

# Les premières applications

La médecine prédictive pose d'ores et déjà des problèmes concrets : le stockage des échantillons biologiques, l'utilisation de l'information génétique par les assureurs, l'emploi des tests pour des maladies curables ou non.

## Maladie de Huntington

### Diagnostic présymptomatique d'une maladie incurable

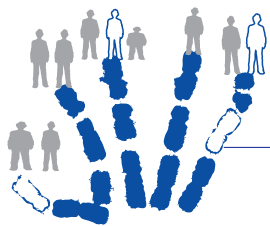
**Alexandra Dürr**  
Docteur,  
mémogénéticienne  
**Marcela Garguilo**  
Psychologue  
**Tecla Capecchi**  
Assistante sociale  
**Isabelle Lagroua**  
Infirmière  
**Khadija Lahlou**  
Psychiatre  
**Josué Feingold**  
Professeur de  
génétique  
Département de  
génétique, cytogéné-  
tique et embryologie  
et Inserm U289  
Hôpital de la  
Salpêtrière, Paris

Les progrès rapides de la génétique moléculaire effectués ces dernières années ont créé des situations radicalement nouvelles auxquelles le clinicien se trouve de plus en plus souvent confronté. De fait, la découverte d'anomalies génétiques associées à des maladies héréditaires offre la possibilité de confirmer un diagnostic chez un patient par analyse moléculaire, mais ouvre également la voie au diagnostic présymptomatique. Dans ce dernier cas, il s'agit d'un individu à risque pour une maladie mais n'en présentant pas de signe, qui désire connaître son statut génétique réel par rapport à cette maladie qui touche d'autres membres de sa famille. Le diagnostic présymptomatique concerne des maladies de révélation tardive, dans lesquelles seule l'analyse moléculaire permet de déterminer avec certitude si une personne à risque, mais encore asymptomatique, est porteuse de l'anomalie génétique responsable de la maladie. Les enjeux de la révélation du statut génétique réel sont considérables lorsqu'il s'agit d'une affection grave sans thérapeutique préventive ou curative. Le décalage actuel entre l'existence d'un test moléculaire et l'absence des possibilités de prévention est de plusieurs dizaines d'années. Ce hiatus entre la possibilité de diagnostic moléculaire et l'absence de traitement est rempli par l'espoir de trouver un moyen de retarder l'apparition des premiers signes de la maladie et par le sentiment d'injustice et d'impuissance actuelle face à la maladie.

La maladie de Huntington a donné lieu à la réflexion la plus approfondie et bénéficie du plus grand recul dans

la pratique de tests présymptomatiques. C'est une maladie de transmission autosomique dominante avec une histoire familiale de démence et/ou de mouvements choréiques quasi constante. Elle est rare, avec une prévalence estimée à 1 à 2/10 000, et elle atteint toutes les ethnies. Cette maladie est la première pour laquelle un test présymptomatique devint techniquement possible dès la fin des années quatre-vingt. Il correspondait aussi à une demande des familles qui vivent très douloureusement les troubles moteurs et surtout le fléchissement intellectuel associé à des troubles du comportement qui la caractérisent. La réflexion a conduit à l'élaboration d'un texte qui définit les bonnes pratiques du diagnostic présymptomatique de la maladie de Huntington. Six principes sont mis en avant : bénéfique, autonomie, choix éclairé, confidentialité, droit de ne pas savoir et égalité. Dans ce cadre, le bénéfique n'est pas thérapeutique et dépend de la demande individuelle de la personne à risque. 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 sur 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. Le droit de ne pas savoir doit être respecté en toutes circonstances. 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.

Afin de prendre en compte des 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 ; assistante



sociale au courant des enjeux sociaux et des conséquences dans le domaine des assurances ; infirmière de génétique consciente de la nécessité d'expliquer et de vérifier le déroulement des entretiens dans le temps. 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. En effet, chaque couple ou individu se présentant à la consultation le feront pour des raisons individuelles propres, reflétant une histoire unique du vécu de la maladie et une motivation personnelle pour faire ou ne pas faire le test. Les différentes facettes des motivations réelles nécessitent d'approcher la maladie sous des angles et avec des intervenants différents. La motivation la plus fréquente est de savoir, de lever le doute sur le statut génétique, suivi par le souhait de préparer l'avenir, le besoin d'informer les descendants du risque réel et le souhait d'un diagnostic prénatal... Nous avons pu montrer que le désir d'avoir un enfant en étant à risque n'est pas conditionné par le risque génétique de la maladie de Huntington mais répond aux mêmes motivations que tout désir de grossesse.

Nous proposons donc, quelle que soit la motivation mise en avant, un cadre strict de trois entretiens après le premier contact jusqu'à la prise de décision et le prélèvement sanguin : une consultation avec la psychologue, une avec l'assistante sociale et une dernière avec le généticien (figure 1). Les personnes à risque connaissent le nom des intervenants ; une brochure leur est remise avec un numéro de téléphone direct qui permet une organisation sans attente des rendez-vous successifs. La possibilité de rencontrer un psychiatre ou une neuropsychologue pour des tests de mémoire est également offerte. L'intérêt de cette prise en charge est souligné par les faits suivants :

- moins d'une personne sur deux poursuit sa démarche après la consultation d'information,
- 10 % de celles qui entament la procédure choisissent encore de ne pas faire le test,
- environ 10 % demandent à rencontrer la psychologue au moins deux fois avant de poursuivre.

L'expérience à l'hôpital de la Salpêtrière entre novembre 1992 et avril 2001 a permis de rencontrer 633 personnes à risque pour la maladie de Huntington, parmi lesquelles 312 ont demandé et reçu un résultat. Un groupe de réflexion européen sur le diagnostic prénatal dans la maladie a confirmé que ce diagnostic est une demande rare avec un âge de début moyen de 35 ans. Cela 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. Une dizaine de structures pluridisciplinaires accueillent en France les demandeurs de tests présymptomatique ou prénatal pour la maladie de Huntington. Ces consultations prennent également en charge les candidats à un test présymptomatique pour d'autres maladies héréditaires à révélation tardive, comme

les ataxies cérébelleuses familiales, la myotonie de Steinert, les neuropathies héréditaires dont les gènes ont été identifiés ces dernières années. C'est dans cet esprit que le décret du 23 juin 2000 limite la prescription des tests présymptomatiques à des équipes pluridisciplinaires qui pourront accompagner la personne à risque avant, pendant et après le test.

Quel est l'impact du résultat et les conséquences

## Prédiction des effets indésirables des médicaments

L'homme est exposé à de multiples substances étrangères, dont les médicaments qui sont métabolisés par différentes enzymes. La variabilité interindividuelle de ces voies métaboliques est responsable de certaines différences importantes observées dans les réactions aux médicaments, tant sur le plan de leur efficacité que de leur toxicité. La pharmacogénétique étudie les variations d'origine génétique du métabolisme des médicaments. L'étude de la TPMT (ThioPurineMéthylTransférase) est un exemple remarquable des applications cliniques de celle-ci puisqu'elle permet de prédire la survenue d'un effet secondaire grave : l'hématoxicité de l'Azathioprine.

L'Azathioprine (Aza) est un médicament couramment utilisé comme immunosuppresseur dans le traitement préventif des rejets aigus de greffes d'organes solides, en particulier au cours des greffes rénales. L'Aza est aussi indiquée dans les formes sévères de nombreuses maladies auto-immunes comme par exemple la maladie de Crohn. La 6-mercaptopurine (6-MP) est un dérivé de l'Aza utilisé comme chimiothérapie anticancéreuse dans le traitement d'entretien des leucémies aiguës lymphoïdes (LAL).

L'Aza et la 6-MP sont responsables d'atteintes de la moelle dose-dépendantes généralement réversibles à l'arrêt du traitement, pouvant aller jusqu'à de véritables aplasies médullaires. Ces réactions contre-indiquent la poursuite du traitement et peuvent menacer le pronostic vital en raison du risque infectieux. Ces médicaments sont de plus responsables d'hépatites cholestatiques ou de réactions d'hypersensibilité. Ces effets se-

**Marie-Anne Welti**  
Médecin, interne en  
biologie médicale

**Marie-Anne Loriot**  
Médecin, assistante  
hospitalo-  
universitaire

**Philippe Beaune**  
PUPH, chef de  
service biochimie B  
de l'Hôpital  
européen Georges-  
Pompidou, U 490  
InsERM

d'un résultat défavorable ? 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. *A priori*, le résultat, quelle que soit sa nature, représente un moment crucial qui précède des changements de vie à court et à long termes. De fait, les personnes à risque forment, avant leur sou-

hait de voyager, de profiter de leur vie au maximum et soulignent leur bonheur de quitter le statut de personne à risque. Pourtant, un quart des personnes ne manifeste aucune réaction et ne signale aucun changement après le résultat. Seulement 60 % des personnes à risque qui ont reçu un résultat favorable se disent heureuses. Quelle est la raison d'absence de réaction et de changement de vie après le résultat ? Que signifie

## Exemple de l'hématotoxicité de l'Azathioprine et de la 6-MercaptoPurine

condaires peuvent être liés à une anomalie du métabolisme de l'Aza.

### Métabolisme de l'Azathioprine

L'Aza doit être métabolisée pour être active. Après son absorption elle est transformée en 6-MP. La 6-MP peut alors entrer dans trois voies métaboliques distinctes. Elle peut être oxydée en acide ThioUrique par le Xanthine Oxydase ou méthylée par la ThioPurineMéthylTransférase (TPMT) en 6-Méthyl MercaptoPurine. Elle peut être convertie en 6-ThioGuanineNucléotides (6-TGN), qui sont les métabolites actifs et toxiques de la 6-MP. La TPMT est donc l'enzyme clef de l'élimination de l'Aza, et les variations de son activité peuvent expliquer les différences interindividuelles de l'efficacité et la toxicité de l'Aza (figure 1).

### Variabilité de l'activité TPMT dans la population

La population générale peut être divisée en 3 groupes ayant des niveaux d'activité TPMT différents : 89 % des individus ont une forte activité TPMT dite normale, 11 % des sujets ont un niveau d'activité intermédiaire et enfin 1 sujet sur 300 a une activité TPMT quasi nulle (figure 2).

Ces variations sont liées à la présence de mutations dans le gène de la TPMT. Les individus hétérozygotes, porteurs d'un allèle normal et d'un allèle muté, ont une activité intermédiaire, et les individus homozygotes, dont les 2 allèles sont mutés, sont totalement déficients.

### Activité TPMT et toxicité hématologique de l'Aza

Chez les sujets déficients en TPMT, la 6-MP est massivement convertie en 6-TGN (figure 1). Ces produits actifs et toxiques s'accumulent dans les cellules et sont responsables d'une hématotoxicité accrue. Quelle que soit l'indication de l'Aza, on observe chez les sujets to-

talement déficients en TPMT des réactions hématotoxiques sévères et rapides : leuconéutropénies, thrombopénies, voire aplasie médullaire. Ces troubles sont réversibles à l'arrêt du traitement. On dispose d'une méthode de dosage de l'activité TPMT à partir d'un simple prélèvement de sang. La détermination de cette activité avant le début du traitement par Aza permet de prédire la survenue d'une réaction hématotoxique et de l'éviter en contre-indiquant définitivement l'Aza chez les patients totalement déficients. Dans le cas des LAL, la 6-MP est un médicament absolument capital, qu'il faut utiliser même en cas de déficit en TPMT. Le dosage de l'activité TPMT sert alors à adapter la posologie : très faible pour les individus totalement déficients et légèrement réduite pour les sujets ayant une activité intermédiaire, ce qui permet d'éviter la plupart des accidents hématologiques. Ainsi, un dépistage systématique des déficits en TPMT avant l'instauration d'un traitement par Aza permet de prédire et de prévenir les aplasies sévères engageant parfois le pronostic vital. Cette attitude est justifiée sur le plan économique. Une étude canadienne montre en effet que le coût de prise en charge des aplasies secondaires à des déficits complets en TPMT est équivalent à celui du dépistage systématique ; il est inférieur à celui-ci si on considère les accidents survenant chez les hétérozygotes.

### Conclusion

La toxicité et l'efficacité de l'Aza sont en partie prévisibles grâce à la détermination de l'activité TPMT. L'intégration de la pharmacogénétique dans le suivi thérapeutique permet une optimisation des traitements, ce qui évite des accidents iatrogènes dont le retentissement économique est considérable. Le cas de la TPMT est exemplaire, mais n'est pas isolé. En effet, d'autres déficits enzymatiques sont

à l'origine de toxicités particulières. Ainsi le déficit en CYP 2C9 est associé à un risque de surdosage au cours d'un traitement par antivitamine K, de même les métaboliseurs lents pour le CYP 2D6 ont un risque de cardiotoxicité sous venlafaxine (antidépresseur inhibiteur de la recapture de la sérotonine) ... Dans tous ces cas le phénotypage et/ou le génotypage des sujets diminue le risque thérapeutique en identifiant avant traitement les patients à haut risque d'accidents iatrogènes. ■

figure 1

### Schéma simplifié du métabolisme de l'Azathioprine et de la 6-MercaptoPurine

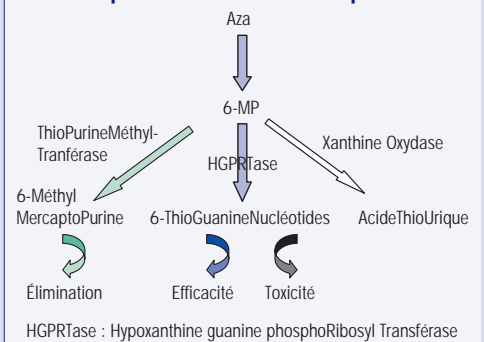
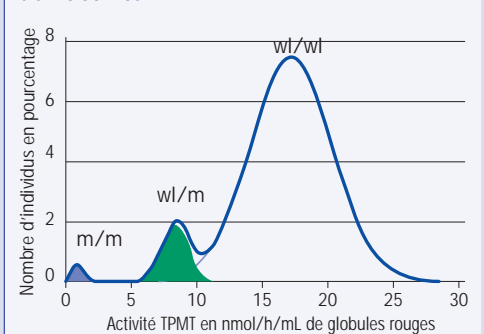


figure 2

### Répartition dans la population générale de l'activité TPMT



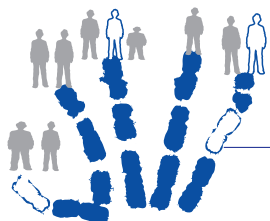
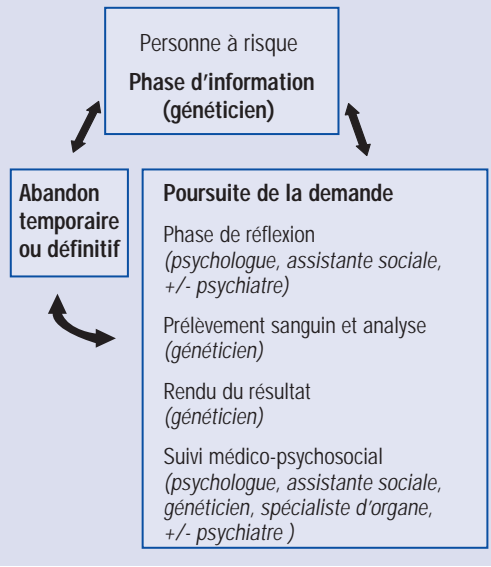


figure 1

**Le déroulement du diagnostic présymptomatique et la place de l'équipe pluridisciplinaire**



# Cancer du sein familial

## Diagnostic présymptomatique d'une maladie pour laquelle existent des mesures préventives et thérapeutiques

**Dominique Stoppa-Lyonnet**  
Responsable du service de génétique oncologique, Institut Curie, Paris

Certaines familles s'interrogent depuis longtemps, avant même que les médecins aient commencé à s'y intéresser, sur leur prédisposition au cancer du sein. Un fils, à la suite du décès de sa mère, a écrit à un des médecins de l'Institut Curie, en avril 1951 : « *Docteur, devant ces morts successives causées par cette terrible maladie, je finis par me demander si ce fléau n'est pas héréditaire ou tout au moins si la branche maternelle de ma famille n'offrirait pas des prédispositions. Ayant, depuis le 5 février 1949, une fille, exacte reproduction de ma mère, j'en arrive à craindre pour elle. Comment dépister cette affreuse maladie, et la prévenir ?* » Ce témoignage, au-delà de l'émotion qu'il suscite, résume parfaitement bien les préoccupations des familles, et les espoirs mis dans le dépistage et la prévention.

Considérons la situation d'une jeune femme de 39 ans, qui a perdu deux sœurs d'un cancer du sein dont les diagnostics ont été portés aux âges de 36 et 34 ans. Une de ses deux tantes maternelles a été atteinte d'une tumeur ovarienne à 42 ans et l'autre d'une tumeur mammaire bilatérale à 45 ans. Par ailleurs, une de ses cousines maternelles a développé un cancer du sein avant l'âge de 40 ans. Cette situation familiale, réunissant dans une seule branche parentale quatre cas de cancers du sein avant l'âge de 50 ans et un cas de cancer de l'ovaire, est très évocatrice d'une prédisposition génétique sous-jacente et plus particulièrement d'une altération du gène BRCA1. La jeune femme que nous considérons a 50 % de risque d'être porteuse de cette altération. Admettons qu'une altération du gène BRCA1 ait pu effectivement être identifiée à partir de l'analyse génétique de sa cousine atteinte, un test génétique peut alors lui être proposé et lui permettre de savoir si elle a hérité ou non de la prédisposition familiale. S'il s'avère qu'elle n'a pas hérité de la prédisposition, son risque tumoral sera celui de la population générale et ses enfants n'auront pas de risque d'être porteurs de cette prédisposition. En revanche, si elle en a hérité, elle a, à son tour, un risque sur deux de la transmettre à chacun de ses enfants et son risque de développer un cancer du sein est majeur, de l'ordre de 80 % à l'âge de 70 ans, et celui de développer un cancer de l'ovaire de l'ordre de 40 %. Quelle prise en charge peut-on lui proposer ?

### L'expertise Inserm-FNCLCC

On estime que 1 personne sur 500 dans la population est porteuse d'une telle prédisposition. Ainsi, en France,

Mise à jour d'un texte paru dans : *La médecine prédictive : médecine de l'homme sain au xx<sup>e</sup> siècle*. Paris, Flammarion, éditions Médecine-Sciences, collection *Les dossiers de l'Institut d'études des politiques de santé*, 2000

cette immobilité émotionnelle face à un résultat d'une telle importance ? Malgré l'acceptation du risque réel, la personne à risque se croit en fait « pas du tout » ou « très peu » à risque, voire déjà malade. Ce risque « subjectif » est en partie fondé sur le vécu familial de la maladie ou la ressemblance avec le parent atteint, et correspond à un sentiment profond. Si le résultat et le risque subjectif ne sont pas identiques, le temps d'adaptation à la nouvelle situation sera plus long que s'il y a concordance. Il est frappant de constater qu'un quart des personnes à risque dans chaque groupe n'éprouve aucune réaction immédiatement après le résultat et n'effectue aucun changement à distance. Quel que soit le résultat, l'équipe doit aider la personne à risque à « guérir » d'être à risque. Les choix de vie faits dans l'état « à risque » ne sont plus adaptés à la situation de certitude après le résultat.

Le test prédictif est loin d'être un acte médical neutre. Le résultat équivaut soit à une condamnation soit à une libération. Il est important de ne pas nuire avec le test et que les personnes qui ont eu un résultat ne regrettent pas de l'avoir fait. La réflexion menée par l'équipe multidisciplinaire progresse avec son expérience car chaque personne à risque est un cas particulier. L'expérience acquise permet de mieux évaluer les motivations des personnes à risque et de les aider à anticiper leurs réactions. Le fait que le test présymptomatique existe ne suffit pas à justifier sa pratique et le candidat doit avoir la possibilité d'en évaluer le pour et le contre, sans aucun doute au mieux grâce à une réflexion menée avec l'aide des participants d'une structure pluridisciplinaire. ■



environ 1 femme sur 30 000, âgée de 25 à 70 ans, est potentiellement concernée, rendant par là nécessaire une réflexion nationale. Une expertise collective a été réalisée par l'Inserm, à la demande de la Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer (FNCLCC), pour apporter des éléments de réponse à la prise en charge des femmes à haut risque. Cette expertise a réuni cancérologues, chirurgiens, épidémiologistes, généticiens, endocrinologues, radiologues, psychologues, sociologues et juristes. Son but était d'émettre des recommandations sur les indications des tests génétiques, sur la prise en charge des risques tumoraux mammaires et ovariens, ainsi que sur les études de suivi à mettre en œuvre. Ces recommandations, publiées en février 1998, ont pris en compte les données de la littérature disponibles jusqu'en mai 1997 [19].

Les éléments centraux qui ont guidé ce travail sont l'évaluation des risques tumoraux mammaires et ovariens et les taux de survie en fonction des interventions proposées : absence de prise en charge spécifique, suivi clinique et par imagerie, chirurgie prophylactique.

#### Les risques tumoraux des femmes porteuses d'une mutation BRCA1 ou BRCA2

Deux types d'études, aux méthodologies différentes et complémentaires, ont été réalisées. Il s'est agi tout d'abord d'études familiales menées dans les familles dont l'analyse a conduit à l'identification des gènes BRCA1 et BRCA2. Le risque tumoral, à 70 ans, est de 87 et 84 % pour respectivement des mutations BRCA1 et BRCA2 (tableau 1). Le risque cumulé au cours de la vie est non seulement très élevé mais apparaît aussi précocement puisque le risque avant 50 ans est de 73 % pour BRCA1 et de 28 % pour BRCA2. Il s'est agi ensuite, dès que les gènes ont été identifiés, d'études de populations. Ces études, basées sur la reconstitution de l'histoire familiale de sujets porteurs d'une mutation fréquente dans une population donnée (mutations BRCA1-185delAG, 5382insC et BRCA2-6174delT dans la population ashkénaze ; mutation BRCA2-999del5 dans la population islandaise), ont rapporté un risque d'atteinte mammaire de 56 % à 70 ans pour la première étude et de 37,2 % pour la seconde (tableau 1). Les experts s'accordent pour retenir que ces variations sont liées à l'existence de facteurs modificateurs, génétiques et/ou environnementaux ayant une distribution familiale, et qu'il faut retenir des valeurs élevées de risque tumoral mammaire chez une femme porteuse d'une altération des gènes BRCA1 ou BRCA2 et s'inscrivant dans une histoire familiale de cancers du sein et/ou de l'ovaire. L'observation d'un risque tumoral plus faible dans les études de population conduit à être très prudent pour l'instant quant à la prescription générale de tests dans la population, c'est-à-dire en dehors d'un contexte familial.

Au risque d'un premier cancer du sein s'associe celui de développer une seconde atteinte, indépendante de la première. Dans un contexte de prédisposition gé-

netique, le risque de cancer controlatéral, d'après des études familiales, est respectivement de 64 et de 52 % pour les femmes de 70 ans porteuses d'une mutation BRCA1 et BRCA2. Par ailleurs, les données d'études de population déjà existantes confirment que le risque d'atteinte controlatérale est très élevé.

Le risque de cancer de l'ovaire des femmes porteuses d'une altération de BRCA1 est élevé. Il est estimé en moyenne à 44 % à l'âge de 70 ans (tableau 2). Il est cependant variable en fonction du tableau familial, certaines familles ayant un tableau essentiellement de type ovarien. Dans ces rares situations, le risque tumoral est proche de 80 % à l'âge de 70 ans. Le risque ovarien associé aux altérations de BRCA2 est plus faible, de l'ordre de 27 % à 70 ans. L'âge au diagnostic est en général retardé, après 50 ans. Il existe également une différence de risques en fonction du contexte familial ou non. L'intervention des facteurs modificateurs cités plus haut est vraisemblable.

Un autre élément, critique pour le choix de la prise en charge, est l'histoire naturelle de ces cancers. Peu de données sont à l'heure actuelle disponibles. Il est vraisemblable qu'il existe une hétérogénéité du pronostic en fonction du gène responsable. Les cancers du sein liés à une altération du gène BRCA1 apparaissent de plus mauvais pronostic que ceux liés à une altération du gène BRCA2. Des études complémentaires, portant sur de plus grandes séries de patients, devraient permettre de répondre définitivement à cette question. De plus, des informations sur la sensibilité individuelle et tumorale à la chimiothérapie et à la radiothérapie devraient nous conduire à adapter au mieux les traitements.

tableau 1

#### Risque de cancer du sein rapporté dans différentes études (IC : intervalle de confiance)

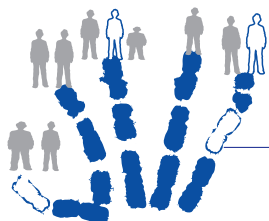
Étude d'épidémiologie	Risques cumulés à 50 ans	Risques cumulés à 70 ans
Étude d'épidémiologie génétique <sup>a, c</sup>	38 %	67 %
BRCA1 <sup>b</sup>	73 % (IC : 49-87)	87 % (IC : 72-95)
BRCA2 <sup>b</sup> [20]	28 % (IC : 9-44)	84 % (IC : 43-95)
BRCA1 : 185delAG		
BRCA2 : 6174delT <sup>a</sup>	33 % (IC : 23-44)	56 % (IC : 40-73)
BRCA2 : 999del5 <sup>a</sup>	17 % (IC : 9,1-25,9)	37,2 % (IC : 22,4-53,9)

a. Étude de population. b. Études réalisées à partir de cas familiaux. c. Cette étude n'a pas pris en compte le gène responsable.

tableau 2

#### Risque de cancer de l'ovaire (IC : intervalle de confiance)

Étude d'épidémiologie	Risques cumulés à 50 ans	Risques cumulés à 70 ans
BRCA1	29 % (IC : 16-40)	44 % (IC : 28-56)
BRCA2	0,4 % (IC : 0-1)	27 % (IC : 0-47)
BRCA1/185delAG, BRCA1/5382insC, BRCA2/6174delT	7 % (IC : 2-14)	16 % (IC : 6-28)



### Les risques de décès par cancer du sein et de l'ovaire

Le risque de décès par cancer du sein dans les 20 ans suivant le diagnostic est encore à l'heure actuelle de 50 %, tous stades au diagnostic confondus. Le risque de décès par cancer du sein dans un contexte de prédisposition familiale, si l'on retient un risque compris entre 60 et 80 %, est donc de 30 à 40 %, en cas d'absence d'intervention (tableau 3). On retient que le risque de décès n'est plus de 50 %, mais de 35 % si une surveillance précoce et rapprochée est organisée. Ainsi, le risque de décès par cancer du sein dans un contexte de prédisposition familiale serait de 21 à 28 % si une surveillance était mise en place. Si l'on retient que la mammectomie prophylactique diminue le risque tumoral d'environ 90 %, le risque de décès par cancer du sein serait alors de 3 à 4 %.

De même, le risque de décès en cas de cancer de l'ovaire est de 80 %, tous stades au diagnostic confondus. Compte tenu des risques d'atteinte ovarienne, compris entre 16 et 44 % en cas d'altération de BRCA1, le risque de décès par cancer de l'ovaire, est donc de 13 à 37 % en cas d'absence d'intervention, de 8 à 22 % en cas de surveillance et de 1,3 à 3,5 % en cas de chirurgie prophylactique, si l'on admet que cette dernière fait baisser de 90 % le risque de mortalité (tableau 3).

### Les propositions en 1998 de prise en charge des femmes porteuses d'une altération des gènes BRCA1 ou BRCA2

La prise en charge proposée en 1998 par l'Expertise Inserm-FNCLCC repose essentiellement sur des mesures de dépistage précoce et de chirurgie prophylactique. Il n'y a pas de place faite aux mesures de chimioprévention, compte tenu alors de l'absence d'information chez les femmes porteuses d'une altération d'un gène BRCA sur le bénéfice d'anti-œstrogènes comme le tamoxifène. Depuis lors, une étude a rapporté que le tamoxifène diminue par deux le risque d'atteinte controlatérale des femmes traitées pour un premier cancer du sein. Des efforts considérables sont faits pour développer de nouvelles molécules efficaces et sans effets secondaires, en particulier chez les femmes non ménopausées. La conduite d'essais cliniques restera cependant nécessaire, différant encore de quelques années l'utilisation dans une pratique clinique quotidienne de la chimioprévention.

À l'heure actuelle, la prise en charge minimale du risque mammaire est la suivante : examen clinique bi-annuel dès 20 ans, suivi mammographique annuel dès 30 ans, voire cinq ans avant l'âge au diagnostic du premier cas de cancer du sein dans la famille. La mammectomie prophylactique n'est pas recommandée, car elle correspond à une mutilation irréversible qui peut remettre en cause l'équilibre psychique des femmes qui la subissent. Elle constitue néanmoins une option qui doit être discutée. La chirurgie proposée est une mammectomie complète, avec proposition de reconstruction. Un accompagnement psychologique est indispensable. La décision doit être multidisciplinaire et prise, en dernier ressort, par la consultante après une période de réflexion d'au moins six mois.

La prise en charge du risque ovarien est la suivante : dès 35 ans, un examen pelvien clinique bi-annuel et une échographie pelvienne annuelle par voie transvaginale, associée à un Doppler et effectuée en début de cycle. Dès 40 ans, une ovariectomie prophylactique est recommandée chez les femmes porteuses d'une altération du gène BRCA1. Elle peut avoir lieu dès 35 ans, si la femme a accompli son projet parental. Une équipe pluridisciplinaire doit là aussi l'aider à prendre sa décision. Par ailleurs, un traitement hormonal substitutif est prescrit aux femmes qui n'ont pas développé de cancer du sein. Une telle intervention correspond à la prise en charge d'un risque maximal chez une femme porteuse d'une altération du gène BRCA1. L'ovariectomie est également recommandée en cas d'altération du gène BRCA2, mais peut être retardée du fait du risque tumoral plus faible et surtout différé dans le temps.

### L'acceptabilité de la chirurgie prophylactique en France

Émettre de telles recommandations n'a un sens que si l'on a une idée du taux d'acceptabilité des femmes concernées. Une étude française multicentrique, réalisée par le groupe de François Eisinger et Claire Julian-Reynier à Marseille, s'est penchée sur l'acceptabilité des différentes mesures de prise en charge proposées et en particulier sur celle de la chirurgie prophylactique [17]. Cette étude portait sur 473 femmes s'étant présentées à une consultation d'oncogénétique. On leur a demandé, avant la consultation, quelles mesures préventives elles jugeraient acceptables. 20 % accepteraient une mammectomie avant 50 ans ; 54 % accepteraient une ovariectomie. Il est essentiel maintenant d'examiner le taux d'acceptation effectif et surtout le retentissement psychologique de telles mesures.

### Conclusion

La prise en charge des femmes à haut risque de cancer du sein et de l'ovaire n'est pas une situation nouvelle. Mais celle-ci se pose maintenant avec d'autant plus d'acuité que l'on est capable, lorsque l'altération d'un gène BRCA a été identifiée dans la famille, de savoir si une femme a hérité ou non de cette altération. On

tableau 3

Estimation des pourcentages de décès par cancer du sein ou de l'ovaire à 20 ans du diagnostic, en fonction des risques tumoraux et de la nature des interventions (ce tableau est adapté de l'Expertise Inserm-FNCLCC sur la prise en charge des femmes à risque [19])

	Cancer du sein	Cancer de l'ovaire
Risque tumoral	60-80 %	16-44 %
Mortalité si abstention	30-40 %	13-37 %
Mortalité si surveillance	21-28 %	8-22 %
Mortalité si chirurgie prophylactique	3-4 %	1,3-3,5 %

peut retenir qu'il existe un bénéfice réel lorsque le test génétique est négatif, c'est-à-dire lorsque cette femme à risque n'a pas hérité de la prédisposition. Existe-t-il un bénéfice réel lorsqu'il est positif, celui-ci conduisant en 2001 à des mesures de surveillance astreignantes, voire à une chirurgie mutilante ? Il est raisonnable de répondre par l'affirmative (tableau 3). Mais il est indispensable de s'interroger :

- sur le prix à payer : ces tests génétiques et la prise en charge proposée conduisent-ils à une majoration de l'anxiété, une diminution de la qualité de vie ?

- sur l'impact réel de la surveillance, de la chirurgie sur la diminution des risques

- et sur les nouvelles stratégies de surveillance et de prévention, qui pourraient être développées notamment à partir de l'identification de facteurs modificateurs des risques tumoraux.

La réponse à ces questions viendra du suivi prospectif de femmes à haut risque prises en charge dans des centres multidisciplinaires. Soulignons que le Groupe génétique et cancer de la FNCLCC a mis en place une telle étude depuis janvier 2000. ■

## Les problèmes pratiques et éthiques que pose le stockage des échantillons biologiques

**Anne Cambon-Thomsen**  
Directeur  
de recherche CNRS,  
Inserm U 558,  
Faculté de médecine  
Toulouse

L'avancée des connaissances en génétique prend souvent appui sur les collections d'échantillons biologiques humains, dites biothèques ou biobanques, et sur les données qui leur sont associées (généalogiques, cliniques, biologiques), moins médiatisées et d'organisation plus confuse que les bases moléculaires de séquences, mais tout aussi fondamentales. Cette pratique existe depuis longtemps mais connaît un essor considérable avec le développement de nouveaux outils pour l'étude de la variation au niveau de l'ADN et leur couplage avec l'informatique. Médecins, chercheurs en biologie et industriels des entreprises pharmaceutiques et biotechnologiques sont concernés par les questions que soulèvent les banques d'échantillons biologiques humains aussi bien que les bases de séquences.

### Qui conserve quoi et pour quoi faire ?

L'activité de conservation présente un caractère stratégique évident pour la recherche en génétique et ses applications. Elle doit être organisée et non improvisée et c'est l'objet de la mission du Comité consultatif des ressources biologiques, mis en place le 22 février 2001 par le ministre de la Recherche de concevoir, promouvoir et piloter la création de centres de ressources biologiques (CRB). Cette mission relève d'une démarche à la fois scientifique et éthique. La France vient d'être choisie pour assurer la coordination de la mission de l'OCDE sur les centres de ressources biologiques.

Pour ce qui concerne l'humain, les laboratoires conservent des échantillons en marge de leurs activités cliniques ou de recherche. Les banques d'ADN humain,

de tissus ou de cellules sont en effet nécessaires à de multiples titres :

- confirmation de diagnostics à des niveaux moléculaires,
- réalisation de diagnostics présymptomatiques,
- réalisation de diagnostics prénataux,
- études d'épidémiologie génétique,
- développement de la pharmacogénomique, avec intervention d'industries pharmaceutiques,
- recherche fondamentale.

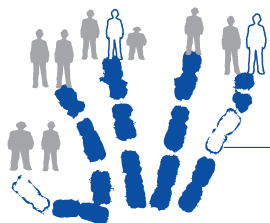
Les biobanques présentent un intérêt scientifique et économique majeur. Elles ne peuvent être considérées de façon dissociée des bases de données qui les accompagnent généralement. En effet, les collections d'échantillons et l'information qui leur est associée,

### Les sources d'ADN les plus courantes

On parle souvent de « banques d'ADN » mais il est plus exact de parler d'échantillons biologiques sources d'ADN :

- tissus et coupes de tissus, notamment dans les laboratoires d'anatomie pathologique,
- cellules sanguines leucocytaires congelées, ADN extraits, dans des laboratoires d'hématologie, d'immunologie, de génétique par exemple,
- lignées cellulaires spontanées ou obtenues par transformation virale (le virus Epstein Barr étant le plus fréquemment utilisé) dans de nombreux laboratoires de recherche,
- sperme dans les Cecos,
- sérums et plasma (à partir desquels de faibles quantités d'ADN peuvent être obtenues),
- mais aussi salive, cheveux et tout objet portant la trace d'un élément d'origine biologique humaine (taches de sang, de sperme dans les laboratoires de police scientifique, de médecine légale).

Les conditions de conservation sont différentes selon le type d'échantillon et la durée de conservation envisagée : réfrigérateur ou chambre froide à +4 °C, congélateur à -20 °C, -40 °C, -80 °C ou en conteneur d'azote liquide en phase vapeur ou en phase liquide (cette modalité, la plus onéreuse, est utilisée pour les cellules conservées vivantes).



quelle que soit son origine, qu'elle soit biologique ou qu'elle concerne les personnes, se trouvent en constante interaction. Les échantillons conservés peuvent être très divers, et de l'ADN ou plus généralement des acides nucléiques (ARNs, ADN) peuvent être extraits de nombreux types d'échantillons.

### Le stockage d'échantillons biologiques : de quoi parle-t-on ?

Les grands projets fortement médiatisés, internationaux, s'intéressant à des populations variées dans le cadre de la recherche publique ne représentent qu'une partie de l'activité de collection d'échantillons (comme le *Human Genome Diversity Project*, ou concernant la population d'un pays entier comme la banque biologique et de données médicales et généalogiques *DeCode* en Islande, totalement gérée par une unique compagnie privée ou rassemblant de très larges échantillons d'une population nationale comme le *UK population biomedical collection* sous la responsabilité d'une fondation non commerciale, Wellcome Trust, en collaboration avec la recherche publique)...

Il est intéressant de revenir sur les modalités et le moment de constitution des ensembles d'échantillons.

- Soit la conservation des échantillons fait partie du traitement de cet échantillon, mais n'est pas considérée comme une activité en soi ; on parle alors de simple conservation. La taille de ces biothèques est généralement petite, concernant quelques dizaines ou centaines d'individus, et aucun budget spécifique identifié n'est attribué à ce titre.

- Soit il s'agit d'une collection organisée, dans un but précis de recherche, de diagnostic, de dons en vue de thérapeutiques (dons de sang, de sperme, de cellules ou tissus, par exemple). Le niveau d'organisation du stockage aussi bien que celui des données associées aux échantillons est plus élevé. Ces collections, concernant quelques centaines à plusieurs milliers de personnes, existent souvent depuis longtemps et ont été commencées avant les réglementations actuellement disponibles en France. Elles sont nombreuses, très dispersées sur le territoire et organisées de façon très diverse. Se pose au niveau de leur utilisation la question du consentement des personnes lorsque l'uti-

## Médecine prédictive et problèmes d'assurance

### Quelles sont les questions soulevées par l'utilisation de l'information génétique par les assureurs en Europe ?

Les assureurs pourraient souhaiter utiliser le résultat de tests génétiques lors de l'évaluation du risque à assurer, au même titre que d'autres données médicales, dont les antécédents familiaux. Les demandeurs pourraient souhaiter révéler volontairement leur statut génétique afin d'obtenir des primes meilleur marché.

L'impact de l'utilisation d'information génétique pour des buts non médicaux justifie une attention particulière. Les problèmes qui pourraient surgir ont besoin d'être très soigneusement évalués. Les tests génétiques prédictifs présentent quelques limites, y compris la possibilité de résultats non informatifs, l'incapacité de prévoir l'âge exact de début ou la gravité des symptômes et, dans le cas de maladies multifactorielles, l'incapacité de prévoir si les individus développeront la maladie en question.

Le fait de refuser une assurance ou de demander une prime plus élevée du fait de caractéristiques génétiques pourrait

avoir des conséquences graves pour des individus, des familles, ou des groupes déjà désavantagés.

Un certain nombre de comités internationaux et nationaux ont émis des recommandations pour les décideurs afin de protéger les individus contre la discrimination génétique (voir article p. 47) dont les principes sont assez similaires. Au niveau national, les approches changent considérablement. On propose habituellement trois solutions : 1) Prohibition de toute utilisation d'informations génétiques par les assureurs, comme en Autriche, en Belgique, au Danemark, en France et en Norvège. 2) Législation interdisant cela au-dessous d'un certain seuil de prime, comme en Suède et aux Pays-Bas. Et 3) adoption d'un moratoire sur l'utilisation d'informations génétiques par les compagnies d'assurance ce qui a été l'approche générale en Europe de ces mêmes compagnies. Le moratoire est soit indéfini (Finlande, Allemagne), ou pour un nombre limité d'années (France, Suisse), ou toujours limité aux polices d'assurance qui ne dépassent pas une certaine valeur (Suède, Pays-Bas). Au Royaume-Uni, le gouvernement a établi un Comité « Gé-

nétique et assurance » en 1998 dont le rôle est d'évaluer la validité des tests génétiques que les compagnies d'assurance voudraient utiliser dans les primes d'assurance.

En dépit du désir de protéger les individus contre la discrimination génétique et de limiter, par conséquent, l'utilisation d'informations génétiques pour des buts non médicaux, il semble nécessaire de trouver un équilibre entre les intérêts des assureurs et ceux des demandeurs.

### Le point de vue des assureurs

L'information sur le statut génétique des individus apprécié à travers les antécédents familiaux était déjà employée par quelques compagnies d'assurance avant la disponibilité des tests génétiques, et les individus étaient couverts ou non couverts, ou payaient des primes plus élevées.

Le but des assureurs est de calculer avec précision le risque moyen de la population qu'ils couvrent et de faire payer à chacun la prime leur permettant un bénéfice compte tenu du risque individuel estimé d'après les informations disponibles (risque moyen lié à l'âge, le sexe,

**Béatrice Godard**  
Chercheur,  
Centre de  
recherche en  
droit public,  
Université de  
Montréal



lisation envisagée n'a pas été prévue au moment de l'obtention de l'échantillon. Au niveau administratif, elles sont généralement déclarées ou répertoriées avec plus ou moins de précision auprès de l'autorité administrative dont relève la structure (hôpital, organisme de recherche). Des avis sont sollicités auprès de la Cnil si les données associées informatisées sont identifiantes ; leur utilisation en recherche fait l'objet de demandes d'avis auprès de CCPPRB (Comité de protection des personnes se prêtant à la recherche biomédicale) dans le cadre de la loi du 20 décembre 1988 modifiée et auprès du Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé (loi du 1<sup>er</sup> juillet 1994).

- La troisième situation est celle de la banque d'échantillons identifiée comme activité autonome et parfois première de la structure qui l'abrite. On peut citer par exemple en France le CEPH (Centre d'études du polymorphisme humain : Fondation Jean Dausset), le Généthon, le centre national de Génotypage à Évry, Elle concerne de nombreux échantillons (jusqu'à des dizaines de milliers d'individus). Dans le domaine pu-

blic ou privé sans but lucratif, ce genre de banque est ouverte à des échanges largement internationaux dans un cadre clinique ou de recherche, et les autorisations d'importation/exportation sont de règle. De telles structures accueillent également les collections d'échantillons qui ne peuvent être gardées ou gérées dans des laboratoires individuels ou qui sont issues de travaux collaboratifs. Ces banques sont généralement très structurées et organisées, avec des bases de données sophistiquées associées et du personnel de gestion de la banque dédié à cette activité. C'est dans ces cas que les budgets spécifiques aux collections et les coûts sont les mieux identifiés.

### Et l'industrie ?

Des contrats avec des sociétés industrielles pharmaceutiques ou de petites structures de biotechnologie se développent pour l'utilisation des échantillons avec ce troisième type de banques, mais également dans le cas de collections du deuxième type. Le coût de la constitution de telles collections, la nécessité de contacts *via* des cliniciens, le caractère nécessairement à long

les habitudes de vie et les antécédents médicaux et familiaux). L'introduction de tests prédictifs pourrait éventuellement permettre d'affiner l'estimation individuelle du risque. En fait, les assureurs souhaitent essentiellement détecter les personnes à très haut risque pour éviter le phénomène dit de sélection défavorable qui est défini plus bas.

### Garantie

La garantie est la méthode employée pour classer les personnes selon leur risque. Les assureurs classifient le risque en posant des questions individuelles et en se basant sur les résultats de la recherche médicale pour interpréter les informations recueillies en termes de risque. Les questions couvrent parfois les antécédents médicaux des membres de la famille. Selon le cas et le niveau d'assurance impliqué, les questions médicales peuvent être suivies d'examens complémentaires.

Dans le processus de garantie, l'espérance de vie des individus est quantifiée et exprimée en termes de probabilité statistique. Les assureurs ne peuvent prévoir que le taux de mortalité global d'un groupe spécifique de person-

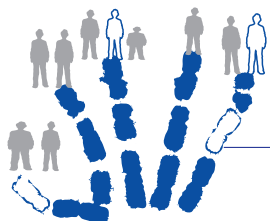
nes, classifiées dans la même catégorie. Ce groupe a un risque inférieur, égal ou supérieur à celui de la population générale des personnes que l'assureur assure. Habituellement, la garantie mène à la classification dans trois groupes : standard, inférieur, et non assurable. Les individus du troisième groupe sont exclus parce que le coût de leur assurance n'est pas quantifiable ou excéderait toute prime raisonnable.

Puisque la génétique est intégrée à la pratique médicale, les assureurs auront de plus en plus accès à l'information génétique. En outre, l'information enregistrée dans les fichiers médicaux est habituellement plus précise et complète que ce qui est connu des demandeurs d'assurance [40]. Cela permettra à des assureurs, entre autres, de savoir si les demandeurs ont négligé de mentionner qu'ils sont porteurs de facteurs de risque génétique.

Le concept d'équité dans l'assurance signifie que les gens qui ont une santé ou une espérance de vie semblables devraient payer des primes égales, et ceux qui ont une plus mauvaise santé ou une espérance de vie inférieures devraient payer plus.

### Sélection défavorable

Les assureurs ont besoin de la symétrie d'information. Si la personne assurée ne dévoile pas l'information que l'assureur a besoin de savoir, alors cela perturbe l'équilibre de la relation et la possibilité de sélection défavorable se présente. Si les assureurs sont interdits d'accès à l'information au moment de la garantie ou quand la police est renouvelée, les demandeurs pourraient utiliser l'information génétique pour abuser du système d'assurance, tirant profit de la connaissance privée des risques qu'ils présentent. Les conséquences d'un manque de symétrie dans l'information entre les assureurs et les demandeurs ou les assurés pourraient forcer les assureurs à ajuster les primes. De cette façon, aux Pays-Bas, après que la loi sur l'examen médical ait été en vigueur, les assureurs ont pris des mesures pour empêcher le risque de sélection défavorable en mettant en application des augmentations de prime ou en définissant des seuils maximum de prime à verser. C'est également le cas en Suède. Au Royaume-Uni, le Comité « Génétique et assurance » a déclaré que la fiabilité et la pertinence des tests génétiques pour la maladie de Huntington sont suffisantes



terme d'une telle activité et la complexité administrative des procédures poussent les industriels à plus souvent privilégier la voie de la collaboration avec les services ou laboratoires publics ou les associations ou fondations qui ont déjà démarré des activités de collection.

### Quelles questions éthiques et quel cadre éthique ?

Les principaux questionnements d'ordre éthique sont les suivants.

L'information précise des personnes et de la société sur les bénéfices, les risques, les résultats attendus, les diverses utilisations envisagées ne peut être complète dans le cadre de collections prospectives, et l'expression par les personnes de leur droit de savoir ou celui de ne pas savoir est donc complexe ou ambiguë. Les données associées qui seront conservées seront aussi importantes que les échantillons eux-mêmes. Les conditions de codage et d'accès non seulement aux échantillons mais également aux données sont donc à préciser. Il n'existe pas de réponse standard face à la diversité des situations : l'anonymisation, par exem-

ple, la plus protectrice vis-à-vis de la confidentialité, empêche le contrôle par la personne des utilisations de son échantillon qui ne peut plus être identifié au sein d'une collection, et ne peut donc plus être retiré. Que faire également lorsque le donneur d'échantillon est décédé, si cela n'a pas été expressément prévu, ce qui est souvent le cas dans des collections anciennes ?

La question du consentement éclairé est centrale et n'est pas simple. Elle s'appuie sur le principe du respect de l'autonomie des personnes. Si une conception étroite du consentement en génétique (un test donné au sens strict) empêche une utilisation des échantillons qui pourrait être bénéfique au plan scientifique sans nuire aux personnes, ou amène à recontacter des personnes qui en retirent plus d'angoisse que de bénéfice, il est sûr qu'un consentement large et trop imprécis en génétique ne correspond pas à une information effective et n'instaure pas une protection efficace. La soumission à une instance éthique indépendante des diverses utilisations envisagées, avec un avis au cas par cas sur la nécessité de redemander un consentement aux personnes qui auraient consenti à des utili-

## Médecine prédictive et problèmes d'assurance



pour que les compagnies d'assurance puissent utiliser le résultat au moment de l'évaluation de la couverture pour l'assurance-vie.

### Soucis du public

Le public, surtout en Europe, privilégie l'approche mutualiste. Dans cette approche, le coût du risque est distribué entre tous les membres du groupe, chacun payant sa propre partie [18]. Les individus dont on estime qu'ils représentent un risque plus élevé peuvent payer plus, et certains peuvent être radiés de la couverture, bien que la grande majorité soit traitée en tant que personnes ayant des risques standards [2, 25].

### Droit des contrats

Les lois sur les contrats d'assurance déclarent que le contrat doit être préparé dans la plus grande bonne foi, faute de quoi le contrat peut être nul. Cela signifie que le demandeur est soumis à une obligation de répondre honnêtement. Mais si la définition de ce qui peut être considéré comme une information génétique ou comme un test génétique n'est pas claire, un demandeur ne peut pas répondre honnêtement, de même qu'un assureur

ne peut pas poser les questions spécifiques qui concernent l'évaluation des risques. Il y a un besoin de définitions précises des termes utilisés dans la médecine prédictive et l'assurance, de sorte que les différents professionnels et leurs clients aient une compréhension commune des problèmes. L'information génétique inclut l'analyse de l'ADN, l'analyse des chromosomes et les examens cliniques, aussi bien que les antécédents familiaux [25].

La menace de la discrimination peut pousser une personne qui aurait besoin d'un test génétique pour des raisons médicales à ne pas le faire, dans la crainte, par exemple, de ne pouvoir être assurée. Cela pousse certains cliniciens à conseiller de prendre une assurance avant d'avoir effectué le test nécessaire pour ne pas avoir à en révéler le résultat à l'assureur. Ceci montre que les gens à risque génétique élevé de développer tardivement une maladie font face à un désavantage social [31].

### Devoir de révélation

Le devoir de révélation, qui est établi par la législation, déclare que les demandeurs d'assurance doivent déclarer tout ce qui concerne l'appréciation de leur risque.

Si les demandeurs ont négligé de mentionner qu'ils sont porteurs d'une anomalie génétique ou d'un risque d'anomalie génétique, cela pourrait être considéré comme une fausse déclaration et rendre le contrat non valide.

Le devoir de révélation soulève beaucoup de questions :

- Les résultats de tests génétiques ont-ils toujours un sens pour des assureurs ?
- L'absence de révélation peut-elle être alléguée si la mort n'a pas de lien avec les informations qui n'ont pas été données ?
- Les assureurs peuvent-ils avoir accès à des informations dont les demandeurs eux-mêmes ne veulent pas avoir connaissance, violant de ce fait leur droit de ne pas savoir ?
- Le devoir de révélation peut-il amener un demandeur potentiel à avoir un test génétique afin de prouver qu'il n'est pas à risque alors même qu'il a des antécédents familiaux ?

### Vers une pratique juste pour assureurs et assurés

Les objections à l'utilisation de l'information génétique par les assureurs vont probablement devoir être revues à la lu-

sations multiples de leur prélèvement pourrait être une modalité raisonnable. Mais une telle instance centralisée n'existe pas et les divers comités d'éthique ou de protection des personnes qui existent offrent pour des situations analogues un large éventail de réponses. Une grille-consensus au niveau international sur les éléments que devraient comporter l'information et le consentement dans le cas de conservation d'échantillons aiderait grandement à progresser.

La rigoureuse protection vis-à-vis de l'utilisation dans un sens discriminatoire des données individuelles, mais aussi de populations, est difficile à organiser, cependant c'est effectivement plus l'utilisation des données qu'il convient de bien encadrer que la simple protection de leur confidentialité.

Le retour d'information et le partage des bénéfices : l'importance et l'impact de résultats éventuels ne sont pas toujours évidents. Au-delà de la protection contre d'éventuels inconvénients, il convient d'organiser le transfert vers les individus, les communautés et la société des résultats bénéfiques obtenus. S'il est communément admis que des bénéfices commerciaux

s'appuyant sur des résultats issus de l'exploitation de collections d'échantillons ne peuvent donner lieu à rétribution en retour des personnes dont sont issus les échantillons à titre individuel, le retour vers les populations peut prendre diverses formes et des guidelines internationaux au niveau de sociétés de génétique commencent à se faire jour.

Relations médecins-chercheurs-patients : une autre conséquence de la banalisation des biobanques se dessine. Le médecin est conduit à tenir différents nouveaux rôles : il peut avoir la responsabilité d'une collection, participer à un projet ayant recours à une collection, être interpellé par des patients concernés directement ou à travers un proche par la constitution d'une collection, faire appel à des personnes non malades, être l'intermédiaire entre industries et patients dans d'autres cadres que la thérapeutique. Quant au patient, il peut tenir un rôle non pas seulement en tant que « demandeur » de soins mais aussi en tant que « fournisseur » d'échantillons biologiques utilisés et conservés pour la recherche et éventuellement en vue d'une exploitation commerciale. Par conséquent, la sym-

mière des réalités économiques et scientifiques : l'assurance individuelle ne peut pas être vendue sans classification du risque, et une partie de l'information médicale requise pour classer les risques sera génétique. Il deviendra de plus en plus difficile de distinguer les maladies génétiques des maladies non génétiques, l'information génétique de l'information non génétique, ou de parler de tests médicaux et génétiques en tant que catégories distinctes.

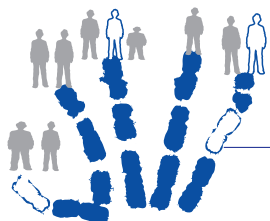
Cependant, en essayant de développer une pratique juste pour l'assuré et l'assureur, on reconnaît volontiers qu'il y a un besoin de clarification des meilleurs moyens de déterminer l'ampleur de l'augmentation du risque génétique de la maladie, de sorte que l'on puisse démontrer la validité et la cohérence dans l'utilisation de toute information génétique dans la garantie. On reconnaît que lorsque des données actuarielles plus fiables peuvent être obtenues par un test génétique, les résultats des tests génétiques peuvent être utilisés. En revanche les résultats des tests génétiques ne devraient pas être utilisés pour les maladies multifactorielles. La plupart des gènes de susceptibilité sont partagés par

beaucoup de gens actuellement assurés à des taux classiques. La révélation de tels résultats stratifierait la société de manière inacceptable et probablement incorrecte scientifiquement.

Il faut des définitions claires des termes utilisés en génétique et dans l'assurance, une transparence du processus par lequel l'information génétique est intégrée aux décisions d'assurance, garantir la confidentialité de l'information génétique et s'assurer qu'une telle information n'est pas utilisée au détriment d'autres membres de famille. Presque tout le monde est d'avis que les questions d'assurance ne devraient pas influencer la pratique des soins, qui peut de plus en plus impliquer des tests génétiques. Presque tout le monde est également d'accord pour dire que des demandeurs ne devraient pas être invités à subir des tests génétiques, afin d'obtenir une assurance.

Actuellement, la crainte de discrimination génétique demeure intense ; peut-être parce qu'il existe très peu de données qui appuient ou qui réfutent l'idée que la discrimination a réellement lieu. Comment rassurer les personnes et les protéger ? Les activités législatives de

plusieurs pays montrent un consensus croissant sur la nécessité de définir l'utilisation de l'information génétique à des fins d'assurance. Quelques restrictions à l'utilisation de l'information génétique peuvent être trouvées et être compatibles avec la pratique actuelle du secteur des assurances. Par exemple, la Suède et les Pays-Bas ont un plafond au-dessous duquel aucune information génétique ne doit être révélée. Le risque de sélection défavorable n'a d'impact potentiel que si les primes sont importantes. Dans les règlements de l'Association des assureurs britanniques, il a été établi un plafond pour la souscription à une assurance-vie liée à l'achat d'une maison au-dessous duquel les résultats des tests génétiques n'ont pas besoin d'être révélés, mais les antécédents familiaux doivent toujours l'être. La Finlande a établi une prohibition plus générale sur l'utilisation des résultats des tests génétiques et/ou des antécédents familiaux dans l'assurance, tandis qu'en Autriche la prohibition couvre seulement les résultats des tests génétiques et non les antécédents familiaux. Une explication valable pour choisir un plafond particulier doit également être fournie. ■



bolique de la relation médecin-malade, modifiée par l'émergence de positionnements nouveaux, peut induire l'instauration d'un autre mode de relations.

Plusieurs éléments de tension se dessinent :

- Comment organiser les règles d'accès entre priorité des chercheurs qui consacrent une partie importante de leur activité au montage d'une collection, et accès large aux équipes en concurrence pour aboutir à des résultats de façon optimale, ouverture souhaitée par malades ou associations ?
- Pour les échantillons, comment protéger les intérêts des chercheurs et des populations tout en assurant la diffusion des informations et des données ?

### Cadre réglementaire

La France fait partie des pays qui se sont dotés de lois

qui encadrent la constitution, l'utilisation et les échanges de collections (tableau 1). Des textes à valeur supra-nationale en posent les principes fondamentaux. En l'absence de loi ou en complément, existent des recommandations émanant de comités d'éthique ou d'organisations professionnelles nationales et internationales (tableau 2). Tous affirment la primauté de la personne humaine sur la recherche et les intérêts de la société. La nécessité de concilier les progrès scientifiques, les impératifs économiques ainsi que le respect du corps humain, la protection et la dignité de l'individu induit des controverses et des situations complexes qui de fait retardent la mise en place en pratique des modalités précises de constitution, gestion et utilisation des collections, au moins en France. La loi du 28 mai 1996 ne définit formellement que les

tableau 1

### Textes réglementaires principaux, rapports et avis concernant les activités liées aux collections d'échantillons humains, France [15]

#### 1. Loi dite « Huriet-Sérusclat »

Loi 88-1138 du 20 décembre 1988 modifiée relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales modifiant le Code de la santé publique — Livre II bis  
JO du 22 décembre 1988  
[www.cnrs.fr/SDV/loibio.html](http://www.cnrs.fr/SDV/loibio.html)

#### 2. Lois dites de « bioéthique »

Loi 94-653 du 29 juillet 1994 relative au respect du corps humain modifiant le Code civil — Livre I, titre 1, chapitre III  
JO du 30 juillet 1994  
[www.cnrs.fr/SDV/loirespectcorps.html](http://www.cnrs.fr/SDV/loirespectcorps.html)

Loi 94-654 du 29 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 modifiant le Code de santé publique — Livre II bis  
JO du 30 juillet 1994  
[www.cnrs.fr/SDV/loidoncorps.html](http://www.cnrs.fr/SDV/loidoncorps.html)

#### 3. Articles R 673-10 à 26 du Code de la santé publique organisant la sécurité et les conditions des échanges biologiques

Décret 2000-156 du 23 février 2000 relatif à l'importation et à l'exportation d'organes, de tissus et de cellules du corps humain, à l'exception des gamètes, modifiant le Code de la santé publique — Livres VI et VII  
JO du 27 février 2000  
[www.legifrance.gouv.fr/html/frame\\_codes1.htm](http://www.legifrance.gouv.fr/html/frame_codes1.htm)

#### 4. Article L-1131-4 du Code de la santé publique modifié (précédemment numéroté : L 145-16-1), , définit les collections et prévoit leur déclaration à l'autorité administrative

Loi 96-452 du 28 mai 1996 portant diverses mesures d'ordres sanitaire, social et statutaire, décret non encore publié  
JO des 29 mai et 6 juillet 1996  
[www.legifrance.gouv.fr/html/frame\\_codes1.htm](http://www.legifrance.gouv.fr/html/frame_codes1.htm)

#### 5. Loi dite « informatique et liberté » 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée en 1994 chap V bis

Loi 94-548 du 1<sup>er</sup> juillet 1994 relative au traitement de données nominatives ayant pour fin la recherche dans le domaine de la santé et modifiant la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés  
JO du 2 juillet 1994  
[www.cnil.fr](http://www.cnil.fr)

#### 6. Rapport A. Claeys et C. Huriet sur les lois de bioéthique

Rapport sur l'application de la loi du 29 juillet 1994 relative au don et à l'utilisation des éléments du corps humain, à l'assistance médicale à la procréation et au diagnostic prénatal  
Assemblée nationale n° 1407 ; Sénat N° 232 ; 22 février 1999  
<http://www.assemblee-nationale.fr/2/oecst/bioethique/r1407-01.htm>

#### 7. Rapport du Conseil d'État remis au Premier ministre

Rapport en vue de leur révision : Les lois de bioéthique, cinq ans après  
25 novembre 1999  
[www.ladocfrancaise.gouv.fr/](http://www.ladocfrancaise.gouv.fr/)

#### 8. Avis du Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé (CCNE)

Avis n° 025 sur l'application des tests génétiques aux études individuelles, études familiales et études de population.  
24 juin 1991

Avis n° 046 sur Génétique et médecine : de la prédiction à la prévention.  
30 octobre 1995

Avis n° 058 sur le consentement éclairé et l'information des personnes qui se prêtent à des actes de soin ou de recherche.  
12 juin 1998

Avis N° 060 sur le réexamen des lois de bioéthique : problèmes éthiques posés par la constitution et l'utilisation de collections d'échantillons biologiques en génétique humaine.  
25 juin 1998  
<http://www.ccne-ethique.org/>

collections se rapportant à des recherches en génétique : « Une collection désigne la réunion, à des fins de recherche génétique, de prélèvements biologiques effectués sur un groupe de personnes identifiées et sélectionnées en fonction des caractéristiques cliniques ou biologiques d'un ou plusieurs membres du groupe, ainsi que les dérivés de ces prélèvements.\* » Un site ([www.humgen.umontreal.ca](http://www.humgen.umontreal.ca)) développé au Québec contient toutes les informations actuellement disponibles sur le plan légal et éthique, en anglais et en français. Il regroupe les législations, les déclarations des commissions, des associations, des chercheurs, etc.

\* Article L. 1131-4 du Code de la santé publique modifié par la loi 96-452 du 28 mai 1996 (précédemment numéroté : L. 145-16-1).

### Quelles sont les pratiques et les enjeux liés aux collections ?

Deux projets en cours financés par la Commission européenne traitent de ces questions et permettront d'y voir plus clair dans l'état des lieux. Le but du projet Eurogapp en ce qui concerne les banques d'ADN est de formuler la position des milieux scientifiques et médicaux concernés et de préciser les enjeux sociaux, éthiques et légaux. Le second projet, Eurogenbank, se fixe l'objectif d'examiner dans neuf pays, sur le plan éthique, juridique et économique, les conditions de constitution et de fonctionnement des différents types de collections de matériel biologique et/ou de données génétiques. Devant le flou actuel sur les banques existantes de telles initiatives, qui permettront de préciser l'état des lieux, devraient être menées de façon plus systématique. ■

tableau 2

### Quelques textes réglementaires et recommandations encadrant les activités liées aux collections d'échantillons humains, Europe et niveau international [15]

#### 1. Code de Nuremberg

Extrait du texte du jugement du tribunal militaire américain de Nuremberg, cas K. Brandt

Avril 1947

Réseau d'information et de diffusion des connaissances en éthique médicale : [www.inserm.fr/ethique/Ethique.nsf](http://www.inserm.fr/ethique/Ethique.nsf)

#### 2. Déclaration d'Helsinki

Recommandations de l'Association médicale mondiale à propos de la recherche biomédicale portant sur des sujets humains

Juin 1964 (dernière version en 2000)

[www.inserm.fr/ethique/Ethique.nsf](http://www.inserm.fr/ethique/Ethique.nsf)

#### 3. Convention d'Oviedo

Convention européenne sur les droits de l'homme et la biomédecine

4 avril 1997

Conseil de l'Europe

[www.coe.fr/fr/txtjur/164fr.htm](http://www.coe.fr/fr/txtjur/164fr.htm)

#### 4. Déclaration universelle sur le génome humain et les droits de l'homme

Déclaration de l'Unesco (Organisation des Nations unies pour l'éducation, la science et la culture)

3 décembre 1997

[www.unesco.org/ibc/fr/genome/projet/index.html](http://www.unesco.org/ibc/fr/genome/projet/index.html)

#### 5. Avis du Groupe européen d'éthique des sciences et des nouvelles technologies

Avis n° 11 sur les aspects éthiques des banques de tissus humains

Commission européenne

21 juillet 1998

[www.europa.eu.int/comm/secretariat\\_general/sgc/ethics/fr/avis.htm](http://www.europa.eu.int/comm/secretariat_general/sgc/ethics/fr/avis.htm)

#### 6. Proposed International Guidelines on Ethical issues in Medical Genetics and Genetic Services.

Organisation mondiale de la santé (OMS)

Décembre 1997

[www.who.int/ncd/hgn/hgnetic.htm](http://www.who.int/ncd/hgn/hgnetic.htm)

#### 7. DNA Banking and DNA Analysis : Points to Consider

Ad Hoc Committee on DNA Technology, American Society of Human Genetics

7 octobre 1987

[www.faseb.org/genetics/ashg/policy/pol-02.htm](http://www.faseb.org/genetics/ashg/policy/pol-02.htm)

#### 8. Statement on the Principled Conduct of Genetics Research

HUGO (Human Genome Organisation) Ethical, Legal, and Social Issues Committee

21 mars 1996

[www.gene.ucl.ac.uk/hugo/conduct.htm](http://www.gene.ucl.ac.uk/hugo/conduct.htm)

#### 9. Statement on DNA Sampling : Control and Access

HUGO Ethics Committee

Février 1998

[www.gene.ucl.ac.uk/hugo/benefit.html](http://www.gene.ucl.ac.uk/hugo/benefit.html)

#### 10. Statement on Benefit-sharing

HUGO Ethics Committee

2000

[www.gene.ucl.ac.uk/hugo/benefit.html](http://www.gene.ucl.ac.uk/hugo/benefit.html)

#### 11. Research Involving Human Biological Materials : ethical issues and policy guidance

National Bioethics Advisory Commission (NBAC) États-Unis d'Amérique

Août 1999

[www.bioethics.gov](http://www.bioethics.gov)

#### 12. La recherche en génétique humaine. Cadre éthique

Réseau de médecine génétique appliquée du Québec (RMGA)

Version 2000

[www.rmga.qc.ca](http://www.rmga.qc.ca)