

ses parents ; c'est ce système relationnel qui doit être pris en compte.

En conclusion, il est essentiel d'affirmer que, dès la section du cordon ombilical, le nouveau-né est une personne à part entière. Ce qui caractérise alors le nouveau-né malade, c'est avant tout son extrême faiblesse ; en cela, sa situation n'est pas différente de celle d'autres personnes atteintes par la maladie à d'autres âges de la vie : le malade cérébrolésé en coma

profond, le vieillard en perte d'autonomie. Certes sa condition, lorsque sa vie naissante est déjà mise en danger par la maladie, soulève des questions spécifiques qu'il faut reconnaître et prendre en compte ; elle oblige les soignants à interpréter les normes sociales et le cadre législatif. Mais un consensus existe au sein de la communauté des néonatalogistes pour récuser toute tentative d'extraire le nouveau-né du champ d'application des règles communes. ■

Les diagnostics génétiques : enjeux personnels, familiaux et enjeux de société

Depuis la description de la molécule d'ADN par J. Watson et F. Crick en 1953, d'importantes découvertes ont été faites sur le génome humain. Le séquençage des quelque 3 milliards de paires de « bases » (ou lettres) qui le composent et l'identification de nombreux gènes parmi les 20 000 que possède l'espèce humaine ont rendu possibles un certain nombre de « tests génétiques » (lire encadré ci-dessous). Avant d'évoquer les intérêts et les limites de ces tests, les conditions de leur réalisation, leurs impacts aux plans individuel et familial et les questions éthiques soulevées, il est nécessaire de préciser que l'interprétation du résultat de l'analyse des caractéristiques génétiques d'une personne (ou test génétique) n'est jamais simple. La singularité de chaque individu, les interactions entre les gènes eux-mêmes et entre gènes et environnement font qu'il reste bien souvent une grande part d'incertitude, une fois le résultat d'une analyse génétique connu.

La particularité des maladies génétiques est aussi leur caractère potentiellement familial. Ainsi, un test génétique (lire encadré « Maladies génétiques », p. 34), quel qu'il soit, n'est pas une analyse biologique comme une autre. L'importance du résultat pour le patient lui-même et son droit au secret et au respect de sa vie privée (CSP L. 1110.4) ne doivent pas occulter les conséquences que ce résultat peut avoir pour les apparentés du patient et le droit de chacun d'entre eux à l'information sur ses propres risques et les moyens de les prévenir (CSP L. 1111.2). La pratique de la génétique peut ainsi être parfois confrontée au conflit entre ces deux valeurs fondamentales de l'exercice médical. Si les médecins respectent l'encadrement législatif de la prescription des analyses génétiques, du rendu de leurs résultats et de la diffusion de l'information au sein des familles (lire encadré « Prescription des « tests génétiques » et encadrement législatif », p. 34), que penser des tests génétiques en accès libre sur Internet

Sylvie Manouvrier-Hanu
Clinique de génétique médicale
Guy Fontaine, hôpital
Jeanne de Flandre,
CHRU de Lille, et
université Lille Nord
de France.

Génome humain

Le génome humain est essentiellement situé au cœur du noyau de chaque cellule, dans les 46 chromosomes constitués de la molécule d'ADN, formée de la succession des quatre « bases » (ou lettres) de l'alphabet génétique (A, T, G, C) lues par « mots » de trois lettres. Il comporte environ 20 000 paires de gènes. Il est à la fois éminemment semblable (nous possédons tous les mêmes gènes portés par les mêmes chromosomes) et éminemment différent

d'un individu à l'autre car il existe, pour chaque gène, des centaines de copies différentes. Ces différences font que chaque individu est génétiquement unique (sauf en cas de jumeaux « vrais »).

Certaines variations des gènes sont responsables de la perte ou de la modification de leur fonction. On parle alors de « mutation » qui peut, à elle seule, être responsable de l'apparition d'une maladie génétique, dite « monogénique ».

D'autres variations génétiques ne sont qu'un facteur de susceptibilité à une maladie qui n'apparaîtra qu'en cas de conjonction avec d'autres facteurs génétiques et/ou environnementaux. Ce facteur de susceptibilité peut être prégnant et constituer le principal facteur d'apparition de la maladie, ou au contraire n'avoir qu'un faible poids dans cette apparition. C'est le cas de la majorité des maladies fréquentes (ou communes) dites « multifactorielles ». ■



Maladies génétiques

Les maladies génétiques sont rares mais nombreuses (plusieurs milliers), et concernent globalement plus de 3 % de la population. Elles résultent d'une anomalie du capital génétique. Certaines se manifestent très tôt au cours de la vie (dès la période embryonnaire s'il s'agit de malformations), d'autres apparaîtront plus ou moins tôt dans l'enfance, ou à l'âge adulte.

Les anomalies de nombre ou de structure d'un ou plusieurs chromosomes sont visibles sur le caryotype. Les mutations, elles, ne sont détec-

tées que par les techniques complexes de génétique moléculaire. À une échelle intermédiaire on peut observer, grâce à une technique récente (CGH-Array), des gains ou pertes de matériel génétique, trop petits pour être visualisés par le caryotype, mais concernant un ou plusieurs gènes voisins. La signification pathologique ou non de ces variations génétiques reste parfois d'interprétation difficile.

Les modes de transmission des maladies génétiques sont variables et parfois complexes. Selon les lois de Mendel, elles peuvent être domi-

nantes transmises de génération en génération, récessives apparaissant sur une seule fratrie, ou encore être transmises uniquement aux enfants d'un seul sexe par un parent sain. Ainsi des sujets peuvent être porteurs sains d'une anomalie génétique et la transmettre dans certaines conditions. Mais, les progrès des connaissances aidant, de plus en plus d'entorses aux lois de Mendel sont identifiées. Cette complexité est bien connue des médecins généticiens et peut être élucidée et expliquée lors de la consultation de conseil génétique. ■

Prescription des « tests génétiques » et encadrement législatif

La prescription et le rendu du résultat d'une analyse génétique doivent respecter les règles de la déontologie médicale (colloque singulier, confidentialité, droit au secret et au respect de la vie privée) et la liberté de chacun de pouvoir choisir s'il souhaite « savoir » ou « ne pas savoir » (CSP L. 1110.4)

L'analyse des caractéristiques génétiques des personnes réalisée dans un cadre médical est encadrée par la loi relative à la bioéthique. Elle doit être effectuée par un médecin agréé, dans un laboratoire autorisé par le ministère. Sa prescription ne sera réalisée qu'après consentement écrit du patient (de ses parents s'il est mineur ou de son tuteur s'il est sous

tutelle). Elle devra être accompagnée d'explications claires et adaptées sur « les caractéristiques de la maladie recherchée, les moyens de la détecter, le degré de fiabilité des analyses et les possibilités de prévention et de traitement... les modalités de transmission génétique et leurs possibles conséquences chez d'autres membres de la famille » (CSP R. 1131-4).

Si elle est réalisée chez une personne asymptomatique, mais présentant des antécédents familiaux, elle ne peut avoir lieu que « dans le cadre d'une consultation médicale individuelle... par un médecin œuvrant au sein d'une équipe pluridisciplinaire rassemblant des compétences cliniques et génétiques... dotée d'un

protocole type de prise en charge et déclarée auprès de l'Agence de la biomédecine... » Elle ne peut être prescrite chez un mineur ou chez un majeur sous tutelle que si « celui-ci ou sa famille peuvent personnellement bénéficier de mesures préventives ou curatives immédiates » (CSP R. 1131-4).

Dans le cadre du diagnostic prénatal ou préimplantatoire (CSP L. 2131-1 à 5), il doit s'agir d'une affection relevant de la législation sur l'interruption de grossesse pour raisons médicales, qui n'est autorisée en France qu'en cas d'« affection d'une particulière gravité reconnue comme incurable au moment du diagnostic » (CSP L. 2213-1 à 3). ■

qui échappent à toute réglementation et accordent une trop grande place à la part génétique des maladies, surtout les plus fréquentes ?

La multiplicité des analyses génétiques, les diverses circonstances et les nombreux objectifs (souvent intriqués) de leur prescription, et enfin le caractère unique de chaque histoire personnelle ou familiale rendent compte des nombreux enjeux des diagnostics génétiques : personnels, familiaux et sociétaux, qui ne sauraient s'exclure entre eux. En l'absence de réponse univoque, nous les exposerons sous forme de questions que la société doit se poser et auxquelles les équipes de génétique

clinique doivent porter une vigilance toute particulière avant de proposer et prescrire une analyse génétique.

Enjeux personnels d'un « test génétique »

Chez un malade, une analyse génétique est souvent demandée pour faire ou confirmer un diagnostic. Si celui-ci est déjà posé (par l'examen clinique et/ou les analyses radiologiques, biologiques...) y a-t-il un intérêt personnel à affirmer le caractère génétique de l'affection identifiée ? Cela risque de faire prendre à la maladie une nouvelle dimension, un caractère inéluctable et de générer une culpabilité ? Il faut donc réfléchir à la

réelle utilité de cette prescription pour le patient, en discuter avec lui (ou ses parents) et lui/leur laisser la possibilité de la refuser.

Si le diagnostic n'est pas posé (par exemple devant un retard du développement chez un enfant), la recherche d'une anomalie génétique peut avoir pour objectif individuel une meilleure prise en charge et la prévention d'éventuelles complications. Mais les techniques d'étude globale du génome utilisées dans ce cas sont susceptibles de déceler des anomalies non recherchées (par exemple la perte d'un gène impliqué dans une prédisposition génétique aux cancers, alors que l'analyse est prescrite pour chercher la cause du retard mental). S'il n'y a pas de mesure préventive, est-il justifié de délivrer ce résultat fortuit ?

Quand l'analyse est réalisée chez un mineur ou un majeur sous tutelle, l'intérêt individuel s'efface souvent derrière l'intérêt familial, car l'identification de l'anomalie génétique à l'origine de l'affection dont il souffre sera utile au conseil génétique. Néanmoins, qu'en est-il de la liberté du malade vis-à-vis de cette prescription ? Que comprend-il de ses implications ? Que perçoit-il éventuellement du souhait de ses parents de ne pas donner naissance à un autre enfant « qui serait comme lui » ?

Chez un sujet/un couple asymptomatique, l'analyse génétique peut avoir pour but de connaître sa probabilité de transmettre une maladie grave qui touche un de ses proches. Dans ces situations, l'impact personnel est lié aux conséquences familiales des résultats du « test » car l'avenir reproductif de la personne ou du couple est en jeu et les questions éthiques peuvent être intriquées avec celles posées par le diagnostic prénatal ou préimplantatoire de l'affection si la gravité de celle-ci le justifie. S'y ajoute le risque de sentiment de culpabilité si le sujet/le couple se révèle porteur de la mutation responsable de la maladie de son enfant.

Le « test » génétique peut aussi être réalisé chez un sujet asymptomatique pour savoir s'il est lui-même à risque de développer une affection dont souffre un de ses parents (test dit « présymptomatique »). L'objectif est de mettre en place les mesures thérapeutiques ou préventives lorsqu'elles existent. Mais celles-ci peuvent être très lourdes (ex. gastrectomie totale en cas de risque pour certains cancers de l'estomac), contraignantes (ex. surveillance mammaire annuelle en cas de risque de cancer du sein), ou même absentes (dans certaines maladies neurodégénératives comme la maladie de Huntington, pour laquelle le motif invoqué est la levée du doute devenu insupportable). Les enjeux personnels d'un tel « test » sont majeurs. Alors que l'expression des maladies génétiques varie au sein d'une même famille, le sujet qui s'est révélé porteur de la mutation ne va-t-il pas se comparer à son parent malade, imaginer sa propre mort comme inévitablement analogue ? Ne risque-t-il pas de modifier ses projets de vie ? L'encadrement juridique et les procédures codifiées de ces « tests » permettent, en théorie, de respecter le choix de chaque personne de réaliser ou non le « test »

(droit de savoir ou ne pas savoir). Néanmoins, surtout pour les affections non accessibles à des mesures thérapeutiques ou préventives, leur multiplication probable dans un avenir proche, liée à l'identification de nouveaux gènes, doit questionner non seulement les équipes médicales impliquées dans ce type d'activité mais aussi toute la société.

Chez le mineur, la loi n'autorise le « test présymptomatique » que s'il peut immédiatement bénéficier de mesures curatives/préventives. Mais qu'en est-il, selon son âge, de sa compréhension des implications des résultats ? Comment interprète-t-il la détresse de ses parents s'il se révèle porteur de la mutation ? Comment acceptera-t-il les mesures curatives ou préventives parfois lourdes ? Ces analyses ne risquent-elles pas de créer des différences et de changer les rapports au sein des fratries entre les enfants « porteurs » et « non porteurs » ? L'anxiété parentale générée ne peut-elle pas devenir paralysante et modifier la relation parent-enfant ? Par ailleurs, le choix professionnel doit-il être considéré en tant que mesure de prévention ? Peut-on laisser un enfant choisir un métier qui serait à terme rendu impossible par l'apparition et l'évolution de la maladie ? Ou faut-il le laisser vivre sa passion et lui éviter les conséquences liées à la connaissance précoce d'un avenir difficile ? Enfin, même si le « test prédictif » est justifié par des mesures curatives/préventives, est-il légitime de priver l'enfant de ses droits au secret et à choisir s'il veut ou non connaître son statut génétique ?

Enjeux familiaux d'un « test génétique »

La dimension familiale des maladies génétiques donne à la génétique médicale une ampleur particulière. L'intérêt personnel du diagnostic génétique chez un malade est très souvent intriqué avec celui du « conseil génétique » pour lui-même et/ou ses apparentés. Les consultations de génétique ont pour but l'information la plus précise et éclairée possible, afin que la personne/le couple prenne la décision qui lui convient au mieux. En aucun cas, il ne s'agira de « conseil », le médecin généticien restant neutre (en veillant au respect du cadre légal).

Si cela est justifié, il appartient au patient de diffuser l'information au sein de sa famille, alors qu'il doit déjà intégrer et accepter son propre résultat. La complexité de l'information, la fragilisation du patient, des liens familiaux parfois distendus, le caractère encore tabou du mot « génétique » et le refus d'entendre ou recevoir l'information de certains apparentés rendent ce rôle particulièrement délicat. Or les enjeux de cette information sont essentiels pour les proches qui doivent pouvoir savoir, à leur tour, s'ils possèdent la mutation génétique et ses conséquences pour eux-mêmes en termes de soin et de conseil génétique. La loi incite le patient à diffuser cette information et demande au médecin de l'avertir des risques que son silence ferait courir à ses apparentés. La relation de confiance médecin-patient permettra, le plus souvent, d'obtenir la transmission optimale de l'information, avec l'aide d'un document



écrit que le patient pourra diffuser dans sa famille. Mais le patient peut aussi autoriser le médecin à transmettre l'information aux proches dont il lui aura donné les coordonnées (CSP L. 1131.1.2).

Le diagnostic prénatal (DPN) et le diagnostic préimplantatoire (DPI)

Lorsqu'il existe un risque important de survenue d'une maladie génétique sévère, le couple peut être orienté vers le DPN ou le DPI (CSP L. 2131-1 à 5). Le but du DPN est la possibilité d'interruption de grossesse pour raison médicale (CSP L. 2213.1 à 3), celui du DPI la sélection des embryons (obtenus par fécondation *in vitro*) non porteurs de l'anomalie génétique. Dans les deux cas, il faut qu'il existe une « forte probabilité que l'enfant soit atteint d'une maladie d'une particulière gravité non curable ». Les centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal sont garants du respect de la loi. Néanmoins, comment définir les critères de particulière gravité et d'incurabilité ? Qui est le mieux à même d'en juger ? Le patient et sa famille selon leur vécu ? Les équipes médicales ? La société ? Que faire si les avis divergent ou s'il persiste un doute diagnostique ?

Par ailleurs, que penser du dépistage de la trisomie 21 proposé à toutes les femmes enceintes à partir d'un prélèvement sanguin et de l'échographie du 1^{er} trimestre de grossesse ? Ne risque-t-il pas de stigmatiser cette affection parmi toutes les maladies génétiques ? Comment justifier les pertes de fœtus sains inhérents aux biopsies du trophoblaste ou amniocentèses générées ?

Enjeux d'un « test génétique » pour la société

La multiplication des analyses génétiques accessibles et l'identification de gènes dont les variations ne constituent que des facteurs de prédisposition (parfois de faible importance) posent d'importantes questions de société, et d'égalité entre les citoyens.

Pour les affections « monogéniques » ou sous l'influence d'un gène majeur, l'identification d'une anomalie génétique responsable d'une maladie héréditaire ou lui conférant un risque très élevé d'en développer une (cancer, etc.) ne risque-t-elle pas de priver le sujet de ses droits fondamentaux (accès aux assurances, prêts

bancaires, embauche...) ? La loi protège la confidentialité des données génétiques, et interdit aux employeurs et assureurs d'en demander la réalisation ou la communication (Code civil titre I, chapitre 1, article 16-13, et Code du Travail L. 122-45), mais la vigilance doit rester de mise.

Le problème est encore plus crucial pour les maladies communes (hypertension artérielle, diabète...), connues pour être parfois familiales, qui sont en réalité multifactorielles. Certains variants génétiques conférant une faible prédisposition à ces affections doivent s'additionner et s'associer à des facteurs environnementaux pour entraîner ces maladies. La mise en évidence d'un tel variant isolé n'a que peu de valeur prédictive et ne peut être responsable que de conclusions erronées et d'inquiétude inutile. Cependant l'espoir d'une médecine personnalisée, qui permettrait à chacun d'adapter son style de vie à son « terrain génétique », est parfois avancé. Mais cela ne risque-t-il pas de créer de nouvelles différences entre les individus et ne serait-il pas préférable de conseiller à toute la population un mode de vie sain ?

L'irruption de très nombreuses propositions de « tests génétiques de susceptibilité » sur Internet est inquiétante. Leur valeur scientifique n'est pas vérifiée, les laboratoires qui les proposent ne sont soumis à aucun contrôle de qualité. Les analyses sont réalisées sans accompagnement personnalisé (consentement, explications, aide psychologique). Ainsi ces tests génétiques proposés sur Internet sont-ils inutiles, coûteux et dangereux.

En conclusion

Les possibilités offertes par les progrès des analyses génétiques constituent un progrès indiscutable dans la prise en charge des patients souffrant de maladies génétiques et de leurs familles, mais un « test génétique » n'est pas un examen comme un autre. Une attention toute particulière doit être portée à ses conséquences psychiques personnelles et familiales. Les multiples enjeux éthiques de ces tests justifient une vigilance constante des professionnels, mais aussi des décideurs et de la société civile, afin de ne pas aboutir à des dérives et des discriminations dangereuses. ■