3	4,3	2,3	4,3
	x2	6,7	6,7	4,7	10,2	6,5	9,9
	x4	15,1	15,1	11,4	21,7	14,9	21,4

Assurance et incitation à réaliser le test

Dans le modèle de Rothschild et Stiglitz (1976), la segmentation des individus vis-à-vis du risque est définie a priori. Les individus savent s'ils appartiennent à la classe des hauts risques ou à celle des bas risques. Supposons que les individus ne possèdent pas cette information. À quelles conditions vont-ils chercher à l'obtenir (par exemple en réalisant un test) ? Doherty et Thistle (1996) étudient cette question (voir aussi Hoy et Polborn, 2000 pour une application particulière au marché de l'assurance-décès). Ils montrent que la valeur de l'information dépend de son statut. L'information est privée si elle n'est pas connue de l'assureur ou si elle ne peut pas être utilisée par ce dernier pour définir les termes du contrat au regard du droit. À l'inverse, l'information est publique si elle peut être utilisée par l'assureur pour définir le niveau de la couverture ou le montant de la prime à payer. Si l'information est privée, la valeur de l'information est positive ou nulle. L'individu réalise le test car il peut éventuellement tirer avantage de la connaissance qu'il acquiert sur son patrimoine génétique. Le marché tend alors vers un équilibre séparant (Rothschild et Stiglitz, 1976). Garantir le caractère privé de l'information génétique amène l'individu à réaliser le test et limite de fait le « droit de ne pas savoir ». Si l'information est publique, l'information a une valeur négative. L'individu adverse au risque n'est pas incité à réaliser le test car ce faisant, il troque une situation certaine (une prime constante) pour une loterie d'espérance mathématique égale ou inférieure (la prime dépend du résultat du test). L'individu refuse de faire le test car il anticipe l'accroissement de prime si le résultat du test est défavorable. Pour inciter l'individu à réaliser le test, Tabarrok (1994) imagine de créer une assurance génétique. Cette assurance serait souscrite par l'individu avant de réaliser le test et prendrait en charge l'accroissement de prime en cas de résultat défavorable du test. Le dernier cas de figure analysé par Doherty et Thistle (1996) correspond à la situation où l'individu est libre de communiquer ou non à l'assureur le résultat du test (législation de type « *Consent Law* »). Dans cette configuration, les auteurs montrent que la valeur de l'information est positive. L'équilibre sur le marché est un équilibre séparant. Hoel et Iversen (2002) proposent une synthèse de cette littérature en considérant l'existence simultanée d'une assurance obligatoire et d'une assurance complémentaire facultative.

La discussion ci-dessus illustre les termes de l'arbitrage au niveau collectif entre deux objectifs difficilement conciliables. Le premier objectif est de permettre le fonctionnement efficient du marché de l'assurance. Dès lors, l'information génétique doit pouvoir être utilisée par les assureurs[31]. Le

31. Du point de vue normatif, encore faudrait-il justifier la segmentation de la population en classes de risque sur la base de tests génétiques. Dans quelle mesure les personnes porteuses d'une mutation peuvent-elles être considérées comme responsables de cet état ? En augmentant les primes d'assurance, espère-t-on modifier les comportements et réduire le risque ?

second objectif vise à inciter les individus à réaliser le test si le résultat permet une meilleure prise en charge thérapeutique. L'analyse de Doherty et Thistle montre que cet objectif ne peut être atteint que si l'information reste privée. C'est aussi au regard des termes de cet arbitrage que peuvent être évaluées les différentes modalités de régulation de l'accès à l'information produites par les tests génétiques. À titre illustratif, pour les États-Unis, Peterson et coll. (2002) estiment que 25 % des personnes refusent de réaliser le test pour *BRCA1/2* pour des raisons tenant au coût, à la confidentialité des données, à l'impact sur leur couverture assurantielle. L'enquête réalisée par Matloff et coll. (2000) auprès de conseillers génétiques fait apparaître que la majorité d'entre eux (68 %) ne se ferait pas rembourser les coûts liés à la réalisation du test génétique par leur compagnie d'assurance même si ces coûts sont pris en charge, par crainte de se signaler. Ossa et Towse (2004) proposent un canevas d'évaluation économique. Ils mettent en perspective le coût de la sélection contraire pour les assureurs, d'une part, et le coût pour le système de santé d'une sous-utilisation des tests génétiques permettant de dépister des maladies pour lesquelles il existe un traitement efficace, d'autre part. Les auteurs signalent d'ailleurs que l'existence d'un traitement efficace contribue à réduire le coût de la sélection contraire (au moins en matière d'assurance-décès) et qu'il est donc doublement important de promouvoir la diffusion des tests médicalement utiles, c'est-à-dire permettant d'améliorer la prise en charge thérapeutique du patient ou de prévenir la survenue de la maladie. Cette question semble particulièrement importante.

En conclusion, sauf pour certaines maladies monogéniques, les tests n'ont pas un pouvoir prédictif avéré ou une valeur informative forte. Cette situation est caractéristique des maladies complexes multifactorielles où les interactions entre prédispositions génétiques et environnement sont difficiles à appréhender. Il n'est pas évident que cette information soit d'une grande valeur pour les assureurs.

Eu égard à l'incertitude entachant les données médicales et épidémiologiques disponibles, les modèles développés par les actuaires restent fragiles et les résultats obtenus doivent être interprétés avec prudence.

Dans les situations étudiées dans la littérature, la mise en évidence d'une mutation génétique est susceptible d'induire une réévaluation significative des primes d'assurance, voire à une éviction du marché de l'individu porteur de cette mutation. Dans le même temps, compte tenu de la faible prévalence des mutations recherchées dans la population, le coût de la sélection contraire reste modéré et a priori supportable par les assureurs pour les marchés matures. La question se pose cependant de définir ce que l'on entend par information génétique. Par exemple, quel est le statut de l'histoire familiale ? L'interdiction d'intégrer les antécédents familiaux dans la définition du contrat (comme en Suède par exemple) peut s'avérer très coûteuse pour l'assureur.

Au regard de l'arbitrage entre efficience et équité, les éléments ci-dessus incitent à promouvoir des modes de régulation encadrant l'accès et l'utilisation par les assureurs à l'information génétique. Parmi les modes de régulation envisagés, on trouve :

• l'interdiction formelle d'utiliser le résultat d'un test existant ou de faire réaliser spécifiquement un test génétique pour la souscription et la tarification d'une police d'assurance (position de la plupart des états aux États-Unis). Le moratoire, prononcé par nombre de pays européens à ce jour (dont la France), consiste en une interdiction temporaire ;

• la possibilité pour l'assureur de connaître le résultat d'un test existant lorsque la quantité achetée d'assurance excède un certain plafond (cas du Royaume-Uni en matière d'assurance-décès au-delà de 500 000 £, le plafond s'établissant à 300 000 £ en matière d'assurance-maladie redoutée ou d'assurance-dépendance). Cette disposition permet de limiter le coût de la sélection contraire ;

• la possibilité pour l'assureur de disposer du résultat d'un test existant, assortie de l'interdiction d'utiliser cette information pour définir les termes du contrat. Cette disposition protège l'individu et permet à l'assureur de mieux estimer le risque auquel il fait face.

En prospective, la question est de savoir si des tests se rapportant à des mutations fréquentes à forte pénétrance deviendront disponibles (par exemple, des tests multigènes pour les pathologies complexes). L'introduction de ces tests serait en effet de nature à modifier radicalement les conclusions énoncées plus haut, ce qui réactiverait sans doute la question de l'ajustement des modes de régulation de l'accès de l'assureur à l'information.

Bibliographie

DOHERTY NA, THISTLE PD. Adverse selection with endogenous information in insurance market. *Journal of Public Economics* 1996, **63** : 83-102

EHRLICH I, BECKER GS. Market Insurance, Self-Insurance, and Self-Protection. *Journal of Political Economy* 1972, **80** : 623-648

GUTIERREZ C, MACDONALD AS. Adult polycystic kidney disease and critical illness insurance. *North American Actuarial Journal* 2003, **7** : 93-115

GUTIERREZ C, MACDONALD AS. Huntington's Disease. Critical Illness Insurance and Life Insurance. *Scandinavian Actuarial Journal* 2004, 279-311

HOEL M, IVERSEN T. Genetic testing when there is a mix of compulsory and voluntary health insurance. *Journal of Health Economics* 2002, **21** : 253-270

HOY M, ORSI F, EISINGER F, MOATTI JP. The Impact of Genetic Testing on Healthcare Insurance. *The Geneva Papers on Risk and Insurance* 2003, **28** : 203-221

HOY M, POLBORN M. The value of genetic information in the life insurance market. *Journal of Public Economics* 2000, **78** : 235-252

LEMAIRE J, SUBRAMANIAN K, ARMSTRONG K, ASCH DA. Pricing Term Insurance in the Presence of a Family History of Breast or Ovarian Cancer. *North American Actuarial Journal* 2000, **4** : 75-87

MACDONALD AS. How will improved forecasts of individual lifetimes affect underwriting. *Phiosophical Transactions of the Royal Society B* 1997, **352** : 1067-1075

MACDONALD AS. Modeling the impact of genetics on insurance. *North American Actuarial Journal* 1999, **3** : 83-105

MACDONALD AS. Genetics and health costs: some actuarial models. *Law, Probability and Risk* 2002, **1** : 97-118

MACDONALD AS, PRITCHARD D. A Mathematical Model of Alzheimer's Disease and the ApoE Gene. *Astin Bulletin* 2000, **30** : 69-110

MACDONALD AS, PRITCHARD D. Genetics, Alzheimer's disease, and Long-Term Care Insurance. *North American Actuarial Journal* 2001, **5** : 54-78

MACDONALD AS, WATERS HR, WEKWETE CT. The genetics of breast and ovarian cancer II: a model of critical illness insurance. *Scand Actuarial J* 2003, **1** : 28-50

MATLOFF ET, SHAPPELL H, BRIERLEY K, BERNHARDT BA, MCKINNON W, PESHKIN BN. What would you do? Specialists' perspectives on cancer genetic testing, prophylactic surgery, and insurance discrimination. *J Clin Oncol* 2000, **18** : 2484-2492

OSSA DF, TOWSE A. Genetic screening, health care and the insurance industry. *Eur J Health Economics* 2004, **5** : 116-121

PETERSON EA, MILLIRON KJ, LEWIS KE, GOOLD SD, MERAJVER SD. Health insurance and discrimination concerns and BRCA1/2 testing in a clinic population. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002, **11** : 79-87

POKORSKI RJ, OHLMER U. Use of Markov Model to Estimate Long-Term Insured Lives' Mortality Risk Associated With BRCA1 and BRCA2 Gene Mutations. *North American Actuarial Journal* 2000, **4** : 130-148

ROTHSCHILD M, STIGLITZ JE. Equilibrium in competitive insurance markets : An essay on the economics of imperfect information. *Quaterly Journal of Economics* 1976, **90** : 630-649

SANDBERG P. Genetic information and life insurance : a proposal for an ethical european policy. *Social Sciences end Medicine* 1995, **40** : 1549-1559

SMITH C. Huntington'schorea: a methematical model for life insurance. Swiss Re, Zurich, 1998

SUBRAMANIAN K, LEMAIRE J, HERSHEY JC, PAULY MV, ARMSTRONG K, ASCH DA. Estimating Adverse Selection Costs From genetic Testing For Breast and Ovarian Cancer: The Case of Life Insurance. *The Journal of Risk and Insurance* 1999, **66** : 531-550

TABARROK A. Genetic testing : an economic and contractarian analysis. *Journal of Health Economics* 1994, **13** : 75-91

WARREN V, BRETT P, MACDONALD AS, PLUMB RH, READ AP. Genetic tests and future need for long-term care in the UK: report of a Work Group of the Continuing Care Conference Genetic Tests and Long-term Care Study Group. Continuing Care Conference, London, 1999

WILSON C. A model of insurance markets with incomplete information. *Journal of Economic Theory* 1977, **16** : 167-207

12

Encadrement juridique de l'information génétique

La législation-cadre française en matière de bioéthique, adoptée en 1994 et révisée en 2004, marque le début de la régulation juridique des tests génétiques. Elle s'inscrit au sein d'une impulsion européenne au développement d'une normativité de cette sphère d'activité, qu'il s'agisse de clinique, de recherche ou de prévention médicale humaine. Cette normativité est inspirée par la philosophie européenne des Droits de l'Homme, élaborée au sortir de la 2e guerre mondiale et constitutive du socle politique, éthique et social de la construction européenne. Une autre normativité, plus libérale, s'est parallèlement développée dans la sphère du droit anglo-saxon et anglo-américain.

Depuis quelques années, une tendance à la convergence de ces deux pôles est observée dans des contextes socioéconomiques, politiques et culturels assez différents. Dans les deux cas, la position officielle récuse tout paternalisme étatique.

De ces mouvances et de ces influences réciproques, il résulte une « dynamique de conflits » : conflits de normes, conflits d'intérêts, conflits de valeurs… La difficulté majeure d'une régulation de l'usage de la génétique prédictive est analysée comme tenant à la grande variété des domaines concernés. Les champs de régulation les plus largement examinés par la littérature sont l'emploi, l'assurance-vie, la confidentialité, la propriété, les droits et les devoirs de chacun des membres de la sphère familiale par rapport aux autres (ascendants, descendants, collatéraux, conjoints). Sur la forme, une variété de solutions existe, depuis le référendum, le moratoire, jusqu'aux codes éthiques élaborés par des corps professionnels. Sur le fond, cette dynamique conduit à repenser certains concepts et à considérer que les anciennes approches sont désormais inadéquates pour encadrer et réguler l'application des tests génétiques. Mais des avis contradictoires se répandent au sein même des corps officiels ; tel est notamment le cas en Grande-Bretagne à propos du diagnostic de la démence d'Alzheimer par le génotypage de l'apolipoprotéine E[32].

32. Le consortium anglais sur la génétique de la maladie d'Alzheimer œuvrant au sein de l'Institut national a élaboré un code de bonnes pratiques qui entre directement en conflit avec les règles développées par l'Association des assureurs britanniques qui exige le résultat de tout test génétique pour la souscription de police d'assurance supérieure à 100 000 livres. Le moratoire demandé par la Commission consultative de génétique humaine en Grande-Bretagne a été rejeté (Galton et Donovan, 2000).

L'enjeu est que ce génotypage a été largement effectué dans le cadre du diagnostic des maladies liées aux lipides, que l'information figure dans les dossiers médicaux et qu'elle se révèle aujourd'hui un facteur prédictif de l'occurrence de la démence d'Alzheimer pour les centaines de personnes testées. Mais que faire de cette information ? Faut-il même en faire quelque chose ? C'est là la raison d'un appel à la régulation ou à la législation de nombreux auteurs (Galton et O'Donovan, 2000).

Quatre approches classiques des tests génétiques

L'approche des droits de l'homme associe des valeurs universelles comme la *privacy*, le principe de dignité, d'intégrité et de non-discrimination. Directement, elle tend à réguler les tests, le *screening* génétique et la thérapie génique (Australie : *Genetechnik law*, 1994 ; France : lois de bioéthique 1994-2004 ; Pays-Bas : *Population screening Act*, 1992 et 1996 ; Norvège : *Act relating to the application of biotechnology in medicine*, 1994). Indirectement, elle tend à réguler les tests génétiques en encadrant l'usage de l'information issue de ces tests, notamment dans le domaine de l'emploi et de l'assurance (Convention des droits de l'homme et de la biomédecine, 1997 ; Convention des Nations-Unies sur les droits de l'enfant : Australie, Belgique, France).

L'approche du statut spécifique de l'information génétique (*genetic privacy*) a été adoptée par certains pays, en référence à la Convention européenne sur les droits de l'homme et la biomédecine, qui contient des mesures spéciales sur les tests génétiques prédictifs[33]. Ainsi, l'*Act on Gene Technology* en Australie, la loi sur les contrats d'assurance en Belgique et les lois bioéthiques en France ont été adoptées. D'autres pays n'ont adopté aucun régime spécifique. L'information génétique est alors perçue comme toute autre information médicale qui ne justifie qu'exceptionnellement un régime de traitement différent. C'est le cas du *Medical Examination Act* aux Pays-Bas. Knoppers (1993) ne pense pas que l'information génétique doit être considérée différemment de toute autre information personnelle au risque de rendre cette protection spécifique inefficace à long terme.

L'approche procédurale, à la fois administrative et de régulation, incluant une forme d'assurance qualité et de contrôle des corps professionnels est adoptée en Allemagne, en Suède, et en Grande-Bretagne.

33. Les tests prédictifs de maladies génétiques ou qui servent à identifier un sujet porteur d'un gène responsable d'une maladie ou qui servent à détecter une prédisposition ou une susceptibilité à une maladie ne peuvent être réalisés que pour des raisons de santé ou de recherche scientifique médicale et sont soumis à un *councelling* approprié.

La 4e approche est celle de la liberté du marché où les bonnes pratiques sont censées être les seules bonnes protections contre les procès.

Deux types de législations existent ou coexistent selon les pays. Ainsi, en France, en Norvège et aux États-Unis prévaut l'approche selon laquelle une législation nouvelle et explicite sur la technologie génétique est nécessaire : la législation directe est alors souvent plus relative à la thérapie génique qu'au *screening*[34]. Elle est caractérisée par le pragmatisme, le court terme et est généralement révisable à intervalles fixés.

Par opposition, d'autres pays préfèrent développer une législation indirecte, consistant à imposer des conditions pour réduire l'usage de l'information génétique par les employeurs, les assureurs ou autres tiers. Cette technique est considérée comme plus souple et plus rapidement évolutive au regard de la vitesse des progrès techniques mais aussi de la vitesse d'évolution de la société, de ses mœurs, de ses croyances, de l'interdit et du permis, du choquant et du désirable, du normal et de l'anormal, des normes de santé (culturellement construites) et des normes de handicap (physique, mental, social…).

Il résulte, de la littérature étudiée, un consensus selon lequel les anciennes approches sont insuffisantes ; la loi doit désormais s'appuyer sur un solide débat public faisant intervenir toutes les parties. La loi moderne est appelée à jouer un rôle nouveau à l'ère des biotechnologies : renforcer et rendre plus cohérent l'ensemble des protections de l'homme citoyen, telles que l'autonomie, l'intégrité corporelle, l'intégrité de l'information.

En France, c'est le contexte hospitalier de l'analyse portant sur les maladies génétiques qui est encadré, de manière spécifique. En conséquence, le marché des tests génétiques dits de susceptibilité paraît s'inscrire dans un flou juridique (Figaro, 16 juin 2004).

Les auto-tests et les *screening* de masse relevant des politiques de santé publique ont surtout nourri la littérature étrangère. L'objectif le plus largement partagé paraît être de protéger l'individu contre les initiatives illégitimes de *screening*, compte tenu de l'histoire[35] et des atteintes potentiellement fortes,

34. Le *screening* est en partie entré dans les mœurs. Pour un historique aux États-Unis : voir PHILIP REILLY, Gènes et loi, *Medical Dimensions*, mars 1975. On découvre aujourd'hui l'ampleur des discriminations qu'il a engendrées dans la société américaine et la façon dont la loi a été utilisée pour influencer les choix de procréation des Noirs Américains.

35. Dans la première moitié du XXe siècle, les institutions étatiques ont introduit des mesures obligatoires pour connaître le « stock héréditaire » de leur société : en 1914, 27 états des États-Unis ont voté des lois de stérilisation (sans toujours les faire entrer en vigueur…) pour empêcher certains groupes de personnes d'avoir des enfants (malades mentaux, épileptiques). Certains états ont alors étendu l'application de ces lois aux criminels et aux « pervers moraux » (dénomination alors appliquée aux personnes homosexuelles notamment). Le Danemark, la Suisse, l'Allemagne, la Norvège et la Suède (jusqu'en 1976) ont fait de même (Galton et Donovan, 2000). Certains états firent du refus de se soumettre au *screening* obligatoire un délit susceptible d'emprisonnement. La Virginie imposa le *screening* de prisonniers de certaines races.

incontrôlables et exponentielles que porte aux libertés individuelles, l'association de l'information génétique d'une part et des capacités de transmission, de stockage et de recoupement d'informations extrêmement rapides et puissantes, d'autre part. Les implications se situent tant au niveau de la vie personnelle, qu'à celui de l'accès à l'emploi, voire en amont, au choix de carrière ou à celui de l'assurance. À cet égard les législations, lorsqu'elles existent, sont articulées autour de l'interdiction d'opérer des discriminations sur le fondement de la santé ou plus spécifiquement sur le fondement des caractéristiques génétiques individuelles. Mais ce principe n'est jamais absolu. La lutte contre les discriminations apparaît en Europe comme le résultat d'une combinaison de la reconnaissance de l'individualité génétique à respecter et la reconnaissance de l'accessibilité et de l'utilisation de l'information génétique par les tiers économiques et étatiques.

Encadrement juridique français des tests génétiques

La législation d'un pays peut être appréhendée comme une sorte de langage, un signe de l'état des pensées et des modes de fonctionnement d'une société à un moment donné. L'évolution récente et riche de ces dernières années, en France notamment, montre la force de cette dynamique des courants de pensée et de déplacement rapide des enjeux liés à la génétique humaine et son contexte d'application. Il existe plusieurs textes concourant à l'encadrement des tests génétiques en France (tableau 12.I).

Tableau 12.I : Lois et décrets encadrant les tests génétiques en France

Loi bioéthique n° 94-653 du 29 juillet 1994 relative au respect du corps humain (JO 30 juillet 1994, p. 11056)
Décret n° 2000-570 du 23 juin 2000 fixant les conditions de prescription et de réalisation des examens des caractéristiques génétiques d'une personne
Loi Kouchner n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé (JO 5 mars 2002, p. 4118)
Loi n° 2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique (JO du 7 août 2004, p. 14040 texte 1)*
Loi n° 2004-801 du 6 août 2004 relative à la protection des personnes physiques à l'égard des traitements de données à caractère personnel et modifiant la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés
Loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique
Loi n° 2004-810 du 13 août 2004 relative à l'assurance maladie
Loi n° 2005-102 du 11 février 2005 sur l'égalité des droits et des chances, la participation et la citoyenneté des personnes handicapées (volet prévention ; principe de compensation des conséquences ; discrimination)

* Conseil Constitutionnel DC n° 2004-498 du 29 juillet 2004 ; Conforme à l'avis du Comité consultatif national d'éthique (CCNE) : Avis n°76 du 24 avril 2003

Encadrement et contexte juridique français de la réalisation des tests génétiques et du traitement de l'information génétique

Les lois de juillet 1994 encadrent la recherche et protègent les droits des personnes[36] : pas de droit patrimonial sur le corps (art. 3), pas de brevet sur le corps (art. 7). La loi n° 94-653 de juillet 1994 relative au respect du corps humain est intervenue quatre ans après la loi n° 90-602 du 12 juillet 1990 relative à la protection des personnes contre les discriminations en raison de leur état de santé ou de leur handicap, dans un contexte de discrimination et de stigmatisation sociale et professionnelle croissante vis-à-vis des personnes atteintes ou porteuses du virus VIH.

Les lois de 1994 reconnaissent alors « l'étude génétique des caractéristiques d'une personne », et donc la prédiction de la maladie comme une activité médicale à deux conditions cumulatives[37] :

- qu'elle poursuive une finalité médicale ou de recherche scientifique ;
- que la personne testée y consente préalablement (loi n° 94-653 du 24 juillet 1994, Titre III art. 5 : art. 16-10 du code civil).

La loi n°94-654 de juillet 1994 relative au don et à l'utilisation des éléments et produits du corps humain, à l'assistance médicale à la procréation et au diagnostic prénatal réserve le diagnostic anténatal aux affections « d'une particulière gravité » (art. 12) entendues comme incurables au moment du diagnostic ; mais en réalité, on tend toujours à diagnostiquer toutes les affections fœtales (recherche d'informations), à traiter le plus possible en anténatal (traiter ou prévenir si possible) et à développer le suivi de l'individu après la naissance (thérapeutique et prévention)[38]. Le législateur ne listant pas ces affections, ce sont les Centres pluridisciplinaires anténatals qui décident au cas par cas sur les demandes d'interruption volontaire de grossesse.

Le diagnostic prénatal existe depuis 30 ans mais connaît actuellement un essor fulgurant (Le Monde, 22 nov. 2003). L'offre est quasi systématique en France. On dénombre une moyenne de 4,3 échographies par grossesse ; 3 femmes sur 4 subissent un dépistage de trisomie 21 et 11 % des femmes subissent une amniocentèse, ce qui est élevé au regard des risques non négligeables de fausse

36. Il s'agissait ainsi notamment d'interdire la recherche sur l'embryon. Deux régimes furent instaurés selon que la recherche apportait ou non un bénéfice direct à la personne s'y soumettant (abrogé en 2004).

37. (Loi n° 94-653 du 29 juillet 1994 ; anc. art. L. 145-15 C. santé pub.) Le terme médical étant très large, la loi n° 94-116 du 4 février 1995 prévoit qu'un décret en Conseil d'État fixerait les modalités de réalisation de ces tests prédictifs « dans l'intérêt des patients » ; l'objectif était de fermer la rédaction de l'article L. 145-1 du code de santé publique pour référer la médecine prédictive à la seule sphère des soins (et donc l'exclure de celle de la médecine du travail et d'assurance). Voir décret du 23 juin 2000.

38. PUECH F. Médecine prédictive et rôle des tests génétiques. Colloque européen d'éthique, Université Catholique de Lille, 2004

couche. Il est urgent de mettre en place un consensus sur ce qu'il faut chercher et quels sont les documents d'information à remettre aux femmes.

Le décret n° 2000-570 du 23 juin 2000 fixe les conditions de prescription et de réalisation des examens des caractéristiques génétiques d'une personne[39]. Ce texte ne vise qu'à encadrer la réalisation du test génétique dans le cadre médical : test de diagnostic ou test prédictif d'une maladie à développement tardif. Il implique les points suivants. Le test ne s'adresse qu'aux personnes exprimant déjà la maladie (symptômes) ou ayant un ascendant déjà atteint de la caractéristique examinée (antécédents) (art. R 145-15-5 C. santé pub.[40]). Le test est réalisé dans le cadre d'une demande individuelle, ce qui exclut le *screening* de masse. Une information préalable au consentement libre et éclairé du proposant doit être communiquée par écrit et avant la réalisation du test. Les titulaires de l'autorité parentale à l'occasion de l'étude de l'ADN chez un enfant doivent donner leur consentement. Il y a nécessité d'établissements autorisés et de praticiens agréés (par l'Agence de la biomédecine) ; pour assurer le contrôle qualité, un cadre pluridisciplinaire (généticien, psychologue, neurologue…) s'impose. Les résultats sont communiqués par le médecin prescripteur dans le cadre d'une consultation médicale individuelle sous une forme claire et appropriée : le conseil génétique. La personne a le droit de ne pas connaître le résultat. Les résultats sont conservés pendant 30 ans.

Un nouveau projet de décret relatif aux examens des caractéristiques génétiques à des fins médicales était attendu en 2006 ou 2007.

La loi dite Kouchner n° 2002-303 du 4 mars 2002 sur le droit des malades et la qualité du système de santé (JO n° 54 du 5 mars 2002, p. 411) définit les points suivants :

- incrimine spécifiquement l'interdiction des discriminations fondées sur les caractéristiques génétiques (mod. code civil, code du travail et code pénal). En cela, la loi reconnaît que les caractéristiques génétiques et l'état de santé ne sont pas nécessairement corrélés ;
- interdit à l'assureur de tenir compte ou de demander un test génétique dans le cadre de la souscription d'une assurance contre le risque invalidité d'une part et contre le risque décès d'autre part (art. L. 1141-1 C. santé pub.) ;
- renforce le droit des « usagers du système de santé » (information, consentement libre et éclairé, accès direct au dossier médical…).

Cette loi promeut le consentement à l'acte de soin comme à l'acte de prévention, donc reconnaît le droit de les refuser (renforcée par la loi n° 2005-370 du 22 avril 2005 relative aux droits des malades et à la fin de vie qui reconnaît le droit de mourir au nom du respect de la dignité humaine). Elle promeut

39. Conforme à l'avis n° 46 du 30 octobre 1995 concernant le dépistage génétique.

40. C. santé pub. : Code de la santé publique

l'autonomie de l'usager du système de santé dans son association au choix des thérapeutiques qui lui sont proposées.

Cette loi exprime un changement d'optique du législateur : expression de la « dynamique des conflits », « dynamique des droits et des devoirs ». Elle tente de lever deux freins au développement de la médecine prédictive : le refus de breveter les découvertes scientifiques sur le génome et la protection de la vie privée des individus par le secret médical (principe de confidentialité).

La loi bioéthique n° 2004-800 du 6 août 2004[41] a été considérée par la doctrine comme opérant une ouverture « révolutionnaire » : « l'érosion de la protection des droits et des libertés corporels individuels et accroissement de l'accès aux éléments biologiques au profit de la liberté de la recherche scientifique et des considérations de solidarité » (tableau 12.II).

Tableau 12.II : Principaux objectifs de la loi bioéthique n° 2004-800 du 6 août 2004

Réaffirmer la non-commercialisation du corps humain
Interdire de fabriquer un embryon par clonage, que sa finalité soit thérapeutique ou reproductive (deux régimes de sanctions différents)
Promouvoir le don d'organes et de tissus biologiques

Par ailleurs, l'article 16-3 du code civil relatif à l'intégrité corporelle a été reformulé : « Il ne peut être porté atteinte à l'intégrité du corps humain qu'en cas de nécessité médicale pour la personne ou à titre exceptionnel dans l'intérêt thérapeutique d'autrui. »

Selon l'article L. 1231-1 A du Code de la santé publique : « Le prélèvement et la greffe d'organes constituent une priorité nationale ». Il a pour objectif de :
- faciliter la recherche ;
- encadrer les collections d'échantillons biologiques et les recherches qui y sont menées pour simplifier les recherches sur le sang humain ;
- autoriser la congélation d'embryons (120 000 embryons humains sont congelés en France dans 95 centres de procréation médicalement assistée) ;
- autoriser l'expérimentation sur l'embryon humain à titre dérogatoire si elle est susceptible d'apporter des progrès thérapeutiques majeurs ;
- autoriser l'importation des lignées de cellules souches embryonnaires.

Outre ces principaux objectifs, l'encadrement juridique préexistant s'applique désormais à « l'examen des caractéristiques génétiques » et s'étend donc à tout test même non génétique parvenant au même résultat (mod. art. 16-10

41. Conforme à l'avis du CCNE : Avis n° 76 du 24 avril 2003

code civil). S'agissant d'examen des caractéristiques génétiques, le patient n'a pas d'accès direct aux résultats obligatoirement rendus par le médecin prescripteur, ce qui déroge aux articles L. 1111-2 et 1111-7 du Code de la santé publique. Les conditions du diagnostic prénatal s'élargissent. Sont autorisés le diagnostic et le tri préimplantatoire d'une part, « lorsqu'a été préalablement et précisément identifiée, chez l'un des parents ou l'un des ascendants immédiats, une maladie gravement invalidante, à révélation tardive et mettant prématurément en jeu le pronostic vital » (art. L. 2131-4 mod.). D'autre part, et à titre expérimental, le diagnostic et le tri préimplantatoire sont également autorisés si le couple a donné naissance à un enfant atteint d'une maladie génétique entraînant la mort dès les premières années de la vie et reconnue incurable au moment du diagnostic et que le pronostic vital de cet enfant peut être amélioré de façon décisive, par l'application sur celui-ci d'une thérapeutique ne portant pas atteinte à l'intégrité de l'enfant né du transfert de l'embryon *in utero*. Il s'agit d'embryons susceptibles de fournir des cellules pour une sœur ou un frère malade – enfant de la fratrie dont le pronostic vital est en jeu et nécessitant une greffe de cellules immunologiquement compatibles – (bébé médicament).

L'évolution des textes fait apparaître une distinction entre les tests génétiques qualifiés de données personnelles et les tests génétiques qualifiés de données de santé (données identifiantes).

La loi n° 2004-801 du 6 août 2004 relative à la protection des personnes physiques à l'égard des traitements de données à caractère personnel et modifiant la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés répond aux objectifs suivants :

- préparer la mise en place de la réforme de l'assurance maladie et de la carte vitale 2 ;
- apporter une définition des données à caractère personnel, du traitement et du fichier de données à caractère personnel ;
- interdire la collecte et le traitement des données nominatives de santé considérées comme des « données sensibles » (Convention 108 du 28 janvier 1981 art. 6 et directive 95/46/CE du 24 oct 1995 art. 8). Des exceptions (art. 8-II) sont possibles pour certaines finalités (médecine préventive, diagnostics médicaux, gestion de services de santé, recherche dans le domaine de la santé…). La médecine prédictive requiert la constitution de fichiers médicaux qui prendront une ampleur collective. La Cnil ne pourrait d'ailleurs pas interrompre de tels traitements informatisés ou en verrouiller certaines données au motif qu'ils violent les droits et libertés (art. 45-II) ;
- affirmer le principe d'anonymisation des données sensibles (art. 8-III) sauf dans l'intérêt public ou, sous réserve de l'autorisation de la Cnil, compte tenu de leur finalité (art. 8-IV) : médecine préventive, diagnostics, soin et principe de codage des informations nominatives à caractère médical (loi du 1er juillet 1994) sauf pour motif de recherche, notamment en coopération. La loi de 2004 impose désormais que la demande de déroger au principe du

codage soit d'abord justifiée scientifiquement et techniquement, et ensuite limitée dans le temps ;
• exiger l'autorisation de la CNIL pour le traitement portant sur les données génétiques et sur les données biométriques identifiantes ainsi que pour l'interconnexion de fichiers à finalités différentes (art. 25-I,II,III), à l'exception de ceux mis en œuvre par les médecins et biologistes aux fins de médecine préventive, diagnostics, soins et à l'exception de ceux mis en œuvre pour le compte de l'État (régime d'autorisation par décret en Conseil d'État ou arrêté ministériel) ;
• assurer l'information de la personne fichée notamment sur la finalité du traitement informatique, et les destinataires des informations. En cas de réutilisation à des fins scientifiques de données personnelles déjà collectées, l'information de la personne n'est plus due (art. 32-III al. 2) ;
• permettre le droit d'opposition de figurer nominativement dans un fichier à visée de recherche et susceptible d'être transmis vers d'autres états (art. 40-4 al. 1er ; art. 61 ; art. 69). Ce droit n'existe pas au profit des personnes condamnées ou mises en cause concernant le fichier national informatisé des empreintes génétiques ;
• assurer le droit de rectification des données (ancien et non modifié).

La loi de santé publique du 9 août 2004 reconnaît la profession de conseiller en génétique et met l'accent sur la prévention et la protection de la santé (5 plans nationaux de santé pouvant comporter des dépistages spécifiques). Elle renforce les pouvoirs de l'État, y compris sur les individus[42], à des fins de santé publique, qui pourra prendre « toute mesure proportionnée aux risques encourus et proportionnée aux circonstances de temps et de lieu (art. L. 3110-1 et 3110-2 C. santé pub.). Elle favorise et organise la circulation des informations de santé à des fins de recherche (mod. art. L. 1121-15 s C. santé pub.), d'évaluation des pratiques, de santé publique et d'épidémiologie (art. L. 1411-8 3 s et L. 3113-1 C. santé pub.). Elle ouvre l'accès aux données de l'assurance maladie (SNIIRAM) en matière de recherche (mod. art. L. 161-29 C. santé pub.) et d'évaluation de la politique de santé publique (mod. art. L. 161-28-1 C. santé pub.). Elle prévoit la transmission des données personnelles et de santé des jeunes enfants au ministère de la Santé (mod. art. L. 2132-3 C. santé pub.) et des volets médicaux des certificats de décès à l'Inserm (mod. Art. L. 2223-42 C. santé pub.) ainsi que la transmission par les services de santé au travail ou les médecins du travail des données personnelles de santé des salariés à l'Institut de veille sanitaire (InVS) (mod. art. L. 1413-4 C. santé pub.). Elle complète la loi bioéthique de 2004 en matière de recherche.

La loi n° 2004-810 du 13 août 2004 relative à l'assurance maladie crée la Haute autorité de santé (HAS) comme un instrument d'élaboration d'une politique de santé publique, de recherche du bon usage des soins et d'évaluation

42. Le Procureur de la République sera alors informé immédiatement.

des actes pour ajuster les remboursements à partir de critères scientifiques et non économiques. Elle crée la fusion de l'ancienne Anaes (Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé) avec la commission de transparence et d'évaluation des produits et des prestations de santé. Cette structure, unique en Europe, comble deux lacunes : la coordination et l'évaluation de l'utilité des produits d'une part, et des actes médicaux d'autre part.

De plus, cette loi du 13 août 2004 met en place le principe du médecin traitant destiné à orienter le patient au sein d'un réseau de soins, du dossier médical partagé et du dossier médical personnel informatisé, avec la carte vitale 2 comportant un volet spécial pour la prévention (art. L. 61-36-1 C. séc. soc[43]). Le refus du patient d'y laisser accéder le médecin en vue de le consulter et de le compléter minorera le remboursement de l'acte. L'accès au dossier médical est refusé à l'assureur santé, au médecin du travail ainsi qu'à l'occasion de la conclusion ou de l'exécution de tout autre contrat exigeant l'évaluation de l'état de santé (art. L. 161-36-3 C. séc. soc.). Enfin, une dérogation au secret médical au profit de la famille en cas de diagnostic ou pronostic grave est prévue sauf en cas d'opposition du patient concerné.

La loi n° 2005-102 du 11 février 2005 sur l'égalité des droits et des chances, la participation et la citoyenneté des personnes handicapées marque la volonté d'intégrer les personnes handicapées dans la vie sociale. Elle affirme une obligation nationale de solidarité (principe de compensation du handicap) différente du droit à réparation du préjudice d'être handicapé. Néanmoins, elle ne va pas au bout de sa logique et présente une position ambiguë en termes de discriminations : « les différences de traitements fondées sur l'inaptitude (…) ne constituent pas une discrimination lorsqu'elles sont objectives, nécessaires et appropriées » (nouvel art. L. 122-45-4 du Code du travail). Cette terminologie juridique d'inspiration anglo-saxonne réalise peut-être un cheminement vers la reconnaissance de l'*undue hardship* (préjudice abusif) : à ce titre, si le principe de non-discrimination fait peser sur l'employeur un coût injustifié, la différence de traitement devient permise parce que considérée comme « raisonnablement nécessaire ». Les discriminations réalisées sur le fondement des caractéristiques génétiques individuelles seraient alors évidemment concernées au même titre que celles réalisées sur le handicap.

Les rapports et recommandations internationaux soulignent la nécessité d'assurer le complet respect de l'autonomie des personnes à participer ou ne pas participer aux programmes de *screening*, tant dans le cadre clinique que dans le cadre de la recherche. Par conséquent, doivent être distingués le consentement au *screening* d'une part, et le consentement aux diagnostics et traitements qui pourraient s'en suivre d'autre part (Gevers, 1998). Skrabanek (1990, 1992 et 1995) souligne le paradoxe qu'il y a à encadrer strictement la recherche sur l'homme alors qu'aucune protection n'est accordée aux personnes

43. C. séc. Soc. : Code de la sécurité sociale

se prêtant à des interventions souvent douteuses de médecine préventive ou de promotion de la santé. En ce sens, la médecine préventive, y compris le *screening* de population, devrait être encadrée aussi strictement que la recherche (Gevers, 1998). Cela s'oppose cependant au récent assouplissement des règles encadrant la recherche en France réalisé par la loi du 6 août 2004.

En résumé, les lois en matière d'encadrement des tests génétiques n'ont qu'une efficacité relative. Les scientifiques sont peu enclins à pointer les risques de leur propre discipline mais sont prompts à relever les dérives de leurs collègues. François Olivennes (Le Monde, 2 sept 2004 p. 21) signale que « Des millions de prélèvements circulent déjà à l'étranger pour disposer de diagnostics nouveaux, qui, bien sûr, seront brevetés, et donc rémunérateurs (…) Les techniques génétiques peuvent facilement être offertes en dehors de tout cadre médical. » C'est déjà le cas aux États-Unis où l'on peut se faire tester pour certains facteurs prédisposant au cancer, sans prescription médicale. L'impossibilité de mettre en place un ordre éthique mondial permet la « délocalisation » des techniques interdites dans un pays donné. Les dérives sont nombreuses car les pratiques sont plus accessibles et touchent une plus grande partie de la population. La motivation mercantile de certaines équipes est déjà une réalité.

Tests et données génétiques : caractère identifiant des données

Le tableau 12.III résume la distinction opérée par la loi du 6 août 2004 entre les « caractéristiques génétiques en général » et les « empreintes génétiques ».

On assiste à un essor des banques de données génétiques identifiantes dans deux domaines : le droit de la famille (cadre civil) et la recherche de filiation. On dispose de tests simples et fiables, donc très utilisés en Europe. Dans certains pays (Autriche, Allemagne, Suisse, Suède), le père présumé a l'obligation de se prêter à des tests scientifiques dans la mesure où la vérité doit être rapportée avec ou sans le consentement des intéressés (droit de l'enfant à connaître ses origines conformément à l'article 7 de la Convention internationale des droits de l'enfant). En Grande-Bretagne, les tribunaux peuvent recourir à l'expertise scientifique mais le père présumé conserve le droit de consentir ou de refuser ; le juge peut alors tirer les conséquences et assimiler ce refus à un aveu (le droit au refus se trouve donc privé de substance et donc de portée réelle). La France et la Belgique sont des pays de tradition civiliste qui intègrent l'expertise biologique de manière un peu plus circonstanciée. Ainsi, en France, la possession d'état d'une filiation (fondée sur la réalité sociologique et affective) reste valorisée par rapport aux résultats de l'analyse sanguine. Pour la contestation des autres fondements de filiation, la Cour de cassation juge néanmoins que « le recours à l'expertise biologique est de droit, sauf motif légitime de s'y opposer » (action irrecevable, impossibilité d'exécuter l'analyse, inutilité de l'analyse pour la solution du litige ou intention abusive de la partie demanderesse). En outre, la portée du refus

d'une des parties de se soumettre à l'expertise biologique varie selon les cas et au regard de l'examen de l'ensemble des autres éléments soumis au juge (Galloux et Gaumont-Prat, 2006 ; Granet-Lambrechts, 2006).

Tableau 12.III : Loi n° 2004-800 du 6 août 2004

Données génétiques personnelles	
Données personnelles Protection relative à l'intérêt des tiers	Données de santé Protection théorique maximale bornée par l'ordre public seul
Données faisant partie de la sphère d'intimité, à caractère personnel protégées par le droit au respect de la vie privée (art. 9 CC) (*Privacy*)	Données couvertes par le secret médical Respect du corps humain et de son intégrité physique (Ordre public)
Caractéristiques génétiques : combinaisons des intérêts personnels de la personne et de celui des tiers, au titre de la solidarité sociale : le débat contemporain se développe progressivement sur l'intérêt du tiers qui pourrait l'emporter sur l'intérêt de la personne elle-même.	Empreintes génétiques : moyen d'identification des personnes, encadrement juridique spécifique civil et pénal
Prise en compte de l'intérêt de la personne	**Empreinte génétique**
- Renforce la garantie des personnes (art. 4) : l'expression « étude ou examen génétique des caractéristiques » (ne permettait pas de garantir la protection de la personne dont le sang ou tout autre tissu (biopsie) serait utilisé abusivement à des fins non génétiques) ou « médecine prédictive » (notion trop étroite n'autorisait pas le diagnostic d'une maladie déjà déclarée) devient « examen des caractéristiques génétiques » (art. 16-10 CC, CP CSP). Tout examen à caractère génétique est donc désormais encadré.	En matière civile - Au titre de la preuve judiciaire (art. 16-11 al. 2 CC) : l'identification d'une personne par ses empreintes génétiques est autorisée par la loi à titre de preuve judiciaire. Consentement préalable et exprès de la personne obligatoire : s'il ne peut être tiré grief de refuser cette mesure légale, les juges peuvent tirer toutes les conséquences de ce refus (CA Agen 25 mars 2004). (art. 16-11 al. 2 CC) : toute identification *post-mortem* par empreintes génétiques en matière civile, sauf accord exprès manifesté de son vivant par la personne décédée. Renforcement de la prise en compte de la volonté de la personne. - Au titre des fins médicales ou de la recherche scientifique (Loi 2004 art. 5) : renforcement du consentement. Recueil du consentement exprès, écrit et préalable à la réalisation de l'identification, révocable sans forme et à tout moment, éclairé sur sa finalité (art. L. 1131-3 CSP) : agrément des personnes habilitées à procéder à des identifications.
- Consentement préalable obligatoire	
- Finalités exclusivement médicale ou scientifique, sanctions pénales (1 an d'emprisonnement ; 15 000 euros d'amende)	
- Organise le régime juridique des collections d'échantillons biologiques humains et des recherches génétiques mises en œuvre à partir de ces collections (art. 6). But : concilier les droits des personnes prélevées et le travail des chercheurs dans un secteur jugé prometteur.	
- Protection renforcée à l'égard des risques de discrimination liés à la réalisation des tests portant sur les caractéristiques génétiques (Unesco et Europe)	En matière pénale Fichage des personnes définitivement condamnées au fichier national automatisé des empreintes génétiques. Concerne l'ensemble des personnes condamnées pour infractions sexuelles, crime, trafic, atteintes aux personnes et aux biens. Le refus de se soumettre à ce prélèvement est passible de sanctions pénales (loi du 15 nov 2001 ; Cass crim 22 juin 2004).
Prise en compte de l'intérêt des tiers :	
Art. L. 1131-1 al. 3, 4, 5 CSP : intérêt de la famille et traite l'information génétique familiale. Information directe ou procédure d'information médicale à caractère familial (L. 1131-1 CSP)	

CC : code civil ; CP : code pénal ; CSP : Code de la santé publique ; CA : cours d'appel

Concernant le domaine policier (cadre pénal), les tests ont eu une fiabilité relative au départ et se sont développés plus progressivement. Avec l'apparition des procédures de contrôle de la qualité des échantillons et l'apparition des banques d'ADN, l'utilisation de l'empreinte génétique dans le domaine du droit pénal a connu un essor fulgurant.

Il faut noter une préoccupante dérive sécuritaire présentée comme légitimant le fichage de données individuelles identifiantes. L'ordre public étant une notion amorphe, donc facilement extensible, il faut craindre son amplification au détriment des droits et libertés individuelles des citoyens. En ce sens, le Conseil Constitutionnel défend la primauté de l'intérêt général et de la protection sanitaire de la population sur la liberté individuelle (vie privée, secret médical, consentement).

Dispositifs particuliers existant dans certains pays d'Europe ou d'Amérique du Nord

Les principes communs des dispositifs sont les suivants (Unesco, 1997, 2003 et 2005 ; DUDH sur le génome humain et les droits de l'homme ; OCDE, 2001) :
- confidentialité de l'information génétique ;
- liberté et respect de la dignité humaine ;
- égalité génétique : lutte contre les discriminations[44] et la stigmatisation ;
- protection de la vie privée ;
- promotion et protection de la santé et de la recherche ;
- débat démocratique et participation du public.

La mise en œuvre de ces mêmes principes partagés diffère du fait d'autres paramètres divergents. Ainsi, la littérature rapporte qu'aux États-Unis, les états ne requièrent pas le consentement informé des parents avant le *screening* sur les nouveaux-nés tel que chacun l'a déterminé au niveau fédéral. La dévalorisation de la culture du secret implique probablement que les parents n'ont aucune raison de s'y opposer. Cette pratique est cependant contraire aux recommandations de la *Task Force* (Guttmacher et Collins, 2003).

La littérature extérieure à l'Union européenne a tendance à estimer que développer des législations sur la thérapie génique et le *screening* est actuellement non seulement suffisant mais encore peut-être présomptueux au motif que la génétique est encore balbutiante et que les solutions apportées

44. DUDH : Déclaration universelle des droits de l'homme (art. 4) ; Convention des droits civils et politiques (art. 2 et 26) ; ICESCR (art. 2§2) ; Convention européenne des droits de l'homme (art. 4) ; Charte sociale révisée (art. E) ; ACHPR (art. 2, 18§3, 28) ; ACHR Charte américaine des droits de l'homme (art. 1§1 : interdit les discriminations fondées sur les traits génétiques) ; Protocole des droits économiques inter américains (art. 3) ; Convention de biomédecine (art. 11 : interdit les discriminations fondées sur l'héritage génétique).

aujourd'hui seront probablement fausses demain (Capron, 1990). En ce sens, ce courant de pensée très optimiste et libéral juge la législation européenne très disproportionnée par rapport aux problèmes actuels. Ainsi le gouverneur de Californie, par exemple, estime qu'il vaudrait mieux mettre en place un système de reconnaissance d'équivalence entre les différences génétiques (la variation génétique étant normale) plutôt qu'interdire les discriminations et développer en même temps un droit plus large à l'autodétermination informationnelle vis-à-vis des tiers et de la famille (Knoppers, 1993).

Dispositifs en Europe

Selon le rapport établi au nom de la Commission européenne : « La protection de la vie privée des travailleurs est souvent plus forte en Europe qu'en Amérique du Nord. Elle vise à éviter une immixtion injustifiée de l'employeur dans la vie privée de son employé et à éviter les discriminations fondées sur la santé » (Le Bris, 2001). Dans le même temps, le dépistage génétique apparaît comme une priorité politique européenne actuelle : il existe un guide politique pour les universitaires sur les incidences de ces tests, et qui fait des recommandations sur la méthodologie. L'Allemagne paraît le pays européen craignant le plus les dérives de la génétique (pour des raisons historiques notamment) et joue un rôle modérateur au sein de l'Union européenne. La Commission européenne à la recherche redoute un rejet des progrès scientifiques et donc des actions de prévention par ricochet (Le Monde, 3 avril 2004).

Selon le rapport d'experts européens « Biologie moderne et vision de l'humanité » (2004) : « Il faut trouver un équilibre entre le développement de la science et son acceptabilité sociale car les évolutions des 50 dernières années ont modifié la perception de la recherche dans l'opinion publique. Le commissaire européen à la recherche (Philippe Busquin) redoute les conséquences de certaines recherches notamment sur la biologie de la conscience et sur les nanotechnologies qui proposent de réaliser le mariage entre le vivant et l'inerte ».

Le sommet de Lisbonne sur la recherche européenne en 2000 prévoyait pour 2002 un plan d'action pour renforcer et harmoniser les relations entre science et société. L'objectif est fixé pour 2010 : l'Union européenne doit disposer pour cette date d'une économie basée sur les connaissances les plus dynamiques et les plus compétitives du monde pour construire un espace européen de la recherche.

Dispositifs en Suisse

Si la Suisse n'a pas véritablement organisé un dispositif particulier concernant les tests génétiques, elle est le premier pays au monde à avoir adopté

une loi fédérale sur l'analyse génétique humaine (LAGH) le 8 octobre 2004 dont l'entrée en vigueur est prévue pour début 2007. Le champ d'application de la LAGH recouvre d'une part les conditions de réalisation des analyses génétiques dans les domaines de la médecine, du travail, de l'assurance et de la responsabilité civile, et d'autre part celles de la réalisation des profils d'ADN hors du contexte pénal. La LAGH tend essentiellement à protéger la dignité et la personnalité des individus (elle ancre le « droit de ne pas savoir »), à prévenir les abus (seule une fin médicale préventive ou thérapeutique peut justifier le recours à ce type d'analyse et l'utilisation des données obtenues) et à garantir la qualité des analyses génétiques ainsi que de l'interprétation de leurs résultats.

Les analyses génétiques réalisées dans le cadre de la recherche seront régies, pour leur part, par la loi fédérale relative à la recherche sur les cellules souches embryonnaires du 19 décembre 2003 et par la future loi relative à la recherche sur l'être humain qui ne sera pas débattue avant 2008.

Dispositifs en Belgique

La Belgique a préféré se saisir de la question des tests génétiques pour réexaminer l'ensemble des pratiques régissant la réalisation de tests biologiques en milieu de travail à travers la loi du 28 janvier 2003 relative aux examens médicaux dans le cadre des relations de travail (Moniteur belge – 09.04.2003-éd.2-, p. 17757-17759).

Dispositifs en France

La France a dispatché les mesures encadrant les tests génétiques dans différents textes législatifs et réglementaires, ayant trait à la bioéthique, à l'assurance maladie, à la santé publique, aux fichiers informatiques auxquels s'ajoutent de nombreux décrets d'application.

Dispositifs en Amérique du Nord

Un point commun entre les États-Unis et le Canada est que les informations médicales ne sont pas considérées comme des informations sensibles dont il faut renforcer la protection. De ce fait, la notion de secret médical ou de confidentialité de cette information apparaît sous une perspective très différente de la nôtre. En Amérique du Nord, la protection de la vie privée y est considérée comme un secret forcément suspect, qui engendre les pratiques discriminatoires entre les personnes « honnêtes » et celles qui « cachent » l'information pour en tirer profit. L'égalité de tous dans la transparence apparaît comme un cadre de dignité et d'idéal démocratique moderne même

si l'on reconnaît que le principe d'égalité n'est pas concrètement efficace pour juguler les flux non désirés d'informations personnelles.

États-Unis

Au niveau fédéral, l'accent est mis sur la protection de la vie privée contre les intrusions des entités publiques (liberté de ne pas voir sa sphère privée envahie par l'État). Le décret Clinton de février 2000 prohibe toute discrimination fondée sur l'information génétique des employés fédéraux. La protection vis-à-vis des intrusions opérées par les entités privées n'existe qu'au profit des personnes handicapées : c'est donc un statut appelé à être étendu.

La protection de la vie privée est mal assurée car l'information médicale n'est pas classée comme information « sensible » ; elle est considérée comme une information personnelle ordinaire (comme l'information bancaire, par exemple). Elle est partagée entre les états : la centralisation des données sera facile, l'information entrera vite dans le domaine public. Un assureur peut ainsi vendre les données médicales concernant ses clients à d'autres assureurs ou à des employeurs sans en informer la personne concernée. L'action en justice (fondée sur l'intrusion dans la vie privée) serait vouée à l'échec si la partie tiers démontre qu'elle avait un intérêt légitime de vouloir obtenir le profil génétique.

La peur de la révélation publique du contenu du dossier médical – notamment en matière de maladie mentale – pousse d'ores et déjà les personnes à mentir ou à renoncer à demander le remboursement des frais pour ne pas avoir à communiquer les informations : c'est un moyen efficace de dissuader les gens de demander le remboursement et de rééquilibrer les comptes de l'assurance santé. Les gens commenceraient à être effrayés par la génétique.

De nombreux états (au moins 23) prohibent les discriminations génétiques par les assureurs du domaine de la santé mais l'impact est limité car assurance et emploi sont liés et ce sont les employeurs qui opèrent les discriminations. Seulement 11 états ont des lois interdisant les discriminations génétiques par les employeurs. En outre, la preuve de la discrimination pose problème.

Les lois de *genetic privacy* se sont multipliées ces dernières années (plus de 15 états en ont adoptées) afin de remédier au problème de la concentration des informations (*Genetic Privacy Act*). Alors que ce problème est considéré comme très urgent à régler, l'Europe semble se diriger dans la voie inverse. Les lois de *privacy* adoptées dans les pays de l'Union européenne doivent favoriser une large et libre circulation des données pour les besoins de la recherche (Dir. 95/46/CEE). On considère que la protection de la *privacy* des individus est maximisée dès lors que le principe du traitement des données est « légitime » et que, soit les individus y ont consenti, soit l'État l'a imposé par une loi.

Cependant, si la sphère médicale de l'individu fait partie de la *privacy* européenne, l'information médicale individuelle n'est toujours pas considérée comme faisant partie de la *privacy* anglo-américaine. C'est là une différence culturelle majeure. Il résulte de la littérature que la « culture du secret des européens » paraît assimilée à une sorte de malhonnêteté individuelle vis-à-vis de la société en général. Il résulte en revanche de la presse et des sondages d'opinion que les citoyens américains font et feront de plus en plus pression pour limiter l'usage de l'information médicale et notamment de l'information génétique de diagnostic au regard des pratiques discriminatoires croissantes. Il s'agit là d'un hiatus entre théorie et pratique sur l'intérêt et les enjeux des flux d'informations classées « sensibles » en Europe.

Canada

Le climat est à la dérégulation depuis 2001 : les personnes insatisfaites vont faire valoir leurs droits en justice. En conséquence de quoi, une loi de régulation serait mal perçue et les provinces doivent garder un certain niveau d'autonomie. On pense que développer la sécurité des produits réduit l'innovation (temps, énergie…) et entraîne des surcoûts sur les produits et est donc socialement négative.

Il faut combiner sécurité, marché et innovation. Cependant, il paraît acquis que les scientifiques dictent leur loi en fixant les standards scientifiques de sécurité et d'efficacité des tests en fonction de leurs besoins en information sur ce qu'est un patient raisonnable ou représentatif et que juges et législateurs laissent faire.

Les guides éthiques, développés par les universités et les hôpitaux eux-mêmes sont assez sommaires ; ils ne précisent pas ce que doit apporter la recherche et ne précisent pas ce qui ne doit pas être proposé. Le médecin doit avant tout instaurer la confiance, délivrer l'information dans le meilleur intérêt du patient. Jamais le médecin ne doit se comporter comme le propriétaire de l'information.

Il n'y a pas de législation d'ensemble : la génétique étant perçue comme entourée de beaucoup d'incertitude, on préfère limiter plutôt qu'interdire. Les systèmes de droit civil d'une part et de *Common Law* (État Fédéral) d'autre part, sont en train de fusionner au Canada. Des concepts juridiques hybrides, donc novateurs, émergent dans ce contexte. L'approche des problèmes y est généralement pragmatique et soucieuse de faire évoluer la recherche. On observe une forte influence de la Déclaration universelle sur le génome et les droits de l'homme (1997) et la notion de dignité humaine.

Cinq sortes de lois régulent les tests génétiques :
- instruments des droits de l'Homme ;
- statuts protecteurs des données et de la vie privée ;
- lois sur les données détenues par les médecins, services médicaux ou de santé ;

• règles de *Common Law* et lois civiles sur la vie privée et la confidentialité ;
• loi sur l'intimité génétique.

Les mesures sont disparates. Aucune loi fédérale n'harmonise la protection des données en se fondant, par exemple, sur la meilleure protection existante au sein des différentes provinces.

Comme aux États-Unis, il n'existe aucune spécificité des données génétiques : elles sont des données de santé ordinaire, elles-mêmes considérées comme des informations personnelles ordinaires. Cela est contraire aux normes européennes et aux propositions de lois aux États-Unis (jamais votées). Cependant, il faut noter un progrès : le Canada s'est aligné sur les principes de l'OCDE et du droit international en matière de protection des données. Aucune loi fédérale n'interdit explicitement les tests génétiques ou la violation générale de la vie privée (Europe, États-Unis, Communauté internationale). Le développement des exceptions se fait à la jouissance des droits de l'Homme : aucune interdiction de constituer une collection ; consentement requis sauf exception…

Garanties actuelles en matière de protection de la confidentialité des données et du respect de la vie privée des personnes

La littérature examinée distingue deux axes de protection de la vie privée soutenant chacun un système dynamique différent de régulation, de garanties, de gestion et de contrôle de l'information génétique (Graeme, 2001) :
• l'axe classique : la protection de la vie privée est assurée par une régulation de l'accès puis du contrôle de l'information génétique, tout particulièrement dans 3 domaines qui sont l'emploi, l'assurance et la recherche. Dans cet axe, les législations régulatrices se sont concentrées sur l'exigence du consentement du probant, la prohibition des discriminations et la protection du secret médical (ancien mais de plus en plus évanescent au regard de l'informatisation des données et leur mise en réseau d'une part, et de l'évolution vers une médecine de réseau et la notion de dossier médical partagé d'autre part) ;
• l'axe émergent : le concept de *privacy* doit être repensé autour du droit à ne pas connaître son information génétique. L'information génétique est ici envisagée comme une information personnelle « à part » puisqu'elle concerne la famille et les générations futures au-delà de l'individu testé. Aussi le droit à ne pas savoir serait fondé sur la réévaluation du rôle de l'autonomie d'une part, de la confidentialité d'autre part. La *privacy* deviendrait le moyen de protéger et de reconnaître les intérêts à la fois personnels et familiaux de ne pas savoir. Et ce faisant d'éviter le « risque de morbidification » soulevé par le Conseil Danois d'Éthique. En ce sens, la *privacy* articulée autour du droit de ne pas savoir apparaît comme un moyen d'assurer le respect de la

personne et le refus de reconnaître ce droit comme une offense, un affront moral.

La Convention de biomédecine (1996) (art. 10 §2) reconnaît le droit de ne pas savoir à chaque individu. Ce droit de ne pas savoir constitue la base légale permettant de protéger contre la révélation non autorisée de résultats personnels non souhaités et fait sans conteste partie des droits de la personnalité[45]. Il protège les personnes contre la connaissance dérangeante de leur future condition et préserve la liberté de choisir son propre style de vie (Simon, 2003). Certains auteurs estiment qu'il faudrait réorganiser le concept de *privacy* autour de ce « droit à ne pas savoir » encore appelé « droit à l'autodétermination informationnelle »[46].

Aujourd'hui, le *Genetic Privacy Act* ne reconnaît le droit de ne pas savoir qu'au seul profit des mineurs (section 141). Dans les faits, cette protection échoue devant la révélation au mineur qui ne le souhaiterait pas d'une information génétique concernant un apparenté et le concernant donc également.

L'axe classique est articulé autour de la protection de l'autonomie, de la confidentialité et de la vie privée. La littérature examinée démontre l'inefficacité de cette approche à protéger efficacement l'accès et le contrôle de la connaissance de l'information génétique.

Le principe de confidentialité (secret médical) protège essentiellement l'information échangée entre un médecin et son patient. Outre le fait que la notion de « secret partagé » s'étende avec la nouvelle organisation des soins en réseaux ou équipes médicales, aucun devoir de confidentialité n'existe entre un patient et ses apparentés où les sphères privées de chacun se chevauchent de façon dynamique. De la sorte, le principe de confidentialité ne donne aux apparentés de la personne testée aucun contrôle sur la circulation de l'information de cette dernière alors-même que cette information est susceptible de donner des informations (de nature familiale) sur eux-mêmes.

Le principe d'autonomie repose sur l'idée centrale du choix libre et éclairé, donc informé : il échoue à protéger le droit de ne pas connaître son information génétique. Le risque se profile en outre, selon les auteurs, que quiconque ne souhaitant pas connaître ce genre d'information soit considéré comme « incapable » au sens juridique. La conséquence étant de poser une légitimité à choisir pour eux « dans leur intérêt », ce qui engendrerait une sorte de paternalisme d'État. Ce concept est très confus dans la philosophie anglaise contemporaine, notamment dans ses rapports avec le concept de liberté (Beauchamp et Childress, 1994). Il constitue une exception à la

45. Art. 1(1) : dignité humaine et 2(2) de la Constitution allemande

46. V. Aff- Volkszählungsurteil, Cour constitutionnelle de l'Allemagne fédérale (1983) qui décide que l'individu a le droit de décider de l'usage de ses propres données personnelles y compris vis-à-vis de l'assureur (Simon, 2003).

confidentialité en impliquant toujours davantage de délivrance d'information. Il est aussi un moyen de transférer les responsabilités sur les individus.

Le principe de *privacy* renvoie classiquement au « droit d'être seul ». La littérature anglo-saxonne critique le fait que *privacy* et liberté soient assimilés alors que la liberté renvoie à celle du comportement, du pouvoir de prendre une décision et la *privacy* au droit de voir respecter notre sphère privée (Parent, 1983 ; Posner, 1984 ; Johnson et Snapper, 1985 ; Friedrich, 2002). Le *Tort of invasion of Privacy* concernerait cependant en l'état du *Common law*, l'information génétique sortant de cette sphère (la recherche et l'obtention illégale d'information par autrui) et non pas l'information génétique entrant dans cette sphère contre le gré de la personne par exemple (Parent, 1983 ; De Cew, 1986 et 1997). La jurisprudence est éclatée et hésitante. La *privacy* protège le citoyen de façon verticale, c'est-à-dire contre les intrusions de l'État dans sa sphère privée. Elle n'offre aucune protection horizontale vis-à-vis de l'intrusion des tiers (employeurs, assureurs…). En outre, la littérature relève qu'à la fin du XX^{e} siècle, la Cour Suprême des États-Unis a rejeté la vie privée comme valeur clé dans le domaine de la santé, lui préférant la liberté, protégée par le 14^{e} amendement. Un nouveau paradigme de la *privacy* permettrait, seul, selon certains auteurs de prendre en considération l'intérêt qu'il peut y avoir pour un sujet de ne pas connaître son information génétique : le nouveau concept de *genetic privacy*.

Le nouveau concept contemporain occidental de *privacy* présente deux composantes[47] :

• vie privée spatiale : un espace de vie privée, intégrité physique et psychologique, domicile, correspondances ;

• vie privée informationnelle : un bloc d'information privée, collections non autorisées, fichiers, usage et révélation d'informations personnelles. Certains aspects de *privacy* ont ainsi fait l'objet de standards particuliers : le traitement des données personnelles[48] (qui est de nature à heurter les droits et les intérêts individuels : *Explanatory report on the Convention for the protection of Individuals with regard to Automatic processing of Personnal Data, Council of Europe*, Strasbourg, 1981, § 43.)

Les auteurs estiment urgent de développer en droit anglo-saxon, la protection des données de santé privée. Le développement d'une conception légale de la vie privée se développe et est déjà couramment reconnue aux États-Unis.

47. Distinction opérée au départ par WESTIN, puis reconnue par la Cour constitutionnelle germanique avant de l'être par d'autres corps quasi-juridictionnels nationaux et internationaux (Hendricks, 2001).

48. Convention européenne pour la protection des individus au regard de la protection des données (art. 6) ; Directive 95/46/CE sur la protection des individus au regard des traitements des données personnelles et de la liberté de circulation de telles données ; recommandation R (97)5 sur la protection des données médicales (art. 4.9).

Cette vision légale correspond aux besoins sociétaux actuels et consiste à définir la vie privée comme un état plutôt que comme un droit.

Toute information identifiante (dont l'information génétique) et son utilisation relèvent de cet état nécessairement protégé aux noms des intérêts à la fois privé et public. L'individu n'a pas à revendiquer la protection de l'information ; elle s'impose pour un bon fonctionnement de la société.

En occident, la *privacy*, l'autonomie, la liberté et la confidentialité sont articulées à la notion de dignité humaine et de respect dû à l'individu par toute société démocratique.

Techniquement, les auteurs remarquent que l'autonomie et la liberté sont conçues comme des fins en soi alors que la vie privée n'est conçue que comme un moyen d'atteindre à ces fins. Mais des trois concepts, c'est celui de la vie privée qui est jugé le plus cohérent et le plus attractif (Gavison, 1980). Dans le champ de l'information génétique, des auteurs soutiennent que la vie privée acquiert la fonction spécifique de protection du droit de ne pas savoir. À ce titre, c'est alors elle qui deviendrait le support (et non plus une ramification) des concepts de liberté ou d'autonomie.

L'information génétique a une utilité fonctionnelle que la loi doit intégrer en conciliant les intérêts collectifs et individuels, les dimensions éthiques et morales, les valeurs sociales communes. Classiquement, la personne qui est à la source de l'information en garde le contrôle.

L'autodétermination de la personne est un principe général de droit communément reconnu mais non absolu. Dans le domaine du traitement des données personnelles, le consentement est un moyen de légitimer le traitement des données sauf loi contraire. À l'autre extrême, il faut cependant veiller à ce que l'autonomie de la volonté ne verse pas dans un usage abusif des tests génétiques.

Mais l'information génétique ayant un caractère nécessairement familial (émergence de la notion de pedigree familial), une partie de la littérature estime que la solution classique est inadéquate. Ce serait là, en *Common law*, le moyen de renforcer la confidentialité des informations médicales au sens large. Il suffirait pour cela d'adopter la conclusion de la *Task Force on Genetic Testing* selon laquelle tout type de test médical est en fait un test génétique.

Techniquement, il s'agirait de créer en *Common law* une obligation de ne pas révéler l'information en modifiant l'actuel *Tort Law of negligence* qui impose de révéler une information aux tiers (apparentés notamment). Actuellement en effet, la *Law of negligence* tend à être utilisée pour imposer des obligations de soin aux apparentés (enfants) des personnes testées comme atteintes d'une maladie génétique dans certains états (Cour Suprême de Floride : affaire Porte *versus* Threlkel ; Cour Supérieure du New Jersey : affaire Saffer *versus* Estate of Pack). Les auteurs remarquent que ce *Tort Law of negligence* a de grosses potentialités d'extension pour de pseudo-motifs d'ordre public.

La protection de la *privacy* individuelle conduit habituellement à défendre l'importance de la nature volontaire de la participation à un programme de *screening*. Le défi des politiques de santé publique en général et de politique en hygiène et sécurité des conditions de travail en particulier au regard des *screening* sera donc de trouver un équilibre entre cette protection de la *privacy* et les autres intérêts en jeu. Cet aspect, notamment développé en Grande-Bretagne, situe l'enjeu moral au niveau de la pondération entre autonomie individuelle et paternalisme d'ordre public (moins médical qu'étatique en l'occurrence) et mérite d'être débattu (*British Medical Association*, 1998 ; Rawbone, 1999).

Ainsi, le droit à la *privacy* d'une part et le droit à la non-discrimination[49] d'autre part interfèrent directement sur les possibilités de collecter, et d'utiliser l'information génétique humaine et vice versa.

Les traités internationaux offrent des principes de guidance (avec force symbolique). Les lois nationales et les régulations professionnelles gouvernent les régulations[50] (avec force juridique). Du fait de l'intégration européenne croissante, les lois nationales sont largement soumises aux nombreuses directives européennes. L'ascendant de la jurisprudence de la Cour européenne des droits de l'homme se manifeste tant sur les décisions de justice nationales que sur leur législation. Ainsi en est-il du principe selon lequel « tout individu a le droit d'accéder à l'information concernant sa vie personnelle, notamment ses origines » (affaire Gaskin *versus* Royaume-Uni, 1989).

En Europe, l'absence d'harmonisation sur la manière de protéger la vie privée des individus conduit à privilégier le pragmatisme sur les principes. Le principe européen le plus consensuellement défendu et censé concourir à faire respecter la *privacy* est celui de l'interdiction des discriminations fondées sur l'état de santé. Son application reste cependant très relative.

Le principe de non-discrimination est un corollaire du principe d'égalité dont la fonction est de protéger les groupes sociaux non dominants ; il interdit théoriquement tout traitement déloyal ou défavorable fondé sur des critères préalablement listés tels les caractéristiques génétiques, qui, dans un contexte donné, ne sont pas adaptées (Hendricks, 2001). Toute différenciation de traitement n'est pas nécessairement discriminatoire. Elle n'est discriminatoire au sens de la loi que si elle n'a pas de justification objective et raisonnable (Cour européenne des droits de l'homme, 6 avril 2000 : Hendricks, 2001).

49. Deux valeurs universelles, intégrées au corpus des Droits de l'Homme

50. La culture des droits individuels en médecine s'exprime à travers le consentement informé, le droit de refuser un traitement, le droit de prendre une décision en privé comme la liberté de procréer, le droit de contrôler l'information médicale nous concernant. Ces droits sont toujours cependant bornés plus ou moins strictement par d'autres intérêts que ceux du patient (Kegley, 2000).

La Convention de biomédecine (1997) : « Toute forme de discrimination contre une personne sur le fondement de son héritage génétique est interdite ». Mais, contrairement à cette Convention et à la loi française du 4 mars 2002, la plupart des textes nationaux et internationaux ne listent pas spécifiquement le critère génétique comme support de discrimination. D'où une jurisprudence disparate dans la mesure où les juges européens suspecteront plus largement une discrimination fondée sur un critère listé et rejetteront généralement une discrimination sur un critère non listé. Ainsi, le critère génétique sera-t-il assez rarement reconnu directement comme support d'une discrimination[51]. Il pourra l'être, indirectement, s'il engendre un handicap, ce critère de discrimination étant très généralement listé. Encore que la notion de handicap est différemment reconnue par les diverses législations.

Le problème de discrimination est certes très important mais n'est pas considéré comme le plus important Outre-Atlantique. Le *screening* imposé par l'État et la circulation anarchique des données en résultant sont envisagés comme la menace essentielle pour les droits et libertés des individus.

L'examen de la littérature laisse penser que les défis posés par l'information génétique à l'exercice des droits de l'homme exigeront une régulation autre que celle de la seule protection de la *privacy* et du principe de non-discrimination. Leur combinaison ne constitue pour le législateur qu'un « point d'ancrage » à fortifier (Hendricks, 2001).

Dans ce cadre, la protection des données et l'obligation pour les états d'introduire des garde-fous appropriés contre les abus constituent en Europe également, une préoccupation importante (Hendriks, 2001). D'après la Convention européenne de protection des données (art. 6) : « les données personnelles révélant l'origine raciale, les opinions politiques, religieuses et autres croyances, comme les données personnelles relatives à la santé, la vie sexuelle ne peuvent pas être informatisées sans que la loi nationale n'ait adopté des garde-fous appropriés ». D'après la recommandation R (97) 5 du Comité des Ministres du Conseil de l'Europe sur la protection des données médicales (art. 4.9) : « En dehors des raisons de santé publique, de soins médicaux, de procédure judiciaire et d'enquêtes criminelles, les données génétiques ne peuvent être utilisées que pour des intérêts définis par la loi et si la loi a fixé des garde-fous appropriés ».

51. Il faudrait pour ce faire que le requérant prouve que la distinction opérée ne poursuit pas un but légitime ou que le procédé est disproportionné au but poursuivi ou encore que la différenciation n'est pas « raisonnable » : une grande marge d'appréciation est laissée aux juges qui ne reconnaissent qu'exceptionnellement l'existence d'une discrimination.

La délimitation de ce champ des données génétiques constitue un problème à différents niveaux :
• ces données sont non purement individuelles : elles ne peuvent donc pas être traitées et régulées comme une information médicale conventionnelle (Hendriks, 2001) ;
• l'information génétique produit des effets sociaux particuliers ;
• la disponibilité de l'information (les données susceptibles de faire l'objet d'abus ne sont pas recensées selon le rapporteur spécial des Nations-Unies sur la protection des données, Louis Joinet[52]) ;
• la valeur prédictive de l'information ;
• le degré d'abus potentiel et/ou réel dans la collection et l'usage de cette information.

Les garde-fous « appropriés » renvoient dans la littérature à des facteurs tels que l'utilité, la relevance, la nécessité et la proportionnalité et déterminent la pertinence de l'utilisation de l'information génétique (Hendriks, 2001). Or, ces facteurs sont « à géométrie variable ». Ils constituent cependant l'essence des garde-fous actuels. Ainsi comprise, la révélation obligatoire de l'information génétique n'existerait que quand l'individu peut raisonnablement comprendre que le tiers demandeur de l'information (employeur ou assureur) en a besoin (« nécessité du business ») pour se forger une opinion « bien-raisonnée » avant de conclure un contrat. Le droit à la *privacy* tend à protéger l'individu contre la multiplication des formes d'obligation de révéler cette information. À cet égard, dès 1993, le *British Nuffield Council* s'était inquiété d'une sur-évaluation de l'obligation de révéler qui finirait par contraindre les individus à consulter de plus en plus tôt les médecins et/ou à participer à des expérimentations médicales (*Nuffield Council of Bioethics*, 1993).

Question des autotests

Les kits d'ADN peuvent déjà être achetés dans certains pays. Ils donnent un résultat rapide pour identifier des maladies non génétiques ou certaines infections comme le VIH, par exemple. D'autres tests donnent des indications sur la présence de certains types de cancer ou sur un risque accru de maladie cardiovasculaire associé à un taux élevé de cholestérol. Le marché de ces tests, comme l'anticipent les laboratoires commerciaux, pourrait a priori être largement étendu à tout consommateur non médecin en autotest à réaliser chez soi, sans nécessaire contrôle médical. La mise en vente libre et directe de ces tests auprès du public sera conditionnée par la régulation européenne sous-jacente du marché des services médicaux (tableau 12.IV).

52. JOINET. I. Study of the relevant guidelines in the field of computerzed personal files, Final report by the special rapporteur, UN Doc. E/CN.4/Sub.2/1983/18 (30 june 1983) cité par Hendricks, 2001

Tableau 12.IV : Directive 98/79/CEE sur les autotests – Art. 152 du Traité européen : niveau élevé de protection de la santé humaine

Les autotests doivent être désignés et fabriqués pour l'usage en autotests et fonctionnent de façon adéquate avec un non-professionnel médical
Il doit être d'un usage facile et les risques d'erreurs dans la manipulation et dans l'interprétation du test doivent être réduits autant que possible
L'information et les instructions fournies par le fabricant doivent être facilement compréhensibles et applicables par l'usager
Les résultats doivent être compréhensibles pour l'usager
L'information doit comporter des recommandations sur la démarche à suivre en cas de tests positif, indéterminé, négatif et mentionner la possibilité de résultat faussement positif ou faussement négatif
Tous les *In vitro diagnostic medical devices* (IVDMDs) doivent subir une procédure d'évaluation conforme aux règles européennes et différente selon qu'ils seront utilisés par un médecin ou par un usager (plus stricte encore dans ce cas)

La loi devra intervenir au niveau de la sécurité et de la qualité des kits de tests, ainsi que sur les consignes de leur usage approprié. Comme pour les produits pharmaceutiques, elle doit arbitrer sur l'information et le label des produits, les activités de promotion et les avertissements ou mises en garde et la surveillance de ces produits après leur mise sur le marché. Il est moins sûr qu'elle doive intervenir au niveau de la régulation de leur offre au consommateur, dès lors que ce dernier est correctement informé sur le produit. Elle pourrait cependant le faire, par exemple, en exigeant une prescription médicale, suivant le modèle des produits pharmaceutiques.

Cette technique ne peut qu'être limitée :
• au regard du droit fondamental des usagers de s'autodéterminer quant à la volonté de connaître ou d'ignorer son futur état de santé et de la liberté de choisir le moyen d'y parvenir ;
• au regard du principe de libre circulation des biens dans le Traité de la Communauté européenne.

Cette technique doit donc avant d'être mise en œuvre par les autorités publiques, être justifiée. Elle doit être conforme aux règles européennes et à la jurisprudence de la Cour de Justice des communautés européennes. En outre, cette régulation se heurtera de fait avec le développement potentiel des kits sur Internet.

En conclusion, la possibilité d'une régulation nationale est très limitée. La règle générale en Europe est qu'aucune autorisation préalable n'est nécessaire avant la mise sur le marché d'un test, à l'exception de quelques tests spécifiques comme les tests VIH. Il n'y a donc aucune régulation du marché des autotests dans la Communauté européenne. L'Allemagne est le seul pays

à soumettre le business des kits de tests à la surveillance des autorités administratives. La Grande-Bretagne qualifie même l'offre et la vente de kits de tests VIH au public de délit ; leur publicité auprès du public est également interdite. La France n'autorise la vente des tests qu'au sein des seules officines de pharmacie ; elle est le seul pays à imposer des restrictions à leur chaîne de distribution.

L'auto-régulation des fabricants a suppléé l'absence de régulation statutaire. Ainsi, le guide des bonnes pratiques édicté par l'Association des fabricants européens de tests de diagnostic, semble largement et volontairement suivi. Il distingue usage professionnel des tests et autotests. Le Comité consultatif anglais sur les tests génétiques a également publié un guide sur les services de tests génétiques directement offerts au public par mail[53].

Selon la littérature, le rôle essentiel des tests génétiques directement accessibles au public serait limité à la détermination des statuts de porteur de maladies héréditaires récessives, parce que l'offre de ces tests pose moins de problèmes que celle des maladies dominantes ou à développement tardif par exemple (Gevers, 1999). Le seul consentement du consommateur est considéré comme une condition insuffisante d'un marché libre des autotests (*Nuffield Council on Bioethics*, 1998).

Dans l'attente d'une évolution commerciale, il est suggéré de surveiller les tests directement mis sur le marché et les conséquences de leur utilisation. La régulation n'étant appelée à se développer qu'a posteriori, pour corriger les effets néfastes observés. La littérature ne mentionne jamais l'évaluation de ces tests par les consommateurs eux-mêmes. La directive n'affecte pas la possibilité pour les états de limiter le remboursement de ces autotests dans le cadre de la santé publique[54] ou de l'assurance maladie ; elle n'exclut pas non plus que les états imposent que ces tests soient délivrés sur prescription médicale, réduisant ainsi leur mise à disponibilité du public mais :

- il faut alors que la protection de la santé le requiert ;
- une telle mesure ne peut être que temporaire et doit être soumise à la Commission en vue d'une éventuelle extension à l'ensemble de la Communauté (art. 13 de la directive).

53. ADVISORY COMMITTEE ON GENETIC TESTING. Code of Practice on Human Genetic Testing Services supplied directly to the public. London, 1997

54. Les réflexions sur l'éthique de la santé publique se développent au regard des dommages sociaux provoqués par d'anciennes politiques aux Noirs Américains. De nombreux auteurs y contribuent : Lachmann, Lane et coll., Rothstein, Cole, notamment ; Voir aussi American Public Health Association. Public Health Code of Ethics, Washington, DC ; 2001. Site internet : http://www.apha.org/codeofethics. (janv. 2004) Cité par Citrin et Modell. Le principe de justice sociale et de loyauté dans l'attribution des ressources de santé entre les différents groupes est très présent. De sorte que les politiques de santé publique doivent offrir des garde-fous contre les inégalités potentielles (y compris génétiques) et non les créer ou les amplifier. De même, la nécessité de toujours distinguer très clairement activités de recherche et activités de santé publique apparaît primordiale aux auteurs.

La liberté du marché et la libre circulation des autotests semblent constituer la première valeur gouvernant la régulation de ce marché. Juridiquement, cette approche est soutenue par les principes d'autodétermination individuelle, de respect de la vie privée (l'autotest dans sa forme la plus simple, c'est-à-dire sans envoi d'échantillon en laboratoire est le plus confidentiel qui soit) et de droit à l'information (le droit de savoir).

BIBLIOGRAPHIE

BEAUCHAMP TL, CHILDRESS JF. Principles of biomedical ethics, Oxford University Press, New York, 1994 (4e éd): 132-141

BRITISH MEDICAL ASSOCIATION. Human Genetics: choice and responsability. Oxford University Press, 1998 : 170-177

CAPRON AM. Which ills to bear ? Reevaluating the treat of modern genetics. *Emory Law Journal* 1990, **39** : 665-696

DE CEW JW. In pursuit of privacy: Laws, Ethics and the rise of technology, Cornell ed, 1997

DE CEW JW. The scope of privacy in law and ethics. *Law & Philosophy* 1986, **5** : 145-162

FRIEDRICH MJ. Preserving privacy, preventing discrimination becomes the province of genetic experts. *JAMA* 2002, **288** : 815-819

GALLOUX JC, GAUMONT-PRAT H. Droits et libertés corporelles, *D* 2006, **18** : 1200-1208

GALTON DJ, O'DONOVAN K. Legislating for the new predictive genetics. *Hum Reprod Genet Ethics* 2000, **6** : 39-48

GAVISON R. Privacy and the limits of law. *Yale Law Journal* 1980, 421-428

GEVERS S. Population screening: the role of the law. *Eur J Health Law* 1998, **5** : 7-18

GEVERS S. The role of the law with respect to self-testing. *Eur J Health Law* 1999, **6** : 155-164

GRAEME TL. Challenging medical-legal norms – The role of Autonomy, Confidentiality and Privacy in protecting individual and familial group rights in genetic information. *The journal of legal medicine* 2001, **22** : 1-54

GRANET-LAMBRECHTS F. Panorama Droit de la filiation, *D* 2006, **17** : 1141-1144

GUTTMACHER AE, COLLINS FS. Welcome to the genomic era. *N Engl J Med* 2003, **349** : 996-998

HENDRICKS AC. Genetics, data protection and non-discrimination: some reflections from an international human rights law perspective. *Medicine and Law* 2001, **20** : 37-48

JOHNSON D, SNAPPER J. Ethical Issues In the Use of Computers. Belmont, CA, Wadsworth Publishers, 1985 : 201-214

KEGLEY JA. Confused legal and medical policy: the misconceptions of genetic screening. *Med Law* 2000, **19** : 197-207

KNOPPERS BM. Confidentiality in genetic testing: legal and ethical issues in an international context. *Med law* 1993, **12** : 573-582

LE BRIS S. Donnes-moi ton ADN et je te dirai qui tu es ou sera. Questionnements autour de l'utilisation de l'information génétique en Europe. Isuma 2001, vol. 2, n°3. (http://www.isuma.net/v02n03/lebris_f.shtml)

NUFFIELD COUNCIL ON BIOETHICS. Mental disorders and genetics. The ethical context, London, 1998

OCDE. Tests génétiques : les enjeux du nouveau millénaire (reprise du séminaire de Vienne des 23-25 fév. 2000), OCDE, questions sociales/migration/santé, 2001, vol. 2000, **16** : 1-8

PARENT WA. Privacy, Morality and the law. Philosophy and Public Affairs, Princeton University Press, 1983 Aff 269 : 274

POSNER RA. An economic Theory of Privacy. *In* : Philosophical Dimensions of Privacy: An Anthology. SCHOEMAN FD (ed). 1984 : 274-275

RAWBONE RG. Future impact of genetic screening in occupational and environmental medicine. *Occup Environ Med* 1999, **56** : 721-724

SIMON J. Genetic testing and insurance: an international comparison. *J Int Bioethique* 2003, **14** : 59-78

SKRABANEK P. Why is preventive medecine exempted from ethical constraints ? *Jnl Med Ethics* 1990, **16** : 187-190

SKRABANEK P. Idées folles, idées fausses en médecine. Odile Jacob, 1992

SKRABANEK P. La fin de la médecine à usage humain. Odile Jacob, 1995

UNESCO. Déclaration universelle sur le génome humain et les droits de l'homme, 11 nov. 1997 http://portal.unesco.org/fr

UNESCO. Déclaration internationale sur les données génétiques humaines, 16 oct. 2003

UNESCO. Déclaration universelle sur la bioéthique et les droits de l'homme, 19 oct. 2005

Principaux constats et principes d'actions

Sur la base des informations présentées dans ce document, le groupe d'experts considère que la réflexion sur l'avenir et l'encadrement des nouveaux tests génétiques (prédictifs ou de susceptibilité) doit s'appuyer sur les constats généraux suivants :

• les tests génétiques[55] sont des outils complexes. Leur validité ne repose pas sur une relation simple et univoque entre génotype et phénotype ou entre génotype et pathologie. Le concept de « déterminisme génétique » est, de ce point de vue, source de nombreuses confusions ;

• la complexité biologique et médicale n'est pas seulement un enjeu pour la recherche. Elle caractérise également l'usage des tests et l'évaluation de leurs impacts psychologiques, sociaux et culturels. Le sens et l'impact de l'information dépendent dans une très large mesure du contexte dans lequel elle est produite et délivrée, des interventions auxquelles elle est associée, des acteurs qui s'en saisissent. Les tests génétiques peuvent apporter de l'information et de nouvelles possibilités d'intervention préventive ou thérapeutique. Ils peuvent avoir des effets négatifs : directs lorsqu'il s'agit de discrimination à l'emploi ou à l'assurance ; plus souvent indirects, en raison des effets psychologiques anxiogènes de la connaissance d'un risque de maladie ou encore sur leur impact sur les représentations collectives de la maladie et du handicap ;

• par rapport aux autres outils de la biomédecine, les tests génétiques présentent certaines caractéristiques et en premier lieu, la nature de l'information apportée. Certains tests, dans le cas de maladies monogéniques ou par aberrations chromosomiques, sont susceptibles d'apporter un diagnostic. D'autres tests ont une valeur prédictive faible comme dans le cas de maladies multifactorielles. Par ailleurs, la prédiction associée au test porte parfois sur des événements dont la survenue interviendra plusieurs dizaines d'années après la réalisation des analyses. Concernant les implications médicales des tests, les résultats s'adressent directement à la fois à un individu et à un collectif (famille au sens large) même si les membres ne se sont pas associés ni même informés de la démarche de test. Le statut particulier des tests génétiques est renforcé par le fossé médical entre une capacité accrue

55. Entendus ici comme toutes les explorations concernant le patrimoine héréditaire d'un individu ou d'une famille, qu'il s'agisse ou non d'analyse de la structure moléculaire de l'ADN

d'identification de facteurs de risque et l'existence de moyens efficaces sur le plan préventif ou thérapeutique. Ce fossé existe pour un nombre important de pathologies multifactorielles ;
• il existe une grande diversité dans la nature des tests et dans les conditions de leur mise en œuvre. Schématiquement, à un extrême, existent des tests pour des pathologies monogéniques, à pénétrance forte, avec parfois des modalités de prévention efficaces et acceptées qui posent peu de problèmes. À un autre extrême, existent des tests révélant un risque faible (susceptibilité) à long terme à une pathologie multifactorielle, à pénétrance faible et pour laquelle les mesures préventives sont essentiellement environnementales. Cette diversité impose d'expérimenter des formes variées de mise à disposition.

Face à des situations différenciées et complexes, le groupe d'experts considère qu'il ne lui appartient pas de proposer des mesures spécifiques mais en revanche, qu'il est dans son rôle de définir des principes généraux d'action permettant d'envisager des évolutions adaptées à chaque configuration technique, médicale et sociale.

1er principe : le test génétique doit rester un acte de biologie médicale réalisé dans le cadre d'une approche intégrée

Le développement d'un marché spécifique des tests génétiques est aujourd'hui envisagé sous deux configurations différentes. La première est l'accès direct à certains tests sous la forme de kits dits d'auto-tests qui pourraient être achetés auprès d'un pharmacien ou d'un fournisseur commercial par les personnes intéressées. La seconde est la transposition au domaine des tests génétiques de la situation prévalant pour les autres analyses de biologie médicale : un laboratoire d'analyse de biologie médicale, réalise les investigations à la demande de médecins. La première perspective est pour l'instant marginale. Elle pourrait connaître un développement plus important avec la baisse du coût des investigations et l'augmentation des capacités d'analyse grâce à l'utilisation des « puces » à ADN. La seconde perspective est le mode normal d'accès aux tests génétiques aux États-Unis et dans plusieurs pays européens.

Ces deux modalités sont problématiques dans la mesure où elles renforcent deux risques afférents à la pratique des tests génétiques. Il s'agit, premièrement, du risque d'excès de tests associé au développement et à la généralisation, pour des raisons commerciales ou corporatistes, de procédures dont l'utilité clinique est contestée, non prouvée ou même inexistante. Il s'agit ensuite du risque de dissociation entre la réalisation technique du test, l'interprétation de ses résultats et la prise en charge en termes de prévention

ou de traitement. Cette dissociation entraîne une moindre qualité des interventions soit parce que celles-ci sont absentes ou retardées soit parce que les procédures inutiles ou inappropriées se voient multipliées.

En conséquence, le groupe d'experts considère que les tests génétiques doivent, sauf exception, rester des actes de biologie médicale effectués sur la base d'une prescription médicale dans le cadre d'une approche intégrée comportant la réalisation technique, la pratique du conseil génétique et l'organisation de la prise en charge préventive ou clinique.

2e principe : l'utilité de chaque test génétique doit être évaluée

D'une façon générale, une régulation des pratiques biomédicales vise à garantir la qualité, l'accessibilité, l'efficacité et l'utilité de ces pratiques.

L'évaluation doit porter sur plusieurs niveaux : analytique en tant que dispositif de diagnostic *in vitro*, conditions de mise en œuvre, utilité clinique et impact social, qui ne peuvent pas être abordés à partir d'un système unique d'expertise.

Les dispositifs de diagnostic *in vitro* sont réglementés par la Directive Européenne 98/79/CE et la législation ne prévoit pas de réglementation en matière de distribution des tests diagnostiques *in vitro*. Si une limitation de la distribution était envisagée, elle devrait intervenir au niveau européen, étant donné qu'à l'heure actuelle, aucune limitation ne peut être imposée au plan national dans la mesure où ces dispositifs portent le label CE.

Dans le contexte français, les conditions de mise en œuvre offrent des garanties suffisantes puisque les tests génétiques ne peuvent être réalisés que dans des laboratoires autorisés par l'Agence régionale de l'hospitalisation (ARH) et par des praticiens agréés par l'Agence de la biomédecine. La plupart des laboratoires autorisés se sont organisés en réseaux au plan national en liaison avec les centres de référence pour la prise en charge des maladies rares.

L'évaluation de l'utilité médicale de certains tests n'est pas une question résolue. Les jugements sont peu formalisés, émanent des seuls spécialistes de la maladie considérée ou des services initiateurs des tests. En pratique, cette évaluation entre dans les missions de la Haute autorité de santé (HAS) dont l'avis est requis en particulier pour l'inscription à la nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) et en corollaire, des tests génétiques. Pour les tests n'ayant pas vocation à être inscrits à la NABM, il serait utile de constituer un groupe de travail transversal rassemblant l'ensemble des parties intéressées (HAS, Agence de la biomédecine, Afssaps, Dhos, DGS, Cnamts…). Ce groupe de travail aurait pour mission principale d'évaluer les bénéfices cliniques des tests proposés et surtout d'établir la distinction entre les tests requérant une surveillance étroite et ceux qui posent peu de problèmes.

3e principe : le statut et la place des tests génétiques doivent être discutés avec les patients et les personnes concernées

La prise en compte du point de vue des malades ne peut pas se réduire au droit des individus à accepter ou refuser une procédure à travers la signature des formulaires de consentement informé. Les enjeux sociaux des tests ne se résument pas au seul consentement. La validité analytique et l'utilité clinique ne sont pas les seuls éléments à prendre en compte pour juger de l'impact du recours ou de l'absence de recours à un test génétique. Les trajectoires personnelles des individus, la vie des familles, les images du handicap et de la maladie, constituent des aspects tout aussi importants.

Les discussions sur le statut général des tests, de même que celles sur l'introduction de telle ou telle procédure, ne devraient donc pas être conduites par les seuls chercheurs et médecins. Elles doivent impliquer les patients, leur famille et leurs proches. Leur participation organisée est nécessaire car les associations de malades sont des vecteurs d'une expérience collective de la maladie, expérience irréductible aux données de l'expérimentation biomédicale et cependant complémentaire de celles-ci. Des formes appropriées doivent être trouvées pour les associer non seulement aux consultations mais également aux prises de décisions (par exemple au sein d'une commission nationale des tests génétiques).

Dans la mesure où le statut général des tests représente un enjeu général de santé publique, le groupe d'experts considère que la réflexion à ce sujet ne doit pas être limitée aux seules parties directement intéressées (chercheurs, cliniciens, industriels, patients). Du fait de ses responsabilités vis-à-vis de l'ensemble des assurés sociaux, la Cnamts pourrait lancer une consultation nationale sur les tests génétiques en s'inspirant des procédures mises en œuvre à l'étranger (auditions par une commission *ad hoc*, réalisation d'enquêtes par groupe focus, organisation d'une conférence « citoyenne »).

Communications

Génétique des pathologies cardiaques familiales monogéniques

Si la cardiologie a été initialement plus lente que d'autres disciplines médicales à intégrer les outils de la génétique, des progrès considérables ont été réalisés au cours des 15 dernières années.

L'importance de la transmission héréditaire est maintenant clairement établie non seulement pour les maladies intéressant de façon exclusive le tissu cardiaque comme les arythmies familiales et les cardiomyopathies, mais aussi pour d'autres maladies génétiques comme certaines myopathies ou maladies métaboliques, pour lesquelles on sait aujourd'hui que, chez une petite proportion de patients, seul le cœur sera cliniquement atteint, comme pour certains porteurs de mutations de la dystrophine ou de la lamine A/C.

Dans le groupe des arythmies non associées à une anomalie structurale du tissu cardiaque, les arythmies ventriculaires forment le groupe de pathologies le mieux compris bien qu'hétérogène. Il comprend les syndromes du QT long (SQTL) et les tachycardies ventriculaires catécholergiques (TVC), qui sont des pathologies de l'enfant et de l'adulte, et le syndrome de Brugada dont les symptômes ne se développent qu'à l'âge adulte. Ces arythmies sont dues à un dysfonctionnement des canaux ioniques cardiaques et sont associées ou non à des anomalies de la conduction auriculo-ventriculaire. Les fibrillations atriales sont une pathologie fréquente de l'adulte, mais l'importance et l'identification des facteurs génétiques en cause restent encore à déterminer.

Parmi les cardiomyopathies caractérisées par une atteinte de la structure du myocarde, on distingue les cardiomyopathies hypertrophiques (CMH), les cardiomyopathies dilatées (CMD) et les dysplasies ventriculaires droites arythmogènes (DVDA). Ces pathologies se développent progressivement et les symptômes n'apparaissent généralement qu'à l'âge adulte.

Ces diverses pathologies d'origine génétique représentent les causes les plus fréquentes de mort subite cardiaque après les syndromes coronariens. Parmi les sujets décédés subitement avant l'âge de 35 ans, 74 % ne présentent pas d'anomalie de structure à l'autopsie et une arythmie peut être à l'origine du décès. En revanche, chez les sujets décédés de plus de 35 ans, 50 % présentent un syndrome coronarien et 25 % une cardiomyopathie (Chugh et coll., 2004).

Arythmies cardiaques familiales

Depuis 1990, les connaissances apportées par la génétique moléculaire ont permis une meilleure prise en charge des patients à risque et le domaine des arythmies cardiaques a été l'un des premiers à en bénéficier. En effet, aujourd'hui la plupart des patients atteints de SQTL ou de TVC peuvent être traités efficacement par les bêta-bloquants permettant ainsi la prévention des tachycardies ventriculaires à l'origine des syncopes et des morts subites. L'identification de la mutation causale chez 70 à 80 % des patients atteints de SQTL permet la confirmation du diagnostic clinique, la détermination du statut des apparentés et le suivi des sujets atteints.

Syndromes du QT long congénital

Le syndrome du QT long (SQTL) congénital est caractérisé par un espace QT anormalement long à l'électrocardiogramme (ECG) – témoin d'une anomalie de la repolarisation cardiaque – et fréquemment accompagné de modifications de la morphologie de l'onde T. La découverte de la maladie concerne souvent des sujets jeunes qui font, dans certaines conditions (exercice physique, stress, émotion, prise de médicament), des syncopes par trouble du rythme ventriculaire, torsades de pointes et fibrillation ventriculaire, pouvant conduire à la mort subite. Si la maladie est diagnostiquée après la première syncope, et lorsque celle-ci n'est pas fatale, le traitement par les bêta-bloquants est efficace dans plus de 90 % des cas. En l'absence de traitement, la mortalité chez les patients présentant des symptômes est très forte, de l'ordre de 75 % à 10 ans (Moss et coll., 1991). La gravité potentielle du pronostic justifie un dépistage des sujets atteints parmi les apparentés, par un ECG ou un enregistrement holter.

Le diagnostic repose sur la mesure de l'intervalle QT sur l'ECG, défini par le début de l'onde Q et la fin de l'onde T. De nombreux facteurs sont susceptibles de modifier cet intervalle dont le sexe, l'âge et surtout la fréquence cardiaque pour laquelle une correction est apportée par la formule de Bazett[56] [QTc = QT/RR (s)]. En l'absence de symptômes, un QTc > 0,44 s associé à une bradycardie ou une morphologie anormale de l'onde T est considéré comme diagnostique. Néanmoins, les troubles hydroélectriques comme l'hypokaliémie, certaines pathologies et la prise de certains médicaments allongent l'intervalle QT et doivent être recherchés.

Le SQTL congénital existe sous deux formes : l'une, très rare, sévère et associée à une surdité, est à transmission autosomique récessive et appelée syndrome de Jervell et Lange-Nielsen (Jervell et Lange-Nielsen, 1957) ;

56. Dans la formule de Bazett, le QTc et RR représentent respectivement le QT corrigé et la distance entre deux pics du tracé ECG habituel ; le QTc est exprimé en secondes.

l'autre, à transmission autosomique dominante et appelée syndrome de Romano et Ward, représente à elle seule plus de 95 % des cas (Romano et coll., 1963 ; Ward, 1964).

Sur les 8 gènes morbides qui ont été identifiés (LQT1-LQT8) (tableau I), 5 correspondent à des SQTL typiques et codent des sous-unités de canaux ioniques : *KCNQ1* et *KCNH2* codant des canaux potassiques, *SCN5A* codant un canal sodique, *KCNE1* codant la protéine IsK (ou minK) régulatrice du canal potassique KvLQT1 codé par *KCNE1*, et *KCNE2* codant la protéine MiRP1 (pour *minK-related peptide 1*) (Splawski et coll., 2000) (tableau I). Plus de 450 mutations différentes sont répertoriées sur le site Internet[57] de la Société européenne de cardiologie dont 170 dans *KCNQ1*, 200 dans *KCNH2* et plus de 50 dans *SCN5A*. La plupart de ces mutations sont des mutations faux-sens[58].

KCNQ1 et *KCNH2* sont de loin les plus fréquemment mutés et une mutation de l'un de ces deux gènes est retrouvée chez plus de 60 % des patients. Les mutations de type faux-sens de ces gènes induisent une perte de fonction et une réduction de l'efflux potassique contribuant à la repolarisation cellulaire. Quant aux mutations non-sens[59] ou assimilées, elles conduisent à une haplo-insuffisance et sont généralement associées à un phénotype moins sévère que les mutations faux-sens (Guicheney, communication personnelle).

Les mutations *SCN5A* responsables du SQTL sont pour la grande majorité des mutations faux sens associées à un gain de fonction et à courant sodium entrant persistant dans la cellule.

Grâce aux études des relations phénotype-génotype, il est possible d'orienter le diagnostic moléculaire en première intention vers l'étude d'un gène donné à partir de critères comme les facteurs déclenchant les accidents rythmiques, l'aspect de l'onde T ou la longueur relative du segment ST, la détection d'un trouble de la conduction associé chez le très jeune enfant (Lupoglazoff et coll., 2001 et 2004).

Des manifestations d'arythmies et de syncopes à l'occasion de la prise de certains médicaments peuvent révéler un syndrome du QT long dit acquis. Il semble en réalité qu'un nombre conséquent de ces épisodes corresponde à des formes frustes de QT long congénital, causées soit par des mutations peu pénétrantes dont la fréquence pourrait dépasser 1/1 000 (Gouas et coll., 2004), soit par la présence cumulée de variants relativement fréquents dans

57. Site internet : pc4.fsm.it:81/cardmoc

58. Une mutation faux-sens entraîne l'incorporation d'un mauvais acide aminé dans la chaîne peptidique.

59. Une mutation non-sens entraîne le remplacement d'un nucléotide par un autre et engendre ainsi un codon stop.

la population résultant en un faible allongement de l'intervalle QTc (Aydin et coll., 2005 ; Gouas et coll., 2005).

Une liste de médicaments contre-indiqués est donnée à tous les patients identifiés lors des enquêtes familiales.

Tableau I : Gènes responsables des arythmies cardiaques familiales

Protéine		Gène	Locus	Particularités
Syndromes du QT long (SQTL)				
LQT1	Canal potassique (sous-unité α KvLQT$_1$) ($I_{Ks}\downarrow$)	*KCNQ1*	11p15.5	Surdité associée : syndrome de Jervell et Lange-Nielsen (AR*)
LQT2	Canal potassique (sous-unité α HERG) ($I_{Kr}\downarrow$)	*KCNH2*	7q36	
LQT3	Canal sodique cardiaque (sous-unité α) ($I_{Na}\uparrow$)	*SCN5A*	3p21	
LQT5	Canal potassique (sous-unité β associé à KvLQT$_1$) ($I_{Ks}\downarrow$)	*KCNE1*	21q23	Surdité associée : syndrome de Jervell et Lange-Nielsen (AR*)
LQT6	Sous-unité α de canaux potassiques mal définis ($I_{Ks}\downarrow$, $I_{Kr}\downarrow$?)	*KCNE2*	21q23	
TS1/LQT8	Canal calcique de type L (I_{CaL})	*CACNA1C*	1q42-43	Syndrome de Timothy (autisme, syndrome polyformatif)
Syndromes du QT court				
SQT1	Canal potassique (sous-unité α HERG) ($I_{Kr}\uparrow$)	*KCNH2*	7q36	
SQT2	Canal potassique (sous-unité α KvLQT$_1$)($I_{Ks}\uparrow$)	*KCNQ1*	11p15.5	
SQT3	Canal potassique Kir2.1 ($I_{K1}\uparrow$)	*KCNJ2*	17q24	
Tachycardies ventriculaires catécholergiques				
CPVT1	Récepteur de la ryanodine de type 2	*RYR2*	1q42-q43	
CPVT2	Calséquestrine 2	*CASQ2*	1p13-21	
AND1/LQT7	Canal potassique Kir2.1 ($I_{K1}\downarrow$)	*KCNJ2*	17q24	Syndrome d'Andersen (anomalies neuromusculaires squelettiques)
LQT4	Ankyrine 2 ou B	*ANK2*	4q25	Phénotype très variable : SQTL, fibrillations atriales, bradycardie sinusale
Dysfonction sinusale familiale				
SND	Canal pacemaker du nœud sinusal	*HCN4*	15q24-25	
Syndrome de Brugada				
BS	Canal sodique cardiaque (sous-unité α) ($I_{Na}\downarrow$)	*SCN5A*	3p21	Troubles de la conduction associés ; progressifs dans le syndrome de Lenègre

I_{Ks} et I_{Kr} sont des courants potassiques sortant, I_{Na} un courant sodique entrant.

* AR : maladie transmise sur le mode autosomique récessif

Syndromes du QT court

Ce syndrome familial a été rapporté pour la première fois en 2000 (Gussak et coll., 2000). Il est caractérisé par un intervalle QTc inférieur à 300 ms, associé à des troubles du rythme. Ce syndrome, probablement très rare, est le pendant du syndrome du QT long. Les quatre mutations identifiées dans trois gènes de canaux ioniques cardiaques, *HERG*, *KCNQ1* et *KCNJ2*, sont associées à un gain de fonction, engendrant un raccourcissement du potentiel d'action (tableau I).

Tachycardies ventriculaires catécholergiques

Les tachycardies ventriculaires catécholergiques (TVC) sont caractérisées par des arythmies ventriculaires polymorphes de déclenchement adrénergique. Elles surviennent essentiellement chez des enfants ou adolescents et sont responsables de syncopes et de morts subites en l'absence de toute anomalie morphologique cardiaque (Coumel et coll., 1978). L'ECG de repos, enregistré en dehors des périodes de tachycardie ventriculaire, est souvent normal. La mortalité due aux TVC en l'absence de traitement est très élevée, atteignant 30 à 50 % à l'âge de 30 ans (Leenhardt et coll., 1995). De plus, il existe une corrélation entre l'âge de survenue de la première syncope et la sévérité de la maladie, avec un pronostic très péjoratif lorsque les pertes de connaissance surviennent chez un sujet très jeune. Les bêta-bloquants réduisent de façon significative les syncopes et la mort subite, rendant rare l'implantation de défibrillateur cardiaque.

Le diagnostic de TVC est établi après une épreuve d'effort avec enregistrement d'ECG montrant des anomalies rythmiques caricaturales de cette affection : lors d'une accélération du rythme sinusal, survenue d'extrasystoles ventriculaires, d'abord monomorphes, puis bidirectionnelles et polymorphes, suivies de salves de tachycardies ventriculaires polymorphes plus ou moins soutenues.

Les bases génétiques ont été élucidées, en 2001, par la mise en évidence de mutations dans deux protéines spécifiques du tissu cardiaque jouant un rôle déterminant dans la régulation du calcium intracellulaire lors du couplage excitation-contraction des cardiomyocytes : le récepteur de la ryanodine de type 2 (RYR2), protéine-canal responsable du relargage du calcium du réticulum sarcoplasmique, et la calséquestrine de type 2 (CASQ2), qui lie le calcium dans le réticulum sarcoplasmique (tableau I).

Des mutations faux-sens transmises sur le mode autosomique dominant ont été identifiées dans le gène *RYR2* chez environ 50 % des patients (Priori et coll., 2000 ; Laitinen et coll., 2001). Ce gène est constitué de 105 exons ; les mutations sont situées dans 3 régions fonctionnelles qui peuvent être analysées en première intention. De plus, des mutations faux-sens ou non-sens

récessives ont été identifiées dans le gène codant la calséquestrine de type 2 (CASQ2) chez quelques rares cas (Lahat et coll., 2001 ; Postma et coll., 2002). Une bradycardie sinusale est retrouvée chez la plupart des patients porteurs de mutations *RYR2* et *CASQ2*. La détection d'une bradycardie chez un enfant symptomatique doit conduire à pratiquer une épreuve d'effort (Postma et coll., 2005).

Quelques formes de TVC associées ou non à un allongement de l'intervalle QT sont dues à des mutations entraînant une perte de fonction du gène *KCNJ2*, codant le canal potassique Kir 2.1. Ce gène a été initialement décrit comme responsable du syndrome d'Andersen associant des anomalies neuromusculaires et squelettiques à des troubles rythmiques (Schulze-Bahr, 2005). Ce gène a également été aussi décrit comme le gène *LQT7*.

Une mutation du gène *ANK2*, codant l'ankyrine 2, a été récemment identifiée dans une grande famille associant une dysfonction sinusale et un allongement de l'intervalle QT (locus LQT4) (Mohler et Bennett, 2005). Néanmoins, comme l'ankyrine B est une protéine intracellulaire associée à l'échangeur Na^+/Ca^+, à la Na^+/K^+ ATPase et au récepteur à l'inositol triphosphate (InsP3R) localisé dans les tubules transverses du réticulum sarcoplasmique, il n'est pas étonnant que certaines mutations puissent ne pas être associées à un allongement de l'intervalle QT mais à un phénotype de type TVC.

La diversité et l'importance des atteintes cardiaques associées aux mutations de *KCNJ2* et *ANK2*, peu fréquentes semble-t-il, restent à définir.

Syndrome de Brugada

En 1992, les frères Brugada ont décrit une nouvelle entité clinique associant un aspect électrocardiographique particulier à un risque élevé de syncope et de mort subite chez des patients présentant par ailleurs un cœur structurellement normal, appelée depuis syndrome de Brugada (SB) (Brugada et Brugada, 1992). Les anomalies électrocardiographiques sont caractérisées par un sus-décalage du segment ST dans les dérivations précordiales V1 à V3 et une morphologie du complexe QRS de type bloc de branche droit. Les épisodes de syncope sont dus à des tachycardies ventriculaires polymorphes, qui lorsqu'elles dégénèrent en fibrillation ventriculaire conduisent à la mort subite. Ces arythmies surviennent le plus souvent au repos ou durant le sommeil chez les hommes de 40 à 50 ans. Il s'agit d'une maladie arythmogène se transmettant sur le mode autosomique dominant à pénétrance incomplète.

Des consensus concernant les critères électrocardiographiques permettant le diagnostic ont été publiés en 2002 et en 2005 (Wilde et coll., 2002 ; Antzelevich et coll., 2005). Trois types distincts d'anomalies de la repolarisation

peuvent être identifiés mais un seul, le type 1, est considéré comme diagnostique en l'absence de symptômes. Il est à noter que l'ECG se normalise à un moment ou un autre chez à peu près la moitié des patients (Brugada et coll., 2001), ce qui rend difficile le diagnostic des apparentés.

Le diagnostic du SB a été jusqu'à présent posé après exclusion de toute anomalie structurale du cœur. Les examens pratiqués sont l'ECG, l'échographie cardiaque, l'imagerie par résonance magnétique, la coronarographie et la ventriculographie gauche et droite. L'administration intraveineuse d'agents anti-arythmiques de classe I est utilisée pour démasquer les manifestations ECG typiques du SB, en particulier chez les apparentés (Hong et coll., 2004). Ces agents ont pour conséquence la majoration de l'élévation du segment ST ou son apparition si elle était absente sur l'ECG de base.

L'implantation d'un défibrillateur automatique est le seul recours pour la prévention primaire ou secondaire de l'arrêt cardiaque chez les sujets symptomatiques. Ainsi, l'un des objectifs principaux lors de la prise en charge est l'identification des sujets à haut risque de mort subite. Dans ce contexte, la valeur pronostique de l'induction de fibrillation ventriculaire par la stimulation ventriculaire programmée est encore débattue à ce jour chez les sujets asymptomatiques.

Un traitement par la quinidine ou l'hydroquinidine (Serecor®) pourrait être une thérapie efficace pour réduire le risque de survenue d'accidents cardiaques chez les patients asymptomatiques inductibles (Hermida et coll., 2004).

Chez 1 cas sur 5 environ, ce syndrome est provoqué par des mutations sur le gène *SNC5A* codant la sous-unité du canal sodique cardiaque, une protéine impliquée dans le contrôle de l'excitabilité myocardique. Ces mutations faux sens ou conduisant à la perte d'un allèle sont associées à une réduction du nombre de canaux sodiques à la membrane (Viswanathan et Balser, 2004). Néanmoins, les frontières du SB sont encore mal définies ; si la plupart des patients porteurs de mutations *SCN5A* présentent un ralentissement modéré de la conduction auriculo-ventriculaire, certains peuvent avoir des troubles de la conduction progressifs, encore appelés maladie de Lenègre (Schott et coll., 1999), une cardiomyopathie dilatée (Mc Nair et coll., 2004), ou des anomalies structurales (Frustaci et coll., 2005), comme cela a été aussi observé chez des souris déficientes en canaux sodiques (Royer et coll., 2005).

D'après une étude récente, parmi les patients diagnostiqués comme présentant un syndrome de Brugada sans mutation du gène *SCN5A*, un nombre important présenterait des anomalies histologiques non décelables à angiographie d'origine inflammatoire ou autre (Frustaci et coll., 2005). Ceci suggère que des biopsies myocardiques pourraient aider à une meilleure compréhension et classification de ces pathologies.

Selon certaines équipes, le syndrome de Brugada serait dû à une anomalie électrique primaire du myocarde droit pouvant entraîner une dégénération des myocytes au cours de l'évolution de la maladie (Gussak et coll., 1999) tandis que pour d'autres, celui-ci serait une forme précoce de cardiomyopathie arythmogène du ventricule droit, c'est-à-dire la manifestation d'une cardiomyopathie masquée qui deviendrait histologiquement décelable après une période de latence (Saffitz, 2005).

L'identification de nouveaux gènes et mutations aidera à mieux comprendre les diverses pathologies liées à un risque important de fibrillation ventriculaire ; c'est un enjeu majeur pour la recherche, rendu difficile par la rareté de grandes familles et par la complexité du diagnostic.

Cardiomyopathies

Les cardiomyopathies sont le plus souvent des pathologies se développant progressivement avec l'âge et du fait de cette pénétrance partielle, leur incidence est difficile à estimer. Dans le cadre des études familiales, l'identification des sujets asymptomatiques potentiellement atteints nécessite un ensemble d'examens complémentaires le plus souvent non invasifs comme l'ECG, l'échocardiographie ou l'IRM. Ceci est aujourd'hui facilité par les études moléculaires quand une mutation a été identifiée.

La prévalence de la cardiomyopathie hypertrophique (CMH) a été étudiée de façon prospective et évaluée à 1/500 dans une population de jeunes adultes (Maron et coll., 1995a). Pour les cardiomyopathies dilatées (CMD) et les dysplasies ventriculaires droites arythmogènes (DVDA), les chiffres rapportés dans la littérature sont de 1/2 000 et de 1 à 2/10 000 respectivement. La transmission est le plus souvent autosomique dominante mais des formes autosomiques récessives sont aussi responsables de CMD et de DVDA.

Quand ces pathologies sont diagnostiquées chez un sujet jeune asymptomatique, le sport doit être déconseillé car il est associé à un nombre important de morts subites (Maron et coll., 1995b ; Heidbuchel et coll., 2003).

Cardiomyopathies hypertrophiques

Les CMH sont caractérisées par une hypertrophie du ventricule gauche sans dilatation, en l'absence de toute maladie qui pourrait provoquer une augmentation de l'épaisseur de la paroi du ventricule gauche. Elle peut revêtir différents aspects cliniques et anatomiques et la sévérité est très variable, des formes asymptomatiques jusqu'aux patients présentant une insuffisance cardiaque due à une évolution vers une cardiomyopathie restrictive.

Les examens échocardiographiques en mode TM et bidimensionnel sont les examens clés permettant de reconnaître l'hypertrophie et d'en déterminer le siège. Elle touche le plus souvent le septum interventriculaire, mais parfois la pointe ou seulement la paroi latérale.

La CMH est associée à un très large spectre clinique : syncopes, vertiges, douleurs thoraciques, dyspnées, arythmies. Sa gravité est liée à la mort subite à l'effort, évaluée à 5 % (1 à 2 %) par an, et à l'accroissement de la rigidité ventriculaire qui entraîne une insuffisance cardiaque.

D'un point de vue histologique, la CMH est caractérisée par une désorganisation myocytaire, les cellules étant hypertrophiées et perdant leur orientation régulière jusqu'à former des angles droits. De nombreux sujets ont un ECG anormal parfois associé à un examen échocardiographique normal, qui peut être le reflet de la désorganisation myofibrillaire. Aucun traitement médicamenteux (bêta-bloquants, antagonistes calciques) ne s'est avéré efficace dans la régression de l'hypertrophie mais ils sont utiles pour l'amélioration des symptômes. Seul le défibrillateur implantable permet une prévention efficace de la mort subite et sera envisagée en cas de mort subite récupérée ou de syncope typique ou dans certains cas de troubles du rythme ventriculaire avec identification d'une mutation associée à un pronostic péjoratif. Dans les formes les plus sévères, une greffe cardiaque est généralement pratiquée.

La plupart des gènes impliqués ont été identifiés par génétique inverse et montrent une grande hétérogénéité allélique et génique (Seidman et Seidman, 2001). Ces gènes codent pour des protéines du sarcomère :
• protéines de filament épais comme les chaînes lourdes et légères de la myosine ;
• protéines du filament fin comme l'actine α cardiaque, la tropomyosine et les protéines du complexe de la troponine (T, C, I) ;
• protéines jouant un rôle dans le maintien de la structure du sarcomère comme la protéine C cardiaque ou la titine (tableau II).

Plus de 300 mutations, pour la plupart faux-sens, ont été identifiées dans le gène de la chaîne lourde bêta de la myosine, *MYH7*, qui fut le premier à être identifié comme responsable de la CMH (Geisterfer-Lowrance et coll., 1990). L'autre gène majeur, *MYBPC3*, code la protéine C de liaison à la myosine ; les deux tiers des mutations de ce gène sont des mutations conduisant à un décalage du cadre de lecture (Bonne et coll., 1995).

L'étude systématique de 8 gènes chez un ensemble de près de 200 patients français a montré que les gènes les plus fréquemment mutés étaient *MYBPC3* (43 %), *MYH7* (40 %), *TNNI3* (6 %), *TNNT2* (6 %) et *MYL2* (4 %) (Richard et coll., 2003).

Le profil évolutif de la maladie et sa présentation clinique peuvent être très différents d'un sujet à l'autre aussi bien pour des mutations dans des gènes

différents que des mutations au sein d'un même gène voire d'une même mutation. Bien que les mutations de certains gènes semblent plus souvent associées à des accidents rythmiques, aucun schéma clair en termes de relations entre phénotype et génotype permettant d'orienter sur l'étude d'un gène donné n'a pu encore être établi (Charron et coll., 2002).

Tableau II : Gènes responsables des cardiomyopathies hypertrophiques

Protéine	Gène	Locus	Particularités
Filament épais du sarcomère			
Chaîne lourde β de la myosine	*MYH7*	14q12	
Chaîne lourde α de la myosine	*MYH6*	14q12	
Chaîne légère essentielle de la myosine	*MYL3*	3q21.2-q21.3	
Chaîne légère régulatrice de la myosine	*MYL2*	12q23-q24.3	
Filament fin du sarcomère			
Actine α cardiaque	*ACTC*	15q14	
Troponine T cardiaque	*TNNT2*	1q32	
Troponine I cardiaque	*TNNI3*	19p13.4	
Troponine C cardiaque	*TNNC1*	3p21.3	
α-Tropomyosine squelettique	*TPM1*	15q22.1	
Sarcomère et protéines associées à la strie Z			
Protéine C cardiaque	*MYBPC3*	11p11.2	
Titine	*TTN*	2q35	Myopathie (AD[a])
Protéine LIM musculaire	*CSRP3*	11p15.1	
Téléthonine	*TCAP*	17q12	Myopathie (AD[a])
Sarcolemme			
Cavéoline 3	*CAV3*	3p25	Myopathie (AD[a], AR[b])
Réticulum sarcoplasmique			
Phospholamban	*PLB*	6q22.1	

[a] AD : maladie transmise sur le mode autosomique dominant ; [b] AR : maladie transmise sur le mode autosomique récessif

Des mutations ont été identifiées dans 13 gènes et il est pratiquement impossible à l'heure actuelle de séquencer tous ces gènes chez un même patient. Néanmoins, l'analyse des 5 gènes les plus fréquemment mutés permet de détecter la mutation causale chez 70 à 80 % des patients. De plus dans 3 à 5 % des cas, des génotypes complexes associant deux mutations hétéroalléliques ou sur deux gènes différents expliquent les phénotypes les plus sévères (Richard et coll., 2003). Les études fonctionnelles suggèrent que les mutations des protéines sarcomériques entraînent une altération primitive de la fonction du sarcomère, avec une hypertrophie secondaire et compensatrice.

Cardiomyopathies dilatées

Les CMD sont caractérisées par une dilatation des cavités cardiaques, ventricule gauche ou ventricules gauche et droit, qui peut être considérable et par une altération de la fonction systolique gauche. L'histoire naturelle est associée à un mauvais pronostic dû à la survenue d'insuffisance cardiaque et à la possibilité de morts subites. Elles constituent une cause majeure de transplantations cardiaques et sont un problème important en santé publique tant par leur importance que par leur fréquence. Il s'agit souvent de pathologies multifactorielles et le rôle d'anomalies immunologiques, d'infections virales ou de facteurs environnementaux tels qu'une consommation excessive d'alcool est démontré depuis longtemps.

La majorité des cas sont sporadiques et auraient une origine multifactorielle associant des facteurs environnementaux et génétiques (gènes de prédisposition). Dans 20 à 35 % des cas, on détecte une forme familiale monogénique avec un mode de transmission variable (tableau III).

Tableau III : Gènes responsables des cardiomyopathies dilatées

Protéine	Gène	Locus	Particularités
Sarcomère			
Chaîne lourde β de la myosine	*MYH7*	14q12	
Troponine T	*TNNT2*	1q32	
Troponine I	*TNNI3*	19q13.4	
Troponine C	*TNNC1*	3p21.1	
Actine α cardiaque	*ACTC*	15q14	
α-Tropomyosine squelettique	*TPM1*	15q22.1	
Protéine C cardiaque	*MYBPC3*	11p11.2	
Sarcomère et protéines associées à la strie Z			
Titine	*TTN*	2q35	Myopathie
Titine-cap/ Téléthonine	*TCAP*	17q12	Myopathie
Protéine du muscle LIM	*CSRP3*	11p15.1	
Métavinculine	*VCL*	10q22.1-q23	
Protéine Zasp	*LDB3*	10q22.2-q23.3	Myopathie myofibrillaire
Cytosquelette			
Dystrophine	*DMD*	Xp21.2	Myopathie
δ-Sarcoglycane	*SGCD*	5q33	Myopathie
Filaments intermédiaires			
Desmine	*DES*	2q35	Myopathie
Lamine A/C	*LMNA*	1q21.2	Troubles de la conduction Myopathie
Canaux et protéines associées			
Canal potassique ATP dépendant	*SUR2A/ABCC9*	12p12.1	Tachycardies ventriculaires
Phospholamban	*PLN*	6q22.1	
Mitochondries			
Tafazzine	*TAZ*	Xq28	Syndrome de Barth

Il existe une grande diversité des causes génétiques incriminées (Amara et coll., 2004). Les mutations identifiées peuvent toucher des gènes codant :

- des protéines du sarcomère et altérer la production de la force ;
- des protéines du cytosquelette et altérer la transmission de la force ;
- des protéines nucléaires et altérer notamment la stabilité nucléaire ; des mutations peuvent être également présentes sur des gènes codant d'autres protéines impliquées dans différents mécanismes intervenant dans la fonction cardiaque, que ce soit la signalisation calcique ou l'apoptose.

Ces mutations n'expliquent qu'un faible pourcentage des cas familiaux. Ce sont les mutations du gène codant la chaîne lourde de la myosine (*MYH7*) qui sont les plus fréquentes, mais elles sont trouvées chez moins de 10 % des cas familiaux, ce qui rend la recherche de mutation dans un contexte diagnostique très limitée, voire impossible (Chang et Potter, 2005).

Néanmoins, dans le cas d'enquête familiale, il est important de dépister les apparentés, de diagnostiquer les formes débutantes et de rechercher les phénotypes annexes qui peuvent orienter vers un gène donné particulier comme celui de la lamine A/C en cas d'atteinte musculaire latente ou des troubles de la conduction auriculo-ventriculaire (Fatkin et coll., 1999 ; Meune et coll., 2006).

Dysplasie ventriculaire droite arythmogène

La dysplasie ventriculaire droite arythmogène (DVDA) est une cardiomyopathie du ventricule droit caractérisée par une infiltration adipeuse du myocarde avec persistance de fibres myocardiques survivantes entourées de fibrose. Elle entraîne une dilatation ventriculaire droite, localisée puis diffuse, et tardivement des manifestations d'insuffisance cardiaque. Elle peut aussi être associée à une atteinte ventriculaire gauche. Elle a pour conséquence des anomalies électriques souvent visibles sur ECG en précordiales droites : inversion de l'onde T, micro-potentiels, onde epsilon et retard de la conduction auriculo-ventriculaire qui peuvent conduire à la survenue de tachycardies ventriculaires, de syncopes et de fibrillations ventriculaires. Le risque de mort subite est élevé avant l'âge de 35 ans, en particulier lors d'exercice physique.

Le diagnostic est établi après des explorations non invasives (ECG et échocardiographie) ou invasives plus spécifiques, comme l'angioscintigraphie en contraste de phase ou l'angiographie du ventricule droit et du ventricule gauche. L'exploration électrophysiologique peut être proposée en vue d'évaluer le risque de déclenchement de tachycardies ventriculaires ou fibrillations ventriculaires. Elle permet également de cartographier les tachycardies ventriculaires en vue d'un éventuel geste d'ablation.

Les troubles du rythme ventriculaire sont le plus souvent bien contrôlés par les anti-arythmiques, les méthodes ablatives et le défibrillateur implantable.

La DVDA est transmise le plus souvent selon un mode autosomique dominant. Neuf loci ont été identifiés depuis 1994 mais c'est depuis moins de 5 ans que les premières mutations ont été identifiées dans des protéines du desmosome (Sen-Chowdhry et Syrris, 2005) (tableau IV). Le premier gène a été découvert grâce à la maladie de Naxos qui est une forme récessive de DVDA avec une atteinte de la peau et des cheveux : il s'agissait d'une délétion de 2 pb dans le gène de la plakoglobine (McKoy et coll., 2000). De même, des mutations récessives ou dominantes de la desmoplakine (DSP), la protéine la plus représentée du desmosome qui fait le lien entre le desmosome et les filaments intermédiaires, ont été identifiées chez des patients (Norgett et coll., 2000 ; Rampazzo et coll., 2002 ; Alcalai et coll., 2003). Mais il semble que ce soit la plakophiline 2 qui s'avère à ce jour la protéine la plus fréquemment mutée dans la DVDA classique. Dans une série de 120 propositus, une mutation a été retrouvée chez 25 % d'entre eux (Gerull et coll., 2004).

Tableau IV : Gènes responsables des dysplasies ventriculaires droites arythmogènes (DVDA)

Localisation	Protéine	Gène	Locus	Particularités
Desmosome	Plakoglobine	*JUP*	17q21	Maladie de Naxos (AR*)
	Desmoplakine	*DSP*	6p24	Syndrome de Carjaval (AR*)
	Plakophiline-2	*PKP2*	12p11	
Réticulum sarcoplasmique	Récepteur à la ryanodine de type 2	*RYR2*	1q42-q43	
Cytokine Rôle sur la matrice extracellulaire ou sur la stabilité des jonctions intercellulaires ?	*Transforming growth factor* β3	*TGFB3*	14q23-q24	Mutations dans les régions régulatrices conduisant à une surexpression

* AR : maladie transmise sur le mode autosomique récessif

Quelques mutations ont été rapportées dans le gène codant le récepteur de la ryanodine cardiaque, *RYR2* (Tiso et coll., 2001), et dans le gène *TGF* (Beffagna et coll., 2005).

Il y a encore peu de mutations identifiées à ce jour ; ceci ne permet pas d'établir des relations phénotype-génotype mais il est certain que les connaissances vont croître rapidement pour ces pathologies dans les prochaines années. L'identification des mutations dans les familles permettra de détecter les porteurs asymptomatiques, de les suivre et de leur contre-indiquer une

activité sportive intense. De plus, on peut espérer que certaines anomalies électrocardiographiques pourront constituer des marqueurs pour orienter le diagnostic moléculaire.

En conclusion, la probabilité d'identifier une mutation pour un patient atteint d'un trouble du rythme ou d'une cardiomyopathie d'origine génétique est aujourd'hui importante pour un patient atteint du SQTL ou d'une CMH, car pour chacune de ces deux pathologies il y a deux gènes majeurs – *KCNQ1* et *KCNH2* pour le SQTL et *MYH7* et *MyBPC3* pour la CMH – qui sont mutés dans 60 à 70 % des cas. Cette probabilité est moindre pour les autres pathologies.

Néanmoins, les connaissances sur les protéines responsables de ces pathologies progressent rapidement et nous aident à mieux les définir d'un point de vue nosologique, à envisager une prise en charge plus précoce des patients et le développement de nouvelles thérapies.

Pascale Guicheney
Institut de myologie, Inserm U 582
Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris

BIBLIOGRAPHIE

ALCALAI R, METZGER S, ROSENHECK S, MEINER V, CHAJEK-SHAUL T. A recessive mutation in desmoplakin causes arrhythmogenic right ventricular dysplasia, skin disorder, and woolly hair. *J Am Coll Cardiol* 2003, **42** : 319-327

AMARA ME, VILLARD E, KOMAJDA M. Mise au point de la cardiomyopathie dilatée familiale. *Ann Cardiol Angéiol* 2004, **54** : 151-156

ANTZELEVITCH C, BRUGADA P, BORGGREFE M, BRUGADA J, BRUGADA R, et coll. Brugada syndrome: report of the second consensus conference. *Heart Rhythm* 2005, **2** : 429-440

AYDIN A, BAHRING S, DAHM S, GUENTHER UP, UHLMANN R, et coll. Single nucleotide polymorphism map of five long-QT genes. *J Mol Med* 2005, **83** : 159-165

BEFFAGNA G, OCCHI G, NAVA A, VITIELLO L, DITADI A, et coll. Regulatory mutations in transforming growth factor-beta3 gene cause arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy type 1. *Cardiovasc Res* 2005, **65** : 366-373

BONNE G, CARRIER L, BERCOVICI J, CRUAUD C, RICHARD P, et coll. Cardiac myosin binding protein-C gene splice acceptor site mutation is associated with familial hypertrophic cardiomyopathy. *Nat Genet* 1995, **11** : 438-440

BRUGADA P, BRUGADA J. Right bundle branch block, persistent ST elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1992, **20** : 1391-1396

BRUGADA P, BRUGADA J, BRUGADA R. Dealing with biological variation in the Brugada syndrome. *Eur Heart J* 2001, **22** : 2231-2232

CHANG AN, POTTER JD. Sarcomeric protein mutations in dilated cardiomyopathy. *Heart Fail Rev* 2005, **10** : 225-235

CHARRON P, HERON D, GARGIULO M, RICHARD P, DUBOURG O, et coll. Genetic testing and genetic counselling in hypertrophic cardiomyopathy: the French experience. *J Med Genet* 2002, **39** : 741-746

CHUGH SS, JUI J, GUNSON K, STECKER EC, JOHN BT, et coll. Current burden of sudden cardiac death: multiple source surveillance versus retrospective death certificate-based review in a large U.S. community. *J Am Coll Cardiol* 2004, **44** : 1268-1275

COUMEL P, FIDELLE J, LUCET V, ATTUEL P, BOUVRAIN Y. Catecholamine-induced severe ventricular arrhythmias with Adams-Stokes syndrome in children: report of four cases. *Brit Heart J* 1978, **40** : 28-37

FATKIN D, MACRAE C, SASAKI T, WOLFF MR, PORCU M, et coll. Missense mutations in the rod domain of the lamin A/C gene as causes of dilated cardiomyopathy and conduction-system disease. *N Engl J Med* 1999, **341** : 1715-1724

FRUSTACI A, PRIORI SG, PIERONI M, CHIMENTI C, NAPOLITANO C, et coll. Cardiac histological substrate in patients with clinical phenotype of Brugada syndrome. *Circulation* 2005, **112** : 3680-3687

GEISTERFER-LOWRANCE AA, KASS S, TANIGAWA G, VOSBERG HP, MCKENNA W, et coll. A molecular basis for familial hypertrophic cardiomyopathy: a beta cardiac myosin heavy chain gene missense mutation. *Cell* 1990, **62** : 999-1006

GERULL B, HEUSER A, WICHTER T, PAUL M, BASSON CT, et coll. Mutations in the desmosomal protein plakophilin-2 are common in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Nature Genet* 2004, **36** : 1162-1164

GOUAS L, BELLOCQ C, BERTHET M, POTET F, DEMOLOMBE S, et coll. New KCNQ1 mutations leading to haploinsufficiency in a general population; Defective trafficking of a KvLQT1 mutant. *Cardiovasc Res* 2004, **63** : 60-68

GOUAS L, NICAUD V, BERTHET M, FORHAN A, TIRET L, et coll. Association of KCNQ1, KCNE1, KCNH2 and SCN5A polymorphisms with QTc interval length in a healthy population. *Eur J Hum Genet* 2005, **13** : 1213-1222

GUSSAK I, ANTZELEVITCH C, BJERREGAARD P, TOWBIN JA, CHAITMAN BR. The Brugada syndrome: clinical, electrophysiologic and genetic aspects. *J Am Coll Cardiol* 1999, **33** : 5-15

GUSSAK I, BRUGADA P, BRUGADA J, WRIGHT RS, KOPECKY SL, et coll. Idiopathic short QT interval: a new clinical syndrome? *Cardiology* 2000, **94** : 99-102

HEIDBUCHEL H, HOOGSTEEN J, FAGARD R. High prevalence of right ventricular involvement in endurance athletes with ventricular arrhythmias. Role of an electrophysiologic study in risk stratification. *Eur Heart J* 2003, **24** : 1469-1470

HERMIDA JS, DENJOY I, CLERC J, EXTRAMIANA F, JARRY G, et coll. Hydroquinidine therapy in Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2004, **43** : 1853-1860

HONG K, BRUGADA J, OLIVA A, BERRUEZO-SANCHEZ A, POTENZA D, et coll. Value of electrocardiographic parameters and ajmaline test in the diagnosis of Brugada syndrome caused by SCN5A mutations. *Circulation* 2004, **110** : 3023-3027

JERVELL A, LANGE-NIELSEN F. Congenital deaf mutism, functional heart disease with prolongation of the QT interval and sudden death. *Am Heart J* 1957, **54** : 59-68

LAHAT H, PRAS E, OLENDER T, AVIDAN N, BEN-ASHER E, et coll. A missense mutation in a highly conserved region of CASQ2 is associated with autosomal recessive catecholamine-induced polymorphic ventricular tachycardia in Bedouin families from Israel. *Am J Hum Genet* 2001, **69** : 1378-1384

LAITINEN PJ, BROWN KM, PIIPPO K, SWAN H, DEVANEY JM, et coll. Mutations of the cardiac ryanodine receptor (RyR2) gene in familial polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation* 2001, **103** : 485-490

LEENHARDT A, LUCEY V, DENJOY I, GRAU F, DO NGOC D, COUMEL P. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in children: a 7-year follow-up of 21 patients. *Circulation* 1995, **91** : 1512-1519

LUPOGLAZOFF JM, DENJOY I, GUICHENEY P, CASASOPRANA A, COUMEL P. Syndrome du QT long congénital. *Arch Pédiatr* 2001, **8** : 525-534

LUPOGLAZOFF JM, DENJOY I, VILLAIN E, FRESSART V, LEGALL-PETIT I, et coll. Neonatal forms of congenital long QT syndrome. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2004, **97** : 479-483

MARON BJ, GARDIN JM, FLACK JM, GIDDING SS, KUROSAKI TT, BILD DE. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a general population of young adults. Echocardiographic analysis of 4111 subjects in the CARDIA Study. Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults. *Circulation* 1995a, **92** : 785-789

MARON BJ, PELLICCIA A, SPIRITO P. Cardiac disease in young trained athletes. Insights into methods for distinguishing athlete's heart from structural heart disease, with particular emphasis on hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1995b, **91** : 1596-1601

MCKOY G, PROTONOTARIOS N, CROSBY A, TSATSOPOULOU A, ANASTASAKIS A, et coll. Identification of a deletion in plakoglobin in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy with palmoplantar keratoderma and woolly hair (Naxos disease). *Lancet* 2000, **355** : 2119-2124

MC NAIR WP, KU L, TAYLOR MR, FAIN PR, DAO D, et coll. SCN5A mutation associated with dilated cardiomyopathy, conduction disorder, and arrhythmia. *Circulation* 2004, **110** : 2163-2167

MEUNE C, VAN BERLO JH, ANSELME F, BONNE G, PINTO YM, DUBOC D. Primary prevention of sudden death in patients with lamin A/C gene mutations. *N Engl J Med* 2006, **354** : 209-210

MOHLER PJ, BENNETT V. Ankyrin-based cardiac arrhythmias: a new class of channelopathies due to loss of cellular targeting. *Curr Opin Cardiol* 2005, **20** : 189-193

MOSS AJ, SCHWARTZ PJ, CRAMPTON RS, TZIVONI D, LOCATI EH, et coll. The long QT syndrome: prospective longitudinal study of 328 families. *Circulation* 1991, **84** : 1136-1144

NORGETT EE, HATSELL SJ, CARVAJAL-HUERTA L, CABEZAS JC, COMMON J, et coll. Recessive mutation in desmoplakin disrupts desmoplakin-intermediate filament interactions and causes dilated cardiomyopathy, woolly hair and keratoderma. *Hum Mol Genet* 2000, **9** : 2761-2766

POSTMA AV, DENJOY I, HOORNTJE TM, LUPOGLAZOFF JM, DA COSTA A, et coll. Absence of calsequestrin 2 causes severe forms of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circ Res* 2002, **91** : e21-e26

POSTMA AV, DENJOY I, KAMBLOCK J, ALDERS M, LUPOGLAZOFF JM, et coll. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: RYR2 mutations, bradycardia, and follow up of the patients. *J Med Genet* 2005, **42** : 863-870

PRIORI SG, NAPOLITANO C, TISO N, MEMMI M, VIGNATI G, et coll. Mutations in the Cardiac Ryanodine Receptor Gene (hRyR2) Underlie Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia. *Circulation* 2000, **102** : r49-r53

RAMPAZZO A, NAVA A, MALACRIDA S, BEFFAGNA G, BAUCE B, et coll. Mutation in human desmoplakin domain binding to plakoglobin causes a dominant form of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am J Hum Genet* 2002, **71** : 1200-1206

RICHARD P, CHARRON P, CARRIER L, LEDEUIL C, CHEAV T, et coll. Hypertrophic cardiomyopathy: distribution of disease genes, spectrum of mutations, and implications for a molecular diagnosis strategy. *Circulation* 2003, **107** : 2227-2232

ROMANO C, GEMME G, PONGIGLIONE R. Aritmie cardiache rare dell'eta pediatria. *Clin Pediatr* 1963, **45** : 656-683

ROYER A, VAN VEEN TA, LE BOUTER S, MARIONNEAU C, GRIOL-CHARHBILI V, et coll. Mouse model of SCN5A-linked hereditary Lenegre's disease: age-related conduction slowing and myocardial fibrosis. *Circulation* 2005, **111** : 1738-1746

SAFFITZ JE. Structural heart disease, SCN5A gene mutations, and Brugada syndrome: a complex menage a trois. *Circulation* 2005, **112** : 3672-3674

SCHOTT JJ, ALSHINAWI C, KYNDT F, PROBST V, HOORNTJE TM, et coll. Cardiac conduction defects associate with mutations in SCN5A. *Nat Genet* 1999, **23** : 20-21

SCHULZE-BAHR E. Short QT syndrome or Andersen syndrome: Yin and Yang of Kir2.1 channel dysfunction. *Circ Res* 2005, **96** : 703-704

SEIDMAN JG, SEIDMAN C. The genetic basis for cardiomyopathy: from mutation identification to mechanistic paradigms. *Cell* 2001, **104** : 557-567

SEN-CHOWDHRY S, SYRRIS PW. Genetics of right ventricular cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005, **16** : 927-935

SPLAWSKI I, SHEN J, TIMOTHY K, LEHMANN ML, PRIORI S, et coll. Spectrum of mutations in long QT syndrome genes KVLQT1, HERG, SCN5A, KCNE1, and KCNE2. *Circulation* 2000, **102** : 1178-1185

TISO N, STEPHAN DA, NAVA A, BAGATTIN A, DEVANEY JM, et coll. Identification of mutations in the cardiac ryanodine receptor gene in families affected with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy type 2 (ARVD2). *Hum Mol Genet* 2001, **10** : 189-194

VISWANATHAN PC, BALSER JR. Inherited sodium channelopathies: a continuum of channel dysfunction. *Trends Cardiovasc Med* 2004, **14** : 28-35

WARD OC. A New familial cardiac syndrome in children. *J Irish Med Assoc* 1964, **54** : 103-106

WILDE AA, ANTZELEVITCH C, BORGGREFE M, BRUGADA J, BRUGADA R, et coll. Proposed diagnostic criteria for the Brugada syndrome: consensus report. *Circulation* 2002, **106** : 2514-2519

Tests présymptomatiques en neurogénétique

Un des faits nouveaux en génétique médicale est d'avoir montré que les maladies héréditaires à révélation tardive sont plus nombreuses et plus fréquentes que l'on croyait. On peut estimer qu'environ 1 %, peut-être plus, de la population d'âge adulte est concerné par ces pathologies. Différentes maladies, la plupart de nature neurodégénérative, sont concernées. De nombreux gènes sont déjà identifiés et l'hétérogénéité génétique s'est révélée très importante. Ces connaissances génétiques permettent donc un diagnostic présymptomatique par analyse moléculaire chez le sujet à risque élevé pour ces affections.

Certaines de ces maladies sont monogéniques dans la totalité ou la quasi-totalité des cas, telles la maladie de Huntington ou la dystrophie myotonique de Steinert ; d'autres au contraire sont des sous-entités mendéliennes de maladies qui, dans la grande majorité des cas seront multifactorielles, citons les démences de type Alzheimer, ou la maladie de Parkinson (tableau I). Il est cependant troublant de noter que dans le cas de la maladie de Parkinson les formes héréditaires monogéniques ne se distinguent pas des formes dites « sporadiques ou idiopathiques » de la même maladie, autant en ce qui concerne l'âge de début de la maladie et la progression. Ces maladies se transmettent dans la majorité des cas selon un mode dominant autosomique, parfois avec une pénétrance réduite. Certaines sont très graves, aucun traitement préventif ou curatif n'existe ; d'autres peuvent être traitées, ou prévenues avec une efficacité variable selon la maladie.

De façon schématique, un test génétique peut être proposé dans trois situations différentes. La première est de confirmer le diagnostic d'une maladie génétique chez une personne ayant des symptômes ; le test peut alors être considéré comme un moyen de porter avec certitude un diagnostic évoqué cliniquement. La deuxième situation concerne les maladies neurologiques à révélation tardive ; elles peuvent susciter une demande de diagnostic présymptomatique, « faire un test génétique » avant que des signes de la maladie héréditaire soient apparus. Être porteur, développer la maladie et risquer de la transmettre, ou ne pas être porteur et ne pas transmettre la maladie sont les deux résultats possibles dans cette deuxième situation. La troisième situation est le diagnostic prénatal pour un fœtus à risque, acte controversé et difficile dans les maladies qui se manifestent à l'âge adulte. Nous centrerons cette revue sur les tests présymptomatiques et leurs conséquences sur les demandes de diagnostic prénatal.

Interrogations face au test présymptomatique

Un premier niveau de la réflexion, « faire ou ne pas faire un test prédictif », s'organise autour des possibilités de traitement ou de prévention. Il serait idéal de transformer un test présymptomatique en test de « dépistage », terme qui implique un traitement ou une prévention comme conséquence immédiate du test. La question de faire ou de ne pas faire serait obsolète. Les possibilités de prévention s'étalent entre le dépistage, c'est-à-dire la possibilité d'une prévention maximale (par exemple, chirurgie préventive dans le cas des cancers de la thyroïde dans la néoplasie endocrine multiple de type II), et le test « brut » sans possibilité de traitement et de prévention après un résultat défavorable, dans le cas de maladies neurodégénératives dont l'exemple le plus connu est celui de la maladie de Huntington, mais d'autres sont cités dans le tableau I. Entre ces deux extrêmes, les maladies s'échelonnent avec une possibilité de prévention ou de traitement plus ou moins efficaces (surveillance renforcée voire mastectomie et ovariectomie dans le cancer du sein dû à une mutation BRCA1). Selon la pathologie, le degré d'intervention possible varie et ceci est schématiquement présenté dans la figure 1.

Tableau I : Exemples de maladies neurodégénératives héréditaires pour lesquelles existent des formes héréditaires et pour lesquelles un test prédictif est possible dans certains sous-groupes génétiques

Maladie	Forme(s) monogénique(s) Prévalence en Europe	Principaux gènes impliqués	Formes non génétiques
Maladies de Huntington	0,5-1/10 000	*IT15* (90 %), *HDL2* (< 1 %), *PrP* (< 1 %)	–
Maladie d'Alzheimer	1/10 000	*APP, PSEN1, PSEN2*	+++
Maladie de Creutzfeld-Jakob	< 1/100 000	PrP	+
Maladie de Parkinson	1/5 000	α-synuclein, Parkin, *UCHL-1, Pink1, DJ1, LRRK2*	+++
Sclérose latérale amyotrophique	Oui	*SOD1*	++
Ataxies cérébelleuses autosomiques dominantes	3-5/100 000	*SCA1-27*	–
Paraparésies spastiques autosomiques dominantes	2-3/100 000 ?	*SPG3, 4, 6, 8, 9, 10, 12, 13, 17, 19*	–
Myotonie de Steinert	1/25 000	*DM1, DM2*	–

–, +, ++, +++ : proportion de formes non génétiques (pourcentages exacts difficiles à estimer)

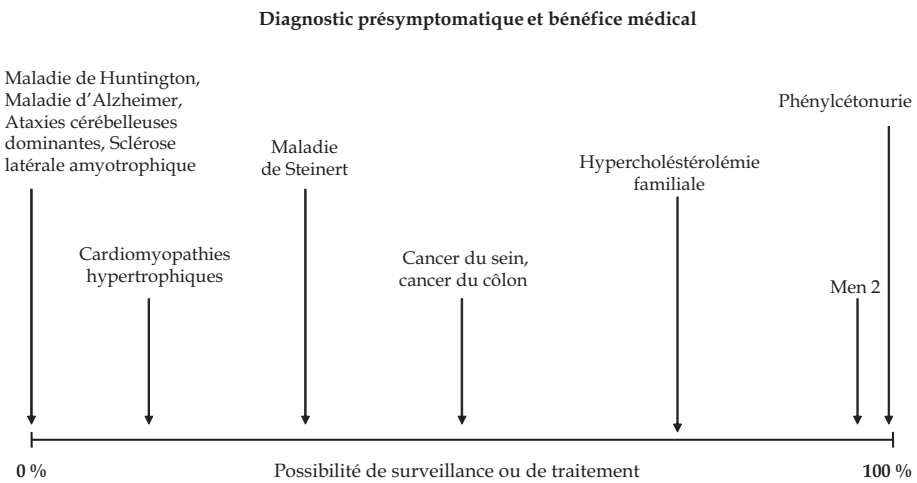


Figure 1 : Degrés d'intervention possibles selon la pathologie

La prise de décision chez la personne à risque prendra en compte les possibilités de prévention et le vécu de la maladie chez le membre atteint de la famille. En effet, une maladie jugée relativement bénigne pour les médecins mais associée à un vécu douloureux individuel et familial peut être à l'origine de demandes de test présymptomatique et même prénatal.

Pouvoir prédictif du test présymptomatique et ses limites

Il s'agit du deuxième niveau de discussion autour de la question de faire ou de ne pas faire un test prédictif. Selon la maladie, le pouvoir prédictif du test est très différent. A priori, la valeur prédictive est claire pour les maladies monogéniques avec une pénétrance complète : si vous êtes porteur, vous allez développer la maladie. Mais quand et comment ? L'âge de début de la maladie est souvent très variable pour les maladies de transmission dominante, même à révélation tardive : en moyenne entre 30 et 50 ans mais des formes après 60 ans ne sont pas rares. La pénétrance incomplète de la mutation et l'expressivité clinique variable de la maladie sont à la base du faible pouvoir prédictif pour beaucoup de maladies dominantes, à révélation tardive. Le test génétique ne permet donc pas réellement de prédire précisément l'avenir de la personne porteuse. Quels seront l'âge de début, l'évolution et la gravité ? Le test génétique détermine un génotype mais non pas un phénotype. Ainsi, le pouvoir prédictif du test génétique est à la fois fort car il donne une quasi-certitude d'être atteint en cas de résultat défavorable, mais il est aussi faible car il est incapable de prédire le début et l'évolution.

Dans les maladies multifactorielles qui relèvent tout à la fois de facteurs génétiques et de facteurs environnementaux, le pouvoir prédictif du test génétique est très faible. En effet, les facteurs génétiques impliqués sont largement répandus dans la population générale et bon nombre de personnes porteuses d'un de ces facteurs ne développeront jamais la maladie. Dans le cas de la maladie d'Alzheimer, l'allèle E4 de l'apolipoprotéine (ApoE4) est un facteur de risque important avec un risque augmenté d'un facteur de 2 à 3 chez les hétérozygotes et de 7 à 9 chez les homozygotes. Le test génétique est peu contributif pour confirmer la maladie chez une personne malade, puisque d'authentiques patients avec une maladie d'Alzheimer ne portent pas l'allèle E4. Pour l'instant, le test génétique et la révélation de ce facteur de risque n'ont aucune utilité clinique chez une personne saine.

La prédiction est donc très relative, il s'agit plus de la révélation d'un statut génétique que de l'état clinique et les personnes à risque doivent connaître les incertitudes médicales quant à la prédiction *per se*.

Le diagnostic présymptomatique ne se conçoit donc actuellement que chez une personne à risque pour une affection monogénique qui souhaite réellement connaître son statut génétique après le diagnostic de l'affection chez un malade dans la famille, sans en tirer un bénéfice médical immédiat et en acceptant les incertitudes quant aux détails cliniques.

Exemple de la maladie de Huntington

La maladie de Huntington (MH) a donné lieu à la réflexion la plus approfondie et bénéficie du plus grand recul dans la pratique de tests présymptomatiques. Cette maladie est la première pour laquelle un test présymptomatique devint techniquement possible par une analyse indirecte dès la fin des années 1980 et fiable, par analyse directe, depuis 1993 avec la découverte du gène responsable de la maladie et de sa mutation causale. C'est une maladie de transmission autosomique dominante et c'est par ailleurs une histoire familiale de troubles psychiatriques, cognitifs et de comportement ou mouvements anormaux qui est très souvent retrouvée. Il s'agit d'une maladie héréditaire rare avec une prévalence estimée à 0,5 à 1/10 000 en Europe et qui touche toutes les ethnies (Bates et coll., 2002). La base moléculaire de la maladie de Huntington est l'expansion anormale d'un trinucléotide CAG (cytosine, adénine, guanine) dans le premier exon du gène *IT15* codant la huntingtine ; ce gène est localisé sur le bras court du chromosome 4. Le nombre de répétitions est inférieur à 30 sur les chromosomes normaux et supérieur ou égal à 36 chez les patients. Dans la majorité des cas, la longueur de l'expansion se situe entre 40 et 45 CAG. Il existe une corrélation inverse entre le nombre de CAG et l'âge de début, la sévérité clinique et l'intensité des lésions neuropathologiques mais il existe d'importantes variations individuelles.

Plus le nombre de répétitions est grand, plus l'âge de début est précoce. Néanmoins, le nombre de répétitions CAG ne permet pas de prédire précisément l'âge de début ou la rapidité d'aggravation de la maladie chez un patient donné. Dans la plupart des cas, l'instabilité de la répétition pendant la transmission a pour conséquence l'augmentation de quelques unités du nombre des triplets CAG chez l'enfant porteur. Dans quelques cas rares, la transmission paternelle s'accompagne d'une grande augmentation de la longueur de l'expansion, qui peut dépasser alors 60 répétitions CAG, et être à l'origine de cas juvéniles de la maladie.

L'hétérogénéité génétique est prouvée depuis la découverte d'un second gène *JPH3* (Holmes et coll., 2001). Le phénotype de la MH due à une mutation dans *IT15* ou *JPH3* ne se distingue pas cliniquement mais il a été montré que *JPH3* est beaucoup plus fréquemment associé à une MH chez les patients d'origine africaine (30 % en Afrique du Sud parmi les formes cliniquement établies de MH ; Krause et coll., 2002). De plus, les formes adultes de l'atrophie dentato-rubropallido-luysienne (DRPLA), beaucoup plus fréquentes au Japon qu'en Europe, peuvent mimer une maladie de Huntington.

En France, la mise en place d'une structure d'accueil pour le test présymptomatique de la maladie de Huntington dès 1992 permet aujourd'hui de connaître mieux les motivations et les souhaits des demandeurs, les conséquences de la prédiction sur leur vie et la descendance et l'intérêt d'une structure de prise en charge multidisciplinaire.

Une réflexion internationale a conduit à l'élaboration de règles qui encadrent les bonnes pratiques du diagnostic présymptomatique de la maladie de Huntington (*International Huntington Association* et *World Federation of Neurology*, 1994). Cinq principes sont mis en avant : bénéfice, autonomie, choix éclairé, confidentialité, et égalité. Dans ce cadre, le bénéfice n'est pas thérapeutique et dépend de la demande individuelle de la personne à risque au test. Le principe d'autonomie requiert que le test ne soit demandé qu'à titre individuel et par une personne majeure. Le choix éclairé nécessite de délivrer une information aussi complète que possible sur la maladie et ses caractéristiques génétiques ainsi que les différentes options en matière de test. La confidentialité est capitale pour l'avenir de la personne à risque, surtout si elle reçoit une réponse défavorable. Enfin, le principe d'égalité s'applique aux possibilités d'accès de la personne à risque aux centres qui pratiquent le test présymptomatique sans discrimination de nature financière. Il est clair qu'un diagnostic présymptomatique n'est utile que s'il est à l'origine d'une prise en charge médicale et psychologique.

Afin de prendre en compte les exigences du choix informé, le déroulement du test présymptomatique dans le temps et la prise en charge de la personne à risque par une équipe pluridisciplinaire sont particulièrement importants. La composition de l'équipe reflète les problèmes soulevés par la maladie concernée : généticien et neurologue connaissant la maladie ; psychologue

averti de la transmission autosomique dominante et du devenir des personnes à risque après le test ; assistante sociale au courant des enjeux sociaux et des conséquences dans le domaine des assurances ; et infirmière de génétique consciente de la nécessité du déroulement des entretiens dans le temps et de la disponibilité de l'équipe. L'existence de plusieurs interlocuteurs va permettre une réflexion variée en raison de leurs approches différentes de la maladie, afin de prendre en compte la spécificité de chaque demande. Il est intéressant de constater que le désir de savoir est le moteur le plus grand pour faire le test et que même une grossesse en cours n'est pas plus incitative à faire un test (Lesca et coll., 2002).

Un cadre de trois entretiens après le premier contact jusqu'à la prise de décision et le prélèvement sanguin est proposé : une consultation avec le psychologue, une avec l'assistante sociale et une dernière avec le généticien. Les personnes à risque connaissent le nom des intervenants, une brochure leur est remise avec le numéro de téléphone direct qui permet une organisation adaptée des rendez-vous successifs. La possibilité de rencontrer un psychiatre ou faire un test de mémoire, pour détecter les premiers signes de la maladie, est également offerte. La consultation a été mise en place dès 1992 à l'Hôpital de la Salpêtrière. Aujourd'hui, 15 centres nationaux prennent en charge les demandes.

Depuis la mise en place de notre centre[60], 984 personnes à risque sont venues à cette consultation pour demander un test présymptomatique, 527 (55 %) ont continué la démarche en rencontrant l'ensemble des membres de la consultation, dont 352 ont obtenu le résultat. Trois chiffres soulignent l'importance du temps dans la réflexion de la personne à risque : seules 20 % des personnes à risque formulent une demande de test ; une personne sur deux ne poursuit pas sa démarche après le premier entretien ; une personne sur dix choisit de suspendre sa démarche entre le premier entretien et la prise de sang (Goizet et coll., 2002).

Existe-t-il une différence entre ceux qui poursuivent et ceux qui ne souhaitent pas aller jusqu'au bout de leur demande de diagnostic présymptomatique ? Une étude réalisée dans notre équipe a montré que ceux qui poursuivent ont plusieurs motivations et sont plus orientés vers un projet parental, ou ont déjà des enfants et souhaitent informer leurs enfants de leur risque. En revanche, ceux qui abandonnent ont une connaissance récente de leur risque et un nombre plus limité de motivations. C'est dans cet esprit que le décret du 23 juin 2000 limite la prescription des tests présymptomatiques à l'intervention d'équipes pluridisciplinaires, rassemblant les compétences médicales nécessaires : « Chez une personne asymptomatique, mais présentant des antécédents familiaux, la prescription d'un examen des caractéristiques

60. Département de génétique, Hôpital de la Salpêtrière, Paris

génétiques ne peut avoir lieu que dans le cadre d'une consultation médicale individuelle. Cette consultation doit être effectuée par un médecin œuvrant au sein d'une équipe pluridisciplinaire rassemblant des compétences cliniques et génétiques. Cette équipe doit se doter d'un protocole type de prise en charge et être déclarée au Ministère chargé de la santé… » (Art. 145-15-5). Dans le même décret, la réalisation de ce test chez un mineur est interdite, sauf si ce dernier ou sa famille peut bénéficier personnellement de mesures préventives ou curatives immédiates.

Le test présymptomatique est loin d'être un acte médical neutre. Le résultat équivaut soit à une condamnation, soit à une libération. Quel est l'impact du résultat et les conséquences d'un résultat défavorable ?

Dans la maladie de Huntington, une étude multicentrique montre que, dans ces structures, la proportion d'événements indésirables graves en rapport avec le test présymptomatique reste limitée que le résultat soit défavorable ou non (Almqvist et coll., 1999). Les porteurs sont plus souvent déprimés (56 %) et vont moins bien que les non-porteurs. Néanmoins, 31% des non-porteurs sont déprimés aussi et nécessitent un suivi. Ceci souligne que les entretiens avec des intervenants différents, respectueux du choix de la personne à risque, jouent un rôle crucial dans la préparation au résultat et au suivi ultérieur. Même après un résultat favorable, le temps pour guérir du fait d'être à risque est important à prendre en considération (Gargiulo, 1999). Le temps pour « guérir » du risque est individuel et il est très clairement plus court pour le conjoint que pour la personne à risque dont l'état « d'être à risque » fait partie de son identité.

Des réactions paradoxales peuvent se produire chez les non-porteurs du gène après l'annonce du résultat. Le remaniement identitaire est important, car certaines personnes à risque avaient construit toute leur vie en fonction de l'idée d'être porteurs. D'autres développent une culpabilité du survivant, par rapport à d'autres membres de la fratrie. L'annonce d'un résultat favorable ne permet pas une récupération psychologique immédiate. Il faut du temps pour assimiler cette information, qui remet parfois en question tout un projet de vie.

Le diagnostic prénatal n'est pas une conséquence directe du test présymptomatique. Ceci a été montré par les équipes canadiennes et plus récemment par un groupe de travail européen (Evers-Kiebooms et coll., 2002a). Le diagnostic prénatal dans les maladies récessives graves se justifie non seulement par le fait que le risque pour la descendance n'est que 25 % mais aussi parce que les parents ne seront pas atteints de la maladie. En revanche, la situation est radicalement différente dans le cas des maladies dominantes car le parent transmetteur va être malade et statistiquement un fœtus sur 2 sera porteur conduisant à une interruption de grossesse. Ceci change la vision de faire naître un enfant dans un monde avec un parent malade. Enfin, plus de femmes que d'hommes sont demandeuses du test présymptomatique et donc

plus de futures mères sont concernées par le fait de savoir qu'elles vont devenir malades et de transmettre la maladie. Le nombre de demandes du test présymptomatique a eu tendance à augmenter après la découverte du gène responsable mais les demandes de diagnostic prénatal après un test défavorable sont restées faibles. En effet, parmi les porteurs européens, 85 % n'ont pas eu de grossesse suite au résultat comparé aux 72 % des non-porteurs (Evers-Kiebooms et coll., 2002b). Parmi les porteurs qui ont eu des grossesses, 60 % ont demandé un diagnostic prénatal. Il faut savoir que l'âge moyen de demande de diagnostic présymptomatique est 30 ans ce qui signifie que la majorité des personnes qui demandent un diagnostic pour elles-mêmes ont déjà des enfants. Il a été montré également qu'une grossesse en cours ne conduit pas automatiquement à la réalisation d'un test prénatal (Lesca et coll., 2002).

Autres maladies neurodégénératives pour lesquelles un test présymptomatique est possible

Les personnes à risque pour d'autres maladies neurodégénératives peuvent maintenant demander un test présymptomatique (tableau I). Cependant, les gènes impliqués sont connus depuis moins longtemps et certaines de ces pathologies sont très rares d'où une expérience plus limitée. Notre expérience concerne surtout les ataxies cérébelleuses autosomiques dominantes causées par les mutations des gènes SCA (*spinocerebellar ataxia*) 1, 2, 3, 6 et 7 pour lesquelles des différences avec la maladie de Huntington sont mises en évidence. En termes de motivations, les personnes à risque pour une ataxie cérébelleuse dominante mettent en avant leur crainte d'être atteintes, rare chez les personnes à risque pour la maladie de Huntington (24 % *versus* 7 %). En revanche, le désir de savoir est plus grand chez les personnes à risque pour la maladie de Huntington (57 % *versus* 35 %), de même que le souhait d'informer les enfants (25 % *versus* 8 %) (Goizet et coll., 2002). Ceci souligne la difficulté supplémentaire des personnes à risque dans la maladie de Huntington, du fait qu'elles savent qu'elles ne vont pas se rendre compte d'un début de la maladie en raison de l'anosognosie inhérente à l'affection, très différente d'un déni actif. Les personnes à risque pour une ataxie cérébelleuse dominante sont au contraire les premières à s'apercevoir du début des troubles alors que dans la maladie de Huntington, c'est l'entourage. D'autres différences sont notables. Ainsi, le problème de la transmission à la descendance est plus important dans les SCA que dans la maladie de Huntington. Ce fait est à rapprocher de l'observation que les grossesses chez un couple porteur s'accompagnent beaucoup plus souvent d'une demande de diagnostic prénatal dans les SCA que dans la maladie de Huntington. Néanmoins, ces différences de motivations entre les groupes de personnes à risque n'empêchent pas la survenue d'événements indésirables

(dépression ou autres) après le résultat du test pour ces deux pathologies. Ceci souligne l'intérêt de la prise en charge pluridisciplinaire au long cours pour toutes ces maladies bien qu'elles présentent des particularités dans leurs manifestations (présence de troubles du comportement ou non) et de leur progression (perte d'autonomie ou décès rapide *versus* maladie à progression lente sans retentissement sur l'espérance de vie).

D'autres questions seront abordées avec de nouvelles pathologies. Par exemple dans le cas de la maladie de Huntington ou des SCA, la pénétrance est complète impliquant qu'être porteur signifie obligatoirement développer la maladie. Dans des paraplégies spastiques autosomiques dominantes (SPG4, par exemple) ou avec certaines mutations de la maladie de Creutzfeld-Jakob (E200K, par exemple), la pénétrance est incomplète. Le fait de pouvoir encore échapper à la maladie après un résultat défavorable a forcément une influence sur la décision de faire ou non le test présymptomatique.

En conclusion, la consultation de diagnostic présymptomatique doit être réalisée par une équipe pluridisciplinaire accueillant le demandeur dans le respect de la temporalité de la prise de décision et d'une annonce difficile. L'objectif d'éclairer une personne sur son statut génétique sans pouvoir lui proposer une prévention ou de traitement doit être mené sans précipitation.

Alexandra Dürr
Département de génétique cytogénétique et embryologie
Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris

BIBLIOGRAPHIE

ALMQVIST EW, BLOCH M, BRINKMAN R, CRAUFURD D, HAYDEN MR, et coll. A worldwide assessment of the frequency of suicide, suicide attempts, or psychiatric hospitalization after predictive testing for Huntington disease. *Am J Hum Genet* 1999, **64** : 1293-1304

BATES G, HARPER PS, JONES PS. Huntington's disease. 3rd ed. Oxford University Press, Oxford, UK, 2002 : 28-61

EVERS-KIEBOOMS G, ZOETEWEIJ MW, HARPER PS. Prenatal testing for late onset neurogenetic diseases. EVERS-KIEBOOMS G, ZOETEWEIJ MW, HARPER PS (eds). Bios Scientific Publishers Limited, Royame-Uni, 2002a : 219 p

EVERS-KIEBOOMS G, NYS K, HARPER PS, ZOETEWEIJ M, DURR A, et coll. Predictive DNA-testing for Huntington's disease and reproductive decision making: a European collaborative study. *Eur J Hum Genet* 2002b, **10** : 167-176

GARGIULO M. Guérir du risque ? Numéro spécial médecine prédictive. Quelle place pour l'homme ? *Revue Laenec Médecine Santé Ethique* 1999, **3-4** : 16-19

GOIZET C, LESCA G, DURR A, THE FRENCH GROUP FOR PRESYMPTOMATIC TESTING IN NEUROGENETIC DISORDERS. Presymptomatic testing in Huntington's disease and autosomal dominant cerebellar ataxias. *Neurology* 2002, **59** : 1330-1336

HOLMES SE, O'HEARN E, ROSENBLATT A, CALLAHAN C, HWANG HS, et coll. A repeat expansion in the gene encoding junctophilin-3 is associated with Huntington disease-like 2. *Nat Genetics* 2001, **29** : 377-378

INTERNATIONAL HUNTINGTON ASSOCIATION, WORLD FEDERATION OF NEUROLOGY. Guidelines for the molecular genetics predictive tests in Huntington disease. *Neurology* 1994, **44** : 1533-1536

KRAUSE A, TEMLETT J, VAN DER MEYDEN K, ROSS CA, CALLAHAN C, MARGOLIS RL. CAG/CTG repeat expansions at the HDL2 locus are a common cause of Huntington disease in Black South Africans. *Am J Hum Genet* 2002, **71** : 528

LESCA G, GOIZET C, DURR A, THE FRENCH GROUP FOR PRESYMPTOMATIC TESTING IN NEUROGENETIC DISORDERS. Predictive testing in the context of pregnancy: experience in Huntington's disease and autosomal dominant cerebellar ataxia. *J Med Genet* 2002, **39** : 522-525

Pratique des tests génétiques en médecine

L'irruption de la biologie moléculaire en médecine au début des années 1980 a inauguré l'ère de la médecine moléculaire. En ce qui concerne les maladies génétiques, une pratique biologique entièrement nouvelle est née, la génétique moléculaire médicale. Celle-ci est fondée sur la connaissance des gènes de maladie, et plus généralement du répertoire de l'ensemble des gènes humains et du génome, dont la séquence complète est maintenant connue. Elle a pour objet d'assurer des diagnostics génotypiques fondés sur la caractérisation des anomalies du génome responsables de la pathologie (essentiellement analyse des gènes, et par extension de leurs produits d'expression : ARN messager et *in fine* protéine).

Elle est caractérisée par les éléments suivants :
• elle réclame des compétences théoriques et un savoir-faire très spécialisés, ce qui a conduit en particulier à créer en 2003 une spécialisation génétique au sein du DES de biologie médicale (décret n°2003-76 du 23 janvier 2003 et arrêtés du 4 juillet 2003 et du 13 avril 2006) ;
• elle repose sur des concepts spécifiques (distincts de la biologie classique) et des techniques nouvelles et évolutives ;
• elle réclame une veille permanente en raison des progrès très rapides dans la connaissance du génome humain et de sa pathologie ;
• elle implique une participation active des praticiens aux recherches dans ce domaine, car elle se situe à la charnière entre les découvertes de la recherche fondamentale et leur application au diagnostic (activité de transfert) ;
• elle intègre la participation du médecin de famille, du spécialiste, du généticien clinique ;
• elle confère à ses acteurs une responsabilité sans précédent en biologie clinique, puisqu'elle débouche sur un diagnostic définitif[61] d'une maladie déclarée (diagnostic positif) ou à venir (diagnostic prédictif). Elle éclaire le clinicien sur la cause de la maladie, et parfois sur son pronostic. Cette activité est donc bien différente de l'activité semi-industrielle du plateau technique traditionnel ;
• elle est assortie d'implications éthiques majeures.

61. L'originalité du diagnostic génotypique est de constituer une étape ultime de la démarche diagnostique, qui ne peut en principe être remise en cause par aucun autre élément biologique ou clinique.

L'impact médical des progrès accomplis au cours des 30 dernières années dans la compréhension du déterminisme génétique des maladies est considérable et déborde le strict cadre des maladies déjà réputées génétiques en raison de leur caractère héréditaire évident. En plus du cancer qui est une pathologie à la fois héréditaire et somatique de l'ADN, un grand nombre de syndromes, non considérés jusqu'ici comme du ressort de la pathologie génétique en raison de leur caractère sporadique, apparaissent à présent comme dus à une pathologie monogénique (nombreuses formes de cécités, de surdités, de maladies neuro-dégénératives, de cardiomyopathies « idiopathiques », de cancers...).

Sur un plan cognitif, l'accès aux gènes aura aussi ouvert la voie de la compréhension des grandes énigmes biologiques (origine de la vie, évolution, spéciation, embryogenèse, morphogenèse, différenciation, organisation du système nerveux...), avec une application immédiate à la médecine (par exemple la découverte des nombreux gènes intervenant dans le développement de l'embryon des mammifères et de leurs équivalents chez l'homme va rendre intelligible la pathologie embryo-foetale).

Trois grandes leçons se dégagent en matière de pathologie moléculaire humaine :

• l'hétérogénéité génétique : une même maladie, qui jusqu'alors apparaissait comme univoque aux yeux des cliniciens, peut être en fait due à l'atteinte alternative de plusieurs gènes (exemples : les rétinites pigmentaires, les myocardiopathies hypertrophiques, les myopathies des ceintures). Autrement dit « une maladie-plusieurs gènes » ;

• l'hétérogénéité allélique : des mutations différentes dans un même gène peuvent induire des maladies différentes (exemples : le gène du récepteur aux androgènes dont certaines lésions donnent une insensibilité aux androgènes, et d'autres lésions une maladie neurologique ; le gène *CFTR* dont la plupart des lésions entraînent une mucoviscidose classique et certaines une stérilité masculine isolée). Autrement dit « un gène-plusieurs maladies » ;

• la spécificité de la pathologie de chaque gène : certains gènes sont le siège de mutations de type délétion, d'autres sont plutôt le siège de mutations ponctuelles ; certains présentent des anomalies peu ou pas diversifiées (exemple : la drépanocytose), d'autres au contraire sont remarquables par la variété et la dispersion des mutations tout au long du gène (exemple : le gène *BRCA1* impliqué dans la prédisposition génétique au cancer du sein et/ou de l'ovaire).

Ces particularités ont deux conséquences :

• elles bouleversent la nosologie anatomo-clinique traditionnelle ;

• elles compliquent singulièrement le diagnostic moléculaire, puisqu'elles réclament une stratégie d'analyse génotypique propre à chaque gène et à chaque maladie.

Les problèmes posés en France par la génétique moléculaire médicale, avec un recul d'environ 20 ans, concernent son organisation au plan national, (meilleure visibilité des réseaux existants, articulation avec les différentes activités médicales, place dans le cadre de la génétique médicale, organisation des contrôles de qualité, reconnaissance de centres de référence) ; son développement rapide compte tenu des progrès spectaculaires de la génomique, tant sur le plan cognitif que méthodologique ; son financement (NABM : nomenclature des actes de biologie moléculaire, totalement inadaptée, problèmes de prise en charge, inadéquation au mode de financement de la santé, facturation des actes). C'est une « affaire de santé publique ».

Organisation de la génétique moléculaire en France

La génétique moléculaire s'est mise en place en France très progressivement à partir de 1985 pour satisfaire des besoins nouveaux, nés des premiers résultats obtenus dans la caractérisation des gènes de maladies et de leur pathologie. Cette mise en place initiale s'est exclusivement effectuée grâce à des initiatives individuelles de certains biologistes impliqués dans ces progrès, souvent soutenus par des associations de malades. Devant l'indifférence et l'absence totale d'investissement des pouvoirs publics, malgré des enjeux majeurs, les praticiens de génétique moléculaire se sont regroupés et ont créé en 1996 une association : l'ANPGM (Association nationale des praticiens de génétique moléculaire) considérant à cette époque que le moment était venu de dresser un bilan, d'exposer les difficultés rencontrées et prévisibles, et de proposer des remèdes. L'ANPGM a ainsi rédigé, en 1998, un livre blanc qui s'adressait essentiellement aux pouvoirs publics, aux acteurs de la santé publique, et, par delà, aux malades concernés. Il est resté sans écho jusqu'en 2001 où, sous la pression des associations de malades, les pouvoirs publics se sont enfin intéressés au problème et ont permis la concrétisation des grandes lignes du livre blanc pour conduire à une organisation en réseaux qui sera décrite plus loin. Ces réseaux ont obtenu des financements pérennes à la suite d'appels d'offres successifs de la Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins (Dhos). La conséquence est que seuls les laboratoires des hôpitaux publics ont reçu une aide pour réaliser l'activité de génétique moléculaire. Dans la pratique, les laboratoires privés sont complètement exclus, puisqu'ils n'ont pas reçu de financements spécifiques et que les actes correspondants ne sont pas inscrits à la NABM.

À l'heure actuelle, la pratique de la génétique médicale est encadrée par des textes officiels : Loi de Bioéthique (juillet 1994). Cette loi a été révisée en août 2004, certains décrets d'application sont encore attendus, notamment celui fixant les conditions de prescription et de réalisation de l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne ou son identification par empreintes génétiques à des fins médicales.

Il n'y a pas de définition unique des tests génétiques. Nous nous limiterons ici à celle qui devrait être retenue pour le décret évoqué dans le paragraphe précédent. À savoir : « L'examen des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales s'entend de celui de ses caractéristiques génétiques héritées ou acquises à un stade précoce du développement prénatal. Cet examen a pour objet :
• soit de poser, de confirmer ou d'infirmer le diagnostic d'une maladie à caractère génétique chez une personne ;
• soit de rechercher les caractéristiques d'un ou plusieurs gènes susceptibles d'entraîner le développement d'une maladie chez une personne ou les membres de sa famille potentiellement concernés ;
• soit de contribuer à la prise en charge médicale d'une personne.

L'examen des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales comprend des analyses de biologie médicale qui ne peuvent être réalisées que par des laboratoires autorisés et par des praticiens ayant la responsabilité de ces analyses en application des articles L. 2131-1 à L. 2131-5 et R. 2131-1 à R. 2131-9 du Code de la santé publique.

On distingue :
• les analyses de cytogénétique, y compris les analyses de cytogénétique moléculaire ;
• les analyses de génétique moléculaire ;
• les autres analyses de biologie médicale qui sont prescrites dans l'intention d'obtenir des informations équivalentes dans la détermination des caractéristiques génétiques d'une personne à celles obtenues par les analyses mentionnées ci-dessus.

Il existe plus de 5 000 maladies génétiques, dont la majorité ne touche que quelques individus. L'organisation de la prise en charge de telles pathologies, compte tenu de leur faible fréquence, ne peut être pensée qu'à l'échelon de la nation, voire même de l'Europe, suivant le principe de subsidiarité, et non à l'échelon régional qui est celui sur lequel est fondée en France l'organisation du système sanitaire. Néanmoins, il importe d'être vigilant quant à l'évolution des systèmes de santé à l'échelle de l'Union européenne (cf. rapport d'Information du Sénat fait au nom de la délégation pour l'Union européenne sur « l'Union européenne et les services de santé – séance du 30 janvier 2007 »).

Compte tenu de l'hétérogénéité des actes réalisés par les laboratoires de génétique moléculaire médicale, un cadre unique ne peut être adopté. Deux grands types d'activités, correspondant à des schémas organisationnels différents, ont été définis.

Les actes techniquement simples et non susceptibles d'évoluer significativement à court ou moyen terme et pour lesquels il existe des trousses qui satisfont à la Directive Européenne 98/79/CE. Il s'agit par exemple de la recherche de la mutation p.C282Y du gène *HFE* responsable de l'hémochromatose

génétique ou de la recherche des mutations fréquentes du gène *CFTR* responsable de la mucoviscidose. Ces actes simples devraient pouvoir entrer dans le cadre de l'activité classique des laboratoires et être inscrits à la NABM.

Les actes techniquement complexes et dont les stratégies sont évolutives. Le développement de ce type d'activité a résulté d'initiatives purement individuelles, les motivations étant en général historiques ou politiques (stratégie de développement et de rayonnement du laboratoire). Les moyens nécessaires ont été obtenus de manières très diverses : sollicitation d'associations caritatives, dérivation de moyens propres du laboratoire (moyens hospitaliers, universitaires, Inserm, CNRS...), contrats de toutes sortes... Dans un premier temps, on a pu constater une inadaptation totale de l'offre aux besoins, et s'est mis en place un système particulièrement hétéroclite et fragile car dépendant de sources de moyens aléatoires.

En 1998, l'ANPGM a proposé au ministère de la Santé une organisation fondée sur une structure en réseaux par pathologie. Chaque réseau est dévolu soit à une pathologie, si le nombre des sujets atteints ou des arguments médicaux le justifient, soit à un groupe de pathologies posant des problèmes médicaux et techniques proches. Chacun de ces réseaux est animé par un ou des laboratoires de référence.

Les missions de ces laboratoires de référence sont :
• d'animer un réseau dévolu à une pathologie ou un groupe de maladies ;
• de rédiger, en concertation avec tous les laboratoires appartenant au réseau, un document définissant les besoins à l'échelon national (ou européen) en termes qualitatifs (choix des stratégies d'analyses) et quantitatifs ; de proposer une répartition de l'activité entre les différents laboratoires en justifiant les choix ; la définition et la justification des moyens demandés pour l'année à venir ; la justification de l'utilisation des moyens obtenus l'année précédente. Ce document, régulièrement remis à jour, sera la base contractuelle des relations avec la tutelle ;
• d'assurer une veille technologique constante en transmettant l'information à l'ensemble des laboratoires du réseau ;
• d'assurer la réalisation des analyses les plus complexes non effectuées par les autres laboratoires du réseau ;
• d'assurer la fourniture d'éléments utiles aux autres laboratoires du réseau comme les sondes, les protocoles, les ADN contrôles...
• d'organiser au moins une fois par an une réunion avec tous les laboratoires membres du réseau destiné à faire le point à la fois au plan scientifique et logistique ;
• d'être l'interlocuteur de la tutelle pour tout ce qui concerne la ou les pathologies dont le réseau a la charge ;
• d'assurer un rôle de formation.

La désignation des centres de référence est effectuée par la tutelle sur avis d'une commission indépendante où siègent des experts étrangers.

Les principaux critères de sélection des centres de référence par la tutelle sont :
• posséder une compétence reconnue dans le domaine médical considéré (notoriété scientifique attestée par satisfaction aux critères classiques en ce domaine : publications, désignation comme expert dans les instances internationales...) ;
• avoir une activité importante dans le domaine considéré, avec un recrutement national, voire international ;
• être adossé à une structure de recherche labélisée (Inserm, CNRS, Université) ;
• s'engager à assurer la totalité des missions d'un centre de référence.

Financement

L'inscription à la nomenclature des actes de biologie médicale ne doit concerner que les actes techniquement simples, non susceptibles d'évoluer significativement à court ou moyen terme et pour lesquels il existe des trousses qui répondent de manière satisfaisante à la Directive Européenne 98/79/CE relative aux dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*. Les actes techniquement complexes et dont les stratégies sont évolutives sont réalisés au sein de laboratoires publics organisés en réseau à l'échelle du territoire et soutenus par la Dhos.

Actes techniquement simples et non susceptibles d'évoluer significativement à court ou moyen terme

Seuls les actes de génétique moléculaire constitutionnelle réalisés en vue d'un diagnostic prénatal sont actuellement inscrits à la nomenclature des actes de biologie médicale (chapitre 17, sous-chapitre 17-02 – actes de biologie moléculaire en vue du diagnostic des maladies génétiques – arrêté du 11 mars 1996). Ce sous-chapitre a plus de dix ans et mériterait d'être réactualisé.

Des propositions de modification avaient été présentées dans le cadre des travaux de la Commission consultative nationale en matière d'examens des caractéristiques génétiques à des fins médicales (cf. rapport d'activité 2000-2003, page 52). Il s'agissait en particulier de supprimer ce sous-chapitre et de le remplacer par un chapitre 18 intitulé : « Diagnostic biologique des maladies héréditaires ».

Par ailleurs, deux rapports présentés en 2003 par le Pr. Marc Delpech ont été votés par la Commission de nomenclature des actes de biologie médicale (Présidente Pr. Christiane Bébéar) :
• rapport sur l'inscription à la nomenclature des actes de biologie médicale du diagnostic génétique de la mucoviscidose par analyse du gène *CFTR* (Experts Dr. Emmanuelle Girodon-Boulandet et Pr. Michel Vidaud) ;

• rapport sur l'inscription à la nomenclature des actes de biologie médicale du diagnostic génétique de l'hémochromatose génétique utilisant les techniques de génétique moléculaire (Experts Pr. Véronique David et Pr. Michel Vidaud).

Ces propositions de modification de la NABM n'ont pas été suivies.

Récemment, le directeur de l'Union nationale des caisses d'Assurance Maladie (UNCAM) a décidé d'inscrire à la nomenclature des actes de biologie médicale, la recherche de la mutation p.C282Y du gène *HFE1* de l'hémochromatose, suite à l'avis favorable donné pour l'inscription de cet acte par la Haute autorité de santé, en avril 2006.

La Commission de hiérarchisation des actes de biologie médicale (Présidente Pr. Christiane Bébéar) a été saisie et a donné un avis favorable à cette inscription le 11 janvier 2007. Cet acte est maintenant inscrit dans un nouveau chapitre 18 créé : « Diagnostic biologique des maladies héréditaires ». En effet, par la décision du 24 janvier 2007 relative à la liste des actes et prestations prise en charge par l'Assurance maladie, le chapitre 18 « Diagnostic biologique des maladies héréditaires » fixe les indications, dans le cadre individuel et familial, de la recherche de la mutation C282Y du gène *HFE1* de l'hémochromatose.

Il est à noter que les actes de cytogénétique constitutionnelle (prénatal et post-natal) et les actes de cytogénétique moléculaire constitutionnelle sont inscrits à la nomenclature des actes de biologie médicale (chapitre 2, actes de cytogénétique, arrêté du 25 novembre 2004).

Actes techniquement complexes et dont les stratégies sont évolutives

Il est impossible pour de tels actes de déterminer une évaluation par cotation en lettre clé. En effet, le coût est variable selon les stratégies d'exploration nécessaires à développer dans les familles sans que cela puisse être prévu a priori et le nombre des examens est tellement faible qu'il est impossible de déterminer un coût forfaitaire (qui est le principe de la NABM). De plus, les techniques sont constamment évolutives. Cette impossibilité d'évaluer a priori le coût des examens et le caractère national et non régional de l'activité a conduit la Dhos à mettre en place un financement sous forme d'appels d'offres.

Des réseaux se sont progressivement mis en place à la suite des cinq appels d'offres successifs de la Dhos. Chaque année le réseau réunit tous ses membres pour faire le point, évoquer les problèmes techniques rencontrés pendant l'année et discuter les évolutions technologiques... La deuxième partie de la réunion est consacrée à la finalisation du rapport annuel du réseau qui fait un état des lieux des activités et des problèmes rencontrés. Ce rapport, adressé au Ministère, doit apporter la justification des financements attribués. Des éléments du rapport d'activité du réseau » mucoviscidose » sont présentés en annexe 2.

Tous les CHU ont obtenu des financements. Les sommes attribuées sont pérennes et ajoutées à la base budgétaire. Sans ces financements, la prise en charge des maladies rares serait restée symbolique et particulièrement inégalitaire. Les financements ont donc eu un effet bénéfique majeur. Mais de nombreux problèmes subsistent quant à l'utilisation de ces financements : le plus souvent la première année n'a jamais été créditée au budget des laboratoires ; certains CHU se sont vus refuser des recrutements, d'autres ne pouvaient utiliser une partie des crédits pour abonder des amortissements... Les mesures incitatives du ministère de la Santé n'ont pratiquement jamais fait l'objet d'un accompagnement de la part des hôpitaux.

Induits par les textes réglementaires eux-mêmes, des problèmes importants restent posés. Par exemple, dans un domaine où la technologie est en évolution continuelle, la qualité des équipements doit être en permanence adaptée. L'activité entre complètement dans le cadre de l'enveloppe Migac (Mission d'intérêt général et d'aide à la contractualisation). Comme tout examen biologique, il doit être facturé aux hôpitaux demandeurs. Nombre d'entre eux soit interdisent aux médecins l'envoi des examens au prétexte de leur coût trop élevé, soit refusent de les régler au prétexte qu'ils considèrent qu'ils ont déjà été pris en charge par le financement des réseaux attribués par la Dhos. La situation la plus catastrophique est celle où le patient a fait appel à un laboratoire privé pour se faire prélever et acheminer le prélèvement. Dans un tel cas, une facture d'un montant élevé est adressée par l'hôpital au laboratoire qui a effectué le prélèvement et celui-ci transmet la facture au patient. Il en résulte parfois, à tort, des situations de détresse inacceptables.

Pr. Michel Goossens
Président ANPGM

Pr. Marc Delpech
Vice-Président ANPGM

Pr. Michel Vidaud
Trésorier ANPGM

ANPGM : Association nationale des praticiens de génétique moléculaire

Contrôle de qualité des tests et coopération internationale

Des tests génétiques sont maintenant disponibles pour le diagnostic de plus de 1 200 maladies, la plupart rares[62]. C'est un énorme service rendu aux personnes malades et à leur famille, leur permettant de connaître avec certitude l'origine de leur maladie, son mode de transmission et les risques pour les apparentés. Cette avancée décisive pose cependant des questions dans deux domaines : celui du contrôle de qualité et celui de la coopération internationale.

En effet, le transfert maintenant très rapide de la recherche à l'utilisation clinique, est antinomique avec une stabilisation des techniques et la mise en place de standards de qualité et de mécanisme de contrôle de qualité externe. Une étude réalisée par l'OCDE publiée en 2004[63], montrait que la participation des laboratoires à des contrôles de qualité externe était fragmentaire dans tous les pays et que peu de laboratoires de génétique moléculaire, de biochimie génétique ou de cytogénétique étaient accrédités. Des publications antérieures avaient documenté des taux d'erreurs inacceptables dans le rendu des résultats et une insuffisance d'interprétation de ceux-ci pour qu'ils soient correctement compris par les professionnels de santé et les patients. La mise en place de contrôles de qualité nécessite des moyens qui ne sont pas facilement mobilisables et une expertise qui n'est pas disponible dans tous les pays. C'est pourquoi une approche au moins européenne du sujet est indispensable. Depuis 2 ans, un projet européen, EuroGenTest, s'attache à documenter l'état d'organisation des laboratoires dans le domaine de la qualité, à organiser des réseaux de contrôles de qualité et à former les personnels. Orphanet qui liste déjà les offres de diagnostic par maladie, devrait prochainement donner accès à l'information sur l'organisation du contrôle de qualité dans chaque laboratoire avec l'espoir de promouvoir ainsi les laboratoires qui font des efforts dans ce sens. Ceci va dans le sens d'une protection des utilisateurs, cruciale dans ce secteur où beaucoup de tests sont réalisés par des laboratoires de qualité très différente et n'utilisant pas les mêmes techniques, ce qu'un professionnel non spécialiste ne peut aisément apprécier.

62. http://www.orpha.net
63. http://www.orpha.net

Le deuxième problème est celui de la coopération internationale indispensable pour le diagnostic de beaucoup de maladies rares. Un pays, même aussi grand que la France, ne peut prétendre à offrir tous les tests possibles. À l'heure actuelle, sur les 1 320 maladies génétiques pouvant être testées en Europe, seulement 917 peuvent l'être en France. Les prélèvements doivent donc voyager. Cela pose de multiples questions non résolues, en particulier les modalités de prise en charge financières de ces tests, la protection des données nominales, le contrôle de qualité de laboratoires dans des pays ayant des pratiques très différentes…

Pour les tests génétiques qui ne sont pas à visée diagnostique mais sont des outils d'évaluation du risque de survenue de maladies multifactorielles, le principal problème est l'évaluation de l'utilité clinique de ces tests. En effet, ceux-ci se diffusent actuellement sans que leur utilité n'ait été établie et commencent à peser significativement sur les budgets de santé, sans bénéfice réel aux patients. Il est intéressant de rappeler que l'enquête de l'OCDE montrait que les tests les plus pratiqués quantitativement étaient l'identification de la mutation Facteur V de Leiden et de l'APO E4 alors même qu'il n'y a pas de recommandations consensuelles sur la conduite à tenir en cas de mutation et sur le bénéfice de ce dépistage pour les personnes concernées.

Ségolène Aymé
Directrice du service information sur les maladies rares, Inserm, Paris

Encadrement législatif et réglementaire des tests génétiques à visée médicale

La loi de bioéthique de 1994, révisée en 2004, assure un encadrement très strict de l'emploi des tests génétiques dans le champ médical (Article L. 1131-1 à -6 du CSP[64]). Sur le plan réglementaire, ces tests sont définis comme les moyens permettant « l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne ou son identification par empreintes génétiques ». La loi prévoit que ce dispositif soit complété par des décrets d'application permettant la mise en œuvre pratique de cet encadrement (Article R. 1131-1 à -20 du CSP). Le premier décret relatif à la loi de 1994 date de 2000 et est encore en vigueur actuellement puisque le principal décret d'application de la loi de 2004 n'est pas paru. Ce dernier est en cours d'élaboration.

Globalement, le dispositif d'encadrement repose sur deux mesures principales :

- l'agrément de praticiens et l'autorisation des laboratoires qui assurent ces tests ;
- une prescription très rigoureuse avec notamment un consentement écrit des patients suivant une attestation d'information délivrée par le médecin prescrivant le test.

Agrément et autorisation

Dans le dispositif mis en place en 2000, l'agrément de praticiens et l'autorisation des laboratoires sont liés. Ils sont délivrés pour une durée de cinq ans par le préfet de région, après avis systématique de la « commission consultative nationale en matière d'examens des caractéristiques génétiques à des fins médicales » sise au ministère de la Santé (Direction générale de la santé). Ces agréments et autorisations peuvent être généraux (valables pour tous les tests génétiques) ou limités (par exemple aux facteurs de la coagulation). Il est à noter que l'agrément du praticien tombe lorsqu'il quitte la structure autorisée dans laquelle il exerce.

64. Code de la santé publique

La loi de 2004 apporte deux changements :
• elle permet de dissocier agrément et autorisation. L'agrément est attribué pour une durée de cinq ans par le Directeur général de l'Agence de la biomédecine, sur des critères définis par le conseil d'orientation de l'établissement. L'autorisation est accordée par l'Agence régionale d'hospitalisation (ARH) à l'établissement dont dépend le laboratoire de génétique, après avis de l'Agence de la biomédecine qui lui apporte son expertise technique en la matière ;
• elle rend obligatoire la réalisation d'un bilan annuel par chaque laboratoire. L'Agence de la biomédecine est chargée de collecter ces bilans, d'en faire la synthèse et de réaliser notamment un état des lieux national.

Encadrement de la prescription des tests génétiques

Les conditions de prescription font l'objet de plusieurs mesures ayant pour finalité la meilleure information possible, d'une part des patients et d'autre part des familles concernées.

Dans le cas d'examen des caractéristiques génétiques d'une personne asymptomatique, le dispositif repose, préalablement à la signature d'un consentement éclairé par le patient, sur une attestation d'information délivrée lors d'une consultation médicale au cours de laquelle sont notamment envisagées la portée des analyses et les conséquences, tant individuelles que familiales, des résultats.

Cette consultation médicale est assurée par un praticien qui s'est déclaré auprès de la Direction générale de la santé comme appartenant à une équipe multidisciplinaire organisée pour prendre en charge ce type de pathologie.

Seul le médecin prescripteur est autorisé à rendre le résultat au patient.

La loi de 2004 propose de compléter ce dispositif par une information familiale réalisée avec l'aide de l'Agence de la biomédecine, au cas où le patient ne souhaite pas informer directement ses proches de la maladie.

En conclusion, il apparaît que ce dispositif très contraignant en matière de génétique témoigne de l'inquiétude non seulement des instances politiques mais aussi de la société en général, vis-à-vis d'éventuelles dérives en la matière.

La nécessité de transparence et d'un accord explicite laissant le choix de recourir ou non à ces tests, sont des acquis positifs pour permettre un emploi plus serein de ces techniques.

De plus, le dispositif en matière de génétique est adapté avec ce qui se fait dans le domaine prénatal, assurant ainsi une prise en charge cohérente des familles.

À terme, se posera sûrement la question de la plus-value apportée par un tel dispositif qui ne s'intéresse qu'aux laboratoires, lorsque des filières de soins plus structurées feront que la pathologie en général et celle en génétique en particulier seront prises en charge de manière intégrée et complète sous tous leurs aspects.

François Thépot
Adjoint du directeur médical et scientifique
Agence de la biomédecine

Glossaire

ADN (acide désoxyribonucléique ou DNA en anglais) : molécule géante (macromolécule) formée de l'assemblage linéaire de quatre nucléotides. C'est le principal composant des chromosomes et le support biochimique des caractères héréditaires.

ARN (acide ribonucléique ou RNA en anglais) : macromolécule composée d'une seul chaîne de structure analogue à celle de l'ADN (la thymine étant remplacée par l'uracile). L'ARN messager est le produit de la transcription de l'ADN.

Allèle : différentes versions d'un même gène. Chez un individu, chaque gène est représenté par deux allèles, situés au même locus sur une paire de chromosomes. L'un est hérité de la mère, l'autre du père. Les allèles d'un même gène ont la même fonction mais ne l'exercent pas forcément de la même façon. Si une mutation survient dans un gène, il peut y avoir apparition d'un nouvel allèle.

Autosomique dominant/récessif : les maladies autosomiques dominantes surviennent chez des sujets porteurs d'un gène pathologique à l'état hétérozygote. Les maladies autosomiques récessives surviennent chez des sujets homozygotes pour un gène pathologique.

Dominance : se dit d'un allèle qui s'exprime quel que soit l'autre allèle du même gène. Il s'oppose à l'allèle récessif qui ne s'exprime que s'il est présent en deux exemplaires (sur chaque chromosome de la paire). L'expression d'un allèle dominant est un caractère dominant. Si cet allèle est responsable d'une maladie, son mode de transmission sera dit dominant.

Épigénétique : l'expression des gènes est modulée par leur environnement cellulaire ou physiologique. Ces facteurs encore mal connus dits « épigénétiques » modifient la façon dont le programme génétique se traduit en un organisme autonome.

Épistasie : des variants affectant plusieurs gènes peuvent influencer le même trait : l'effet d'un allèle peut dépendre de la présence d'autres allèles à des loci différents. On parle d'allèle modificateur lorsque ce type d'interaction correspond à la modification de l'effet d'un gène majeur associée à la présence d'un polymorphisme.

Eugénisme : effet lié au traitement des maladies héréditaires qui diminue la fréquence des gènes délétères. Pour les maladies dominantes, le diagnostic prénatal est eugénique s'il induit une interruption médicale de grossesse ; il contribue ainsi à diminuer la fréquence du gène délétère dans la population.

Diagnostic préimplantatoire (DPI) : diagnostic effectué en cas de procréation assistée dans une famille à haut risque génétique pour certaines maladies.

Diagnostic prénatal (DPN) : diagnostic effectué en début de grossesse par analyse des cellules fœtales.

Dépistage néonatal : maladie recherchée dès la naissance soit dans l'ensemble de la population soit dans des familles à risque.

Dysgénisme : effet lié au traitement des maladies héréditaires qui augmente la fréquence des gènes délétères. Le diagnostic prénatal a un effet dysgénique dans les maladies récessives car il aboutit à remplacer un fœtus atteint par un enfant normal dans 1/3 des cas et par un enfant hétérozygote dans 2/3 des cas. Il créé donc un très léger avantage des hétérozygotes d'où un effet dysgénique. La plupart des interventions médicales sont dysgéniques et non eugéniques.

Gène : fragment d'ADN qui code pour une protéine. Un gène peut comporter de quelques centaines à plusieurs centaines de milliers de molécules élémentaires qui composent l'ADN (nucléotides).

Génétique : partie de la science du ou des gènes (structure, fonctions, évolution) et de la transmission des caractères héréditaires.

Génétique moléculaire : branche de la biologie qui étudie, au niveau des molécules, le matériel de transmission des caractères héréditaires, sa structure et son fonctionnement : la réplication des informations de l'ADN, leur transcription sur l'ARN et le rôle de celui-ci dans la synthèse des protéines.

Génome : ensemble du matériel génétique et par conséquent des gènes portés par tous les chromosomes.

Génotypage : caractérisation de l'ensemble des différences existant entre les génomes d'un individu à l'autre (polymorphisme).

Génotype : ensemble de tous les gènes d'un individu, c'est-à-dire l'ensemble des allèles qu'il porte, qu'ils s'expriment ou non.

Hétérogénéité : plusieurs gènes, plusieurs variants de ces gènes peuvent être impliqués dans un processus pathologique.

Hétérozygote : une personne qui possède deux allèles différents pour un gène considéré est dite hétérozygote pour ce gène. L'allèle qui s'exprime est alors l'allèle dominant.

Homozygote : une personne qui possède deux allèles identiques pour un gène considéré est dite homozygote pour ce gène. Les allèles récessifs ne s'expriment que chez les homozygotes.

Locus : localisation précise d'un gène ou d'une séquence d'ADN sur un chromosome. On peut l'assimiler à l'adresse du gène. Parfois, le terme locus est employé pour celui de gène.

Néonatal : qui se rapporte au nouveau-né.

Maladie génétique : il est d'usage de considérer quatre types de maladies génétiques :

- **Maladie monofactorielle** : maladie due à une anomalie dans la structure (ou la séquence) d'un seul gène.
- **Maladie par aberrations chromosomiques** : maladie due à une anomalie de nombre ou de structure des chromosomes.
- **Maladie multifactorielle ou polygénique** : maladie liée à des facteurs de susceptibilité génétique associés à d'autres facteurs, notamment environnementaux.
- **Maladies mitochondriale** : maladie due à une mutation de l'ADN mitochondrial.

Marqueur génétique : segment d'ADN codant ou non, dont on connaît la séquence et la position physique exacte dans un chromosome. Dans le génome, les régions voisines tendent à se transmettre ensemble à chaque génération. Un marqueur permet donc de repérer indirectement dans une famille ou une population, la répartition d'un ou plusieurs allèles que l'on sait proches.

Médecine prédictive : la médecine prédictive détermine par l'étude des gènes la probabilité de développer une maladie donnée.

Mutation : modification de l'ADN susceptible de perturber l'activité d'un gène ou de l'inactiver complètement. Les mutations se produisent par hasard, sous l'effet de rayonnements, de substances chimiques ou à la suite d'une erreur de copie de l'ADN. Les mutations survenues dans les cellules somatiques ne se transmettent pas aux enfants, c'est le cas par exemple de celles qui dérèglent les mécanismes de contrôle des divisions cellulaires et qui peuvent être à l'origine d'une tumeur. D'autres mutations se transmettent aux descendants si elles touchent une cellule sexuelle (ovocyte ou spermatozoïde). Elles sont à l'origine des maladies héréditaires.

Paucimorphismes : variants rares mais dont les effets quoique importants ne sont pas suffisamment forts pour générer une agrégation familiale qui permettrait de les identifier par des analyses de liaison familiale.

Pénétrance : il s'agit de la probabilité de développer la maladie en présence d'un génotype. Elle n'est pas constante et varie en fonction de l'âge, du sexe et de nombreux autres facteurs. Une pénétrance incomplète signifie que certains porteurs de la mutation ne l'exprimeront pas.

Phénotype : Ensemble des manifestations observables, visibles du génome (couleur des yeux, ou des cheveux, taille, maladies...). Leur variabilité résulte des interactions entre facteurs génétiques et d'autres, tels que ceux de l'environnement. Plusieurs gènes peuvent être à l'origine d'un caractère donné.

Pléiotropie : un variant peut affecter plusieurs phénotypes. Dans des cas extrêmes, il peut être protecteur vis-à-vis d'une pathologie tout en affectant péjorativement un autre trait.

Polymorphisme : est le fait qu'il existe différentes formes d'un même gène au sein d'une même espèce.

Prédisposition/susceptibilité génétique : définit le fait qu'un individu ait un patrimoine génétique le rendant sensible ou résistant à une maladie.

Prénatal : qui précède la naissance, plus particulièrement les derniers mois de la grossesse. (Anténatal : qui précède la naissance. On tend à réserver cet adjectif à la période de fin de grossesse).

Risque : le risque s'analyse selon trois critères : quel est le danger encouru, quelle est la probabilité que cet événement apparaisse, quelles en sont les conséquences ? Les facteurs de risque sont des facteurs mesurables, quantitatifs ou qualitatifs, qui modifient le risque. Dans le cadre des maladies à composantes génétiques, les maladies monogéniques sont souvent caractérisées par une très forte liaison entre la présence de la mutation et l'apparition de la maladie. Il faut distinguer le niveau du risque (probabilité de survenue de la maladie) et sa nature (gravité et âge d'apparition de la maladie). Dans les maladies multifactorielles, le risque associé à une mutation est en général bien plus faible.

Risques relatif et attribuable : les variants génétiques responsables des maladies mendéliennes sont rares mais leur effet est fort, le risque est élevé chez les porteurs (risque relatif élevé) mais faible dans la population (risque attribuable faible). L'inverse est vrai pour les polymorphismes qui sont par définition fréquents mais ont un effet faible au niveau individuel (risque relatif faible). Leur grande fréquence explique leur importance potentielle en termes de risque attribuable dans la population.

SNP (*Single Nucleotide Polymorphism*) : désigne des variations (ou polymorphismes) d'une seule paire de base du génome, entre individus d'une même espèce. Ces variations sont très fréquentes (1/1 000 paire de bases dans le génome humain).

Test génétique : identifie les caractéristiques génétiques d'une personne. Il permet de déterminer si la personne est porteuse d'un gène pathologique ou associé à un trait pathologique.

Test diagnostique : détermine le génotype d'une personne et permet d'effectuer un diagnostic suspecté cliniquement.

Test présymtomatique : détermine le génotype d'une personne appartenant à une famille à risque avant l'expression de symptômes.

Test de susceptibilité : évalue le risque (probabilité) d'apparition d'une maladie multifactorielle.

Test de prédisposition : recherche de gènes impliqués dans les maladies familiales à haut risque.

Sources

FEINGOLD J, MUNNICH A. Génétique humaine et médicale, acquis et perspectives. Dossier documentaire, Inserm, 1988

FEINGOLD J. La génétique médicale. Puf, Que-sais-je ? 2003

SERRE JL, FEINGOLD J. Génétique humaine, de la transmission des caractères à l'analyse de l'ADN. Dossiers documentaires, Inserm Nathan, 1993

Dictionnaire de médecine, Flammarion

Tests génétiques, collection Repères, Inserm, 2003

http://www.genopole.org

http://www.orpha.net

Annexes

ANNEXE 1

Expertise collective Inserm : éléments de méthode

L'Expertise collective Inserm[65] apporte un éclairage scientifique sur un sujet donné dans le domaine de la santé à partir de l'analyse critique et de la synthèse de la littérature scientifique internationale. Elle est réalisée à la demande d'institutions souhaitant disposer des données récentes issues de la recherche utiles à leurs processus décisionnels en matière de politique publique. L'Expertise collective Inserm doit être considérée comme une étape initiale, nécessaire mais le plus souvent non suffisante, pour aboutir aux prises de décision. Les conclusions apportées par les travaux d'expertise collective contribuent, mais ne peuvent se substituer, au débat des professionnels concernés ou au débat de société si les questions traitées sont particulièrement complexes et sensibles.

L'Expertise collective Inserm peut être complétée, à la demande d'un commanditaire, par une expertise « opérationnelle » qui s'intéresse à l'application des connaissances et recommandations en tenant compte de facteurs contextuels (programmes existants, structures, acteurs, formations…). Ce type d'expertise sollicite la participation d'acteurs de terrain susceptibles de répondre aux aspects de faisabilité, de représentants d'administrations ou institutions chargées de promouvoir les applications dans le domaine concerné, d'experts ayant participé aux expertises, de représentants d'associations de patients. La mise en commun de cultures et d'expériences variées permet une approche complémentaire à l'expertise collective dans un objectif d'opérationnalité. De même, différents travaux (recommandations de bonnes pratiques, audition publique…) conduits sous l'égide de la Haute autorité de santé (HAS) peuvent faire suite à une expertise collective Inserm.

L'expertise collective est une mission de l'Inserm depuis 1994. Une soixantaine d'expertises collectives ont été réalisées dans de nombreux domaines de la santé. L'Institut est garant des conditions dans lesquelles l'expertise est réalisée (exhaustivité des sources documentaires, qualification et indépendance des experts, transparence du processus).

Le Centre d'expertise collective Inserm organise les différentes étapes de l'expertise depuis la phase d'instruction jusqu'aux aspects de communication du rapport avec le concours des services de l'Inserm. L'équipe du Centre d'expertise collective constituée d'ingénieurs, de chercheurs et d'un secrétariat

65. Label déposé par l'Inserm

assure la recherche documentaire, la logistique et l'animation des réunions d'expertise, et contribue à la rédaction scientifique et à l'élaboration des produits de l'expertise. Des échanges réguliers avec d'autres organismes publics (EPST) pratiquant le même type d'expertise collective ont permis de mettre en place des procédures similaires.

Instruction de la demande

La phase d'instruction permet de définir la demande avec le commanditaire, de vérifier qu'il existe bien une littérature scientifique accessible sur la question posée et d'établir un cahier des charges qui précise le cadrage de l'expertise (état des lieux du périmètre et des principales thématiques du sujet), sa durée et son budget à travers une convention signée entre le commanditaire et l'Inserm.

Au cours de cette phase d'instruction sont également organisées par l'Inserm des rencontres avec les associations de patients pour prendre connaissance des questions qu'elles souhaitent voir traitées et des sources de données dont elles disposent. Ces informations seront intégrées au programme scientifique de l'expertise. Pour certains sujets, un échange avec des partenaires industriels s'avère indispensable pour avoir accès à des données complémentaires inaccessibles dans les bases de données.

Mise en place d'un comité de suivi et d'une cellule d'accompagnement de l'expertise

Un comité de suivi constitué de représentants du commanditaire et de l'Inserm est mis en place. Il se réunit plusieurs fois au cours de l'expertise pour suivre la progression du travail des experts, évoquer les difficultés éventuelles rencontrées dans le traitement des questions, veiller au respect du cahier des charges et examiner d'éventuels nouveaux éléments du contexte réglementaire et politique utiles pour le travail en cours. Le comité est également réuni en fin d'expertise pour la présentation des conclusions de l'expertise avant l'établissement de la version finale du rapport.

Pour les expertises traitant de sujets sensibles, une cellule d'accompagnement est également mise en place qui réunit des représentants de la Direction générale de l'Inserm, du conseil scientifique, du comité d'éthique de l'Inserm, du département de la communication, des chercheurs en sciences humaines et sociales et des spécialistes d'histoire des sciences. Cette cellule a pour rôle de repérer au début de l'expertise les problématiques susceptibles d'avoir une forte résonance pour les professionnels concernés et pour la société civile et de suggérer l'audition de professionnels des domaines connexes, de représentants de la société civile et d'associations de patients. En bref, il s'agit de prendre la mesure de la perception que les différents destinataires pourront avoir de l'expertise. Avant la publication de l'expertise, la cellule

d'accompagnement porte une attention particulière à la façon dont la synthèse et les recommandations sont rédigées incluant si nécessaire l'expression de différents points de vue. En aval de l'expertise, la cellule a pour mission de renforcer et d'améliorer la diffusion des résultats de l'expertise en organisant par exemple des colloques ou séminaires avec les professionnels du domaine et les acteurs concernés ou encore des débats publics avec les représentants de la société civile. Ces échanges doivent permettre une meilleure compréhension et une appropriation de la connaissance issue de l'expertise.

Réalisation de la recherche bibliographique

Le cahier des charges, établi avec le commanditaire, est traduit en une liste exhaustive de questions scientifiques correspondant au périmètre de l'expertise avec l'aide de scientifiques référents du domaine appartenant aux instances de l'Inserm. Les questions scientifiques permettent d'identifier les disciplines concernées et de construire une arborescence de mots clés qui servira à une interrogation systématique des bases de données biomédicales internationales. Les articles et documents sélectionnés en fonction de leur pertinence pour répondre aux questions scientifiques constituent la base documentaire qui sera transmise aux experts. Il sera demandé à chacun des membres du groupe de compléter tout au long de l'expertise cette base documentaire.

Des rapports institutionnels (parlementaires, européens, internationaux…), des données statistiques brutes, des publications émanant d'associations et d'autres documents de littérature grise sont également repérés (sans prétention à l'exhaustivité) pour compléter les publications académiques et mis à la disposition des experts. Il leur revient de prendre en compte, ou non, ces sources selon l'intérêt et la qualité des informations qu'ils leur reconnaissent. Enfin, une revue des principaux articles de la presse française est fournie aux experts au cours de l'expertise leur permettant de suivre l'actualité sur le thème et sa traduction sociale.

Constitution du groupe d'experts

Le groupe d'experts est constitué en fonction des compétences scientifiques nécessaires à l'analyse de l'ensemble de la bibliographie recueillie et à la complémentarité des approches. L'Expertise collective Inserm étant définie comme une analyse critique des connaissances académiques disponibles, le choix des experts se fonde sur leurs compétences scientifiques, attestées par leurs publications dans des revues à comité de lecture et la reconnaissance par leurs pairs. La logique de recrutement des experts fondée sur leur compétence scientifique et non leur connaissance du terrain est à souligner, dans la mesure où il s'agit d'une source récurrente de malentendus lors de la publication des expertises.

Les experts sont choisis dans l'ensemble de la communauté scientifique française et internationale. Ils doivent être indépendants du partenaire commanditaire de l'expertise et de groupes de pression reconnus. La composition du groupe d'experts est validée par la Direction générale de l'Inserm.

Plusieurs scientifiques extérieurs au groupe peuvent être sollicités pour apporter ponctuellement leur contribution sur un thème particulier au cours de l'expertise.

Le travail des experts dure de 12 à 18 mois selon le volume de littérature à analyser et la complexité du sujet.

Première réunion du groupe d'experts

Avant la première réunion, les experts reçoivent un document explicatif de leur mission, le programme scientifique (les questions à traiter), le plan de travail, la base bibliographique de l'expertise établie à ce jour ainsi que les articles qui leur sont plus spécifiquement attribués selon leur champ de compétence.

Au cours de la première réunion, le groupe d'experts discute la liste des questions à traiter, la complète ou la modifie. Il examine également la base bibliographique et propose des recherches supplémentaires pour l'enrichir.

Analyse critique de la littérature par les experts

Au cours des réunions, chaque expert est amené à présenter oralement son analyse critique de la littérature sur l'aspect qui lui a été attribué dans son champ de compétence en faisant la part des acquis, incertitudes et controverses du savoir actuel. Les questions, remarques, points de convergence ou de divergence suscités par cette analyse au sein du groupe sont pris en considération dans le chapitre que chacun des experts rédige. Le rapport d'analyse, regroupant ces différents chapitres, reflète ainsi l'état de l'art dans les différentes disciplines concernées par le sujet traité. Les références bibliographiques utilisées par l'expert sont citées au sein et en fin de chapitre.

Synthèse et recommandations

Une synthèse reprend les grandes lignes de l'analyse de la littérature et en dégage les principaux constats et lignes de force. Certaines contributions d'intervenants extérieurs au groupe peuvent être résumées dans la synthèse.

Cette synthèse est plus spécifiquement destinée au commanditaire et aux décideurs dans une perspective d'utilisation des connaissances qui y sont présentées. Son écriture doit donc tenir compte du fait qu'elle sera lue par des non scientifiques.

Dès la publication du rapport, cette synthèse est mise en ligne sur le site Web de l'Inserm. Elle fait l'objet d'une traduction en anglais qui est accessible sur le site du NCBI/NLM (*National Center for Biotechnology Information* de la *National Library of Medecine*) et Sinapse (*Scientific INformAtion for Policy Support in Europe*, site de la Commission Européenne).

À la demande du commanditaire, certaines expertises collectives s'accompagnent de « recommandations ». Deux types de « recommandations » sont formulés par le groupe d'experts. Des « principes d'actions » qui s'appuient sur un référentiel scientifique validé pour définir des actions futures en santé publique (essentiellement en dépistage, prévention et prise en charge) mais qui en aucun cas ne peuvent être considérés comme des recommandations « opérationnelles » dans la mesure où les éléments du contexte économique ou politique n'ont pas été pris en compte dans l'analyse scientifique. Des « axes de recherche » sont également proposés par le groupe d'experts pour combler les lacunes de connaissances scientifiques constatées au cours de l'analyse. Là encore, ces propositions ne peuvent être considérées comme des recherches « prioritaires » sans une mise en perspective qu'il revient aux instances concernées de réaliser.

Lecture critique du rapport et de la synthèse par des grands « lecteurs »

Pour certaines expertises traitant de sujets sensibles, une note de lecture critique est demandée à plusieurs grands « lecteurs » choisis pour leurs compétences scientifiques ou médicales, exerçant des fonctions d'animation ou d'évaluation dans des programmes de recherche français ou européens ou encore participant à des groupes de travail ministériels. De même, le rapport et la synthèse (et recommandations) peuvent être soumis à des personnalités ayant une bonne connaissance du « terrain » et susceptibles d'appréhender les enjeux socioéconomiques et politiques des connaissances (et propositions) qui sont présentées dans l'expertise.

Présentation des conclusions de l'expertise et mise en débat

Un séminaire ouvert à différents milieux concernés par le thème de l'expertise (associations de patients, associations professionnelles, syndicats, institutions…) permet une première mise en débat des conclusions de l'expertise. C'est à partir de cet échange que peut être établie la version finale du document de synthèse intégrant les différents points de vue qui se sont exprimés.

ANNEXE 2

Activité 2003/2004 du réseau « mucoviscidose » des laboratoires de génétique moléculaire

Extraits du rapport d'activité 2003-2004 du réseau « Mucoviscidose » des laboratoires de génétique moléculaire

Dès 2001, l'activité de génétique moléculaire « Mucoviscidose » pour le diagnostic de la mucoviscidose et de la pathologie du gène *CFTR* a été structurée pour former le premier réseau de laboratoires de génétique moléculaire reconnu et financé par la Dhos.

Trente quatre laboratoires pratiquent aujourd'hui le diagnostic moléculaire de la mucoviscidose.

L'activité correspondant à 30 laboratoires ayant répondu à un questionnaire (figure 1) est présentée dans le tableau I.

Figure 1 : Répartition des laboratoires français ayant participé aux bilans 2003 et 2004

Tableau I : Activités des 30 laboratoires

	2003	2004
Nombre d'examens	9 518	10 372
Nombre de sujets analysés en laboratoire	25 à 1 200	50 à 1 500
Moyenne	330	330
Nombre de DPN à risque 1/4	208	197

Le tableau II présente le bilan des différentes indications d'étude pour les années 2003 et 2004 des 30/34 laboratoires participant au réseau « Mucoviscidose ».

Tableau II : Répartition des indications d'études

	2003	2004
Mucoviscidose classique	538	520
Apparentés	2 085	2 244
Conjoints d'apparentés	758	818
Conjoints de malades	83	86
Suspicion de mucoviscidose chez l'enfant	760	767
Suspicion de mucoviscidose chez le fœtus (sur signe d'appel échographique)	1 327	1 301
Infertilités masculines (par ABCD*)	1 230	1 590
Conjointes d'ABCD	151	142
Bronchectasies de l'adulte	387	454
Pancréatites chroniques	262	337
Polyposes nasosinusiennes sévères	29	17
Unions consanguines	14	69

ABCD : infertilité masculine due à une azoospermie obstructive par absence des canaux déférents

Les trousses commerciales disponibles sur le marché permettent de détecter environ 82 % des mutations responsables de mucoviscidose classique dans la population française. Les 10 laboratoires spécialisés (4 laboratoires de référence et 6 laboratoires de niveau 2) sont donc sollicités pour la recherche de mutations rares chez un cas index porteur d'une forme classique ou atypique et chez lequel les deux mutations n'ont pu être identifiées lors de la première étude ainsi que pour les conjoints et conjointes de malades pour lesquels un balayage complet est recommandé en raison du risque plus élevé de mucoviscidose pour la descendance. Le tableau III indique les analyses réalisées par les différents types de laboratoires et celles nécessitant le recours au réseau spécialisé pour la recherche de mutations rares.

Tableau III : Activité du réseau spécialisé pour la recherche de mutations rares

	2003	2004
Total analyses (30 laboratoires)	9 518	10 371
Total analyses (10 laboratoires spécialisés)	4 782	4 946
Analyses « réseau »	1 983	2 461
% analyses « réseau »/ total 30 laboratoires	21 %	24 %
% analyses « réseau »/ total 10 laboratoires spécialisés	41 %	49 %

Imprimé par JOUVE, 11, boulevard de Sébastopol, 75001 PARIS
N° 458653X — Dépôt légal : Novembre 2008

Expertise collective

Tests génétiques

Questions scientifiques, médicales et sociétales

Les progrès de la biologie moléculaire et les avancées des biotechnologies ont contribué à une augmentation rapide de l'offre de tests génétiques dans le domaine des maladies héréditaires. En France, près de 1 000 maladies héréditaires peuvent désormais faire l'objet d'un test diagnostique effectué dans le cadre d'une consultation de conseil génétique. Un programme de dépistage néonatal de cinq maladies génétiques existe depuis plusieurs années. Tous ces tests dans le domaine médical sont des actes intégrés dans le système de santé.

Les avancées scientifiques et techniques permettent également de mettre en évidence des susceptibilités génétiques à des maladies multifactorielles (hypertension, diabète,…). La mise à disposition du public de tests génétiques pour ces maladies soulève de nombreuses questions éthiques et sociétales.

À la demande de la Cnamts, l'Inserm a réalisé une expertise collective qui analyse les données scientifiques, médicales, éthiques, économiques, juridiques associées aux tests génétiques. Une large place est faite aux sciences humaines et sociales en particulier aux représentations collectives sur la santé et la maladie ainsi qu'à la relation médecin-patient. La question de la régulation de l'usage des tests génétiques est au cœur de cette expertise.

Il s'agit d'un ouvrage qui sera utile aux décideurs politiques et de santé publique ainsi qu'aux étudiants en génétique médicale, épidémiologie génétique, bioéthique et aux professionnels en formation continue.

ISBN 978-2-85598-870-5
ISSN 1264-1782

Inserm

www.inserm.fr

Inserm
Tests génétiques Questions scientifiques, médicales et sociétales
Expertise collective