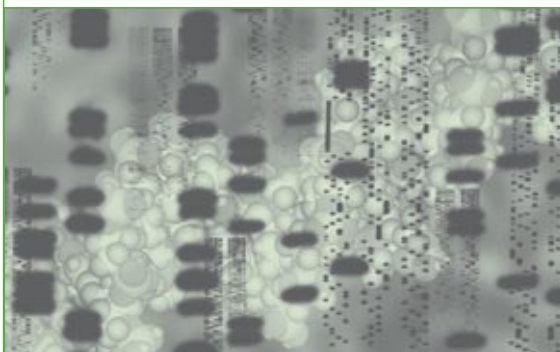


## L'analyse génétique humaine

La figure montre la séparation de fragments d'ADN de différentes longueurs. La séquence d'un gène peut être lue à partir de la succession des fragments visibles sous forme de rubans. (Source: Keystone)



### Le nouveau visage des gènes

Il y a quelques décennies, la médecine humaine ne s'intéressait guère aux caractères héréditaires. Depuis l'avènement de la génétique moléculaire, il y a bien 30 ans maintenant, on sait que les caractères génétiques individuels sont partiellement, voire entièrement responsables de l'apparition et de l'évolution de telle ou telle maladie. Les gènes influent même sur la réceptivité aux germes pathogènes et sur la réactivité aux médicaments. Le déchiffrement du génome humain permet aux scientifiques de mieux appréhender la complexité des interactions entre facteurs héréditaires et facteurs environnementaux ainsi que d'affiner leur conception de la santé et de la maladie. Ces connaissances et le développement de tests génétiques ouvrent de nouvelles perspectives dans le diagnostic, la prévention et la thérapie des maladies héréditaires.

### La multiplicité des tests génétiques

L'éventail des possibilités d'application des tests génétiques est immense. Ces tests permettent de détecter rapidement et avec précision les agents infectieux tels que le VIH en analysant leur matériel génétique. Aujourd'hui, l'empreinte génétique permet de confondre des suspects, d'identifier les victimes de catastrophes et d'infirmier ou de confirmer une paternité douteuse. L'analyse génétique effectuée lors des examens prénatals sert à diagnostiquer ou à exclure la présence d'une maladie héréditaire chez le fœtus. Le diagnostic prénatal permet d'éviter que les parents atteints ou porteurs d'une maladie héréditaire grave ne transmettent le gène défectueux à leurs descendants. Les tests génétiques permettent en outre de déceler la présence d'une maladie bien avant que celle-ci ne se manifeste cliniquement. Certains cancers, par exemple, peuvent être dépistés et opérés à un stade précoce de leur évolution. De même, il est possible d'éviter la survenue d'une maladie héréditaire par l'application précoce de mesures préventives (p.ex. changement du style de vie ou de l'alimentation). Actuellement, le but de la recherche

pharmaceutique est de développer des médicaments adaptés aux caractéristiques génétiques individuelles des patients. Des médicaments sur mesure et des posologies individualisées contribueront de manière déterminante à la réduction des effets indésirables graves. En outre, les puces à ADN (ou biopuces) qui permettent de vérifier simultanément une multitude de gènes accéléreront les progrès de la médecine dans le domaine du diagnostic génétique.

### Questions d'éthique et limitations légales

Les analyses génétiques soulèvent de nombreuses questions d'éthique et de société. Que signifie pour l'homme le fait de connaître ses gènes? Que fait-on des données génétiques? Les tests génétiques nous amèneront-ils à opérer une sélection entre une vie qui vaut la peine d'être vécue et celle qui n'en vaut pas la peine? Comment peut-on protéger l'individu contre les abus, par exemple dans le domaine du travail et des assurances? Trois aspects sont éminemment importants à cet égard: premièrement, les tests génétiques doivent s'accompagner d'un conseil génétique complet dispensé par un médecin; deuxièmement, il faut exiger du législateur qu'il prévoit des garde-fous. C'est d'ailleurs le but de la loi fédérale sur l'analyse génétique humaine. Le message du Conseil fédéral concernant ce projet de loi devrait être soumis au Parlement cet automne. Les principes fondamentaux à inscrire dans la loi sont le respect de la dignité humaine, le droit à l'autodétermination individuelle, l'interdiction de toute discrimination, la liberté de décision et la protection des données. Enfin, ce sujet nécessite un large débat public sur les possibilités et les limites du diagnostic génétique.

Kurt Bodenmüller  
Directeur de la Fondation Gen Suisse



P<sup>r</sup> D<sup>r</sup> méd.  
**Hansjakob Müller**  
Directeur du service  
de génétique médicale  
UKBB, département  
des sciences biocliniques,  
Université de Bâle

## Les analyses génétiques dans l'optique médicale

«Les procédés modernes d'analyse génétique nous donnent une plus grande liberté d'action et, par voie de conséquence, une plus forte latitude décisionnelle individuelle. Cela signifie évidemment que nous devons tous prendre plus de responsabilité. Pour être prêts le moment venu, nous devons favoriser un dialogue ouvert entre les spécialistes et le grand public.»

### Quelle est la part des gènes dans la santé?

Presque toutes les affections sont la conséquence d'une corrélation préjudiciable – à des degrés divers – entre les facteurs environnementaux et les facteurs héréditaires. Les gènes exercent une influence sur l'évolution de la maladie et l'efficacité du traitement. La médecine officielle a longtemps négligé le rôle de la prédisposition aux maladies. Elle s'intéressait beaucoup plus aux facteurs environnementaux nocifs, tels que les radiations, les agents chimiques et les micro-organismes, qu'elle cherchait à quantifier puis à éradiquer de notre environnement. Les maladies héréditaires proprement dites étaient considérées comme des entités nosologiques plutôt rares. Aujourd'hui, la génétique moléculaire permet de déterminer avec toujours plus de précision l'incidence de la prédisposition, même aux maladies courantes. C'est pourquoi il est impérativement nécessaire d'intégrer la génétique dans la pensée médicale moderne. Il est regrettable que l'on soit quelque peu réticent, surtout en Suisse, à lui réserver la place qu'elle mérite dans l'enseignement universitaire et postuniversitaire ainsi que dans la formation continue du corps médical.

### Quelle est l'importance du diagnostic génétique pour la médecine moderne?

L'objectif primaire de la médecine officielle est de déterminer la cause exacte d'une maladie afin de pouvoir proposer le traitement curatif ou prophylactique le plus approprié. Le fait d'être en mesure de fournir la preuve irréfragable qu'une maladie est due à un gène défectueux est à cet égard un immense progrès. Les malades en profitent déjà à l'heure actuelle. Les examens médicaux traditionnels prennent beaucoup de temps et sont souvent désagréables pour le patient, mais ils sont peu à peu remplacés par les tests génétiques, qui ne requièrent qu'un peu de sang. De plus, un résultat sans équivoque – qu'il soit négatif ou positif – est généralement plus facile à accepter qu'un résultat douteux.

### La médecine du futur sera donc basée sur la génétique?

Pas seulement! Cinq à dix pour cent de toutes les maladies sont dues en premier lieu à des gènes

mutés, c'est-à-dire qui ont subi une mutation. On a tendance à l'oublier parce que l'anamnèse familiale est souvent incomplète et que les gènes défectueux retentissent rarement sur le physique ou le psychisme. En général, les produits des gènes (protéines) sont intégrés dans des réseaux moléculaires comportant de nombreux autres facteurs héréditaires et environnementaux. Les gènes humains et leurs produits sont de structure plus complexe, en raison de ces interactions, que nous ne le suggèrent les modèles classiques, souvent empruntés à la génétique bactérienne. Par conséquent, il n'existe pas de «bons» gènes et de «mauvais» gènes, autrement dit de gènes qui remplissent leur fonction et de gènes qui ne la remplissent pas.

### Qu'est-ce que les tests génétiques permettent aujourd'hui de réaliser en médecine?

Il importe de ne pas exagérer et de ne pas faire naître de faux espoirs. L'ère de la médecine moléculaire ne fait que commencer! Environ 1000 gènes, sur les 30000 gènes présumés de l'homme, ont déjà été étudiés pour ce qui concerne l'incidence de leurs mutations sur la santé. Dans l'espace germanophone, les tests génétiques de routine ne sont effectués que pour environ 200 maladies héréditaires, par exemple pour les hémophilies A et B, la chorée de Huntington ou le syndrome de l'X fragile. De nombreux tests de génétique moléculaire en sont encore au stade expérimental. Médecins et patients doivent s'armer de patience en attendant que ces tests fassent enfin partie du quotidien médical.

### Que nous réserve l'avenir?

Il est dangereux de vouloir prédire l'avenir de la médecine et des sciences naturelles. Il est évident que les tests génétiques n'augmenteront pas le nombre des mutations géniques pathogènes. Les analyses génétiques, même celles effectuées avec les biopuces, ne nous rendront pas plus malades! Elles nous permettront cependant d'approfondir notre connaissance des mécanismes pathologiques chez un nombre croissant de patients et de développer ainsi de nouveaux concepts préventifs et thérapeutiques. L'absorption, la distribution, la biodisponibilité, le métabolisme et l'élimination des médicaments sont en partie influencés par les caractéristiques génétiques du malade. Grâce aux tests génétiques, il sera possible à l'avenir d'utiliser les médicaments de manière plus ciblée et mieux dosée et d'éviter ainsi les effets secondaires indésirables, voire mortels. Enfin, les altérations génétiques, comme celles que l'on observe dans les cellules cancéreuses, pourront être détectées à temps, ce qui aura peut-être aussi des conséquences thérapeutiques.

### Des traitements médicamenteux «sur mesure» devraient être bientôt possibles grâce à la pharmacogénétique. Que pensez-vous de cette potentialité?

La diversité des modes de réaction génétiques à certains médicaments, par exemple à l'isoniazide utilisé dans le traitement de la tuberculose, est connue depuis longtemps. Les médicaments sur mesure et les posologies personnalisées gagneront

sans aucun doute en importance. Je pense néanmoins qu'il faut se garder de surestimer cette potentialité. Nous disposons aujourd'hui d'un large éventail de médicaments éprouvés qui remplissent bien leur fonction aux doses recommandées. Mais il faut aussi tenir compte, à cet égard, de toutes les raisons psychologiques qui sont à l'origine de nos maux et nous poussent à consulter un médecin.

### Le diagnostic prénatal (DPN) est un domaine d'intervention central des examens médico-génétiques. Quelle est la place des tests génétiques dans le diagnostic prénatal?

Le DPN permet d'informer ou de confirmer la présence d'une maladie héréditaire grave ou d'une infirmité chez le fœtus. Le matériel génétique est prélevé par biopsie des villosités chorales ou par ponction du liquide amniotique (amniocentèse), beaucoup plus rarement par ponction de sang fœtal. Le plus souvent, l'analyse prénatale est effectuée en cas de risque accru d'anomalie chromosomique (p.ex. trisomie 21). Le recours aux tests génétiques est indiqué lorsque les parents sont eux-mêmes atteints d'une maladie héréditaire ou qu'ils sont porteurs d'un gène muté tout en étant en parfaite santé. Les troubles graves du métabolisme et la dystrophie musculaire de Duchenne en sont des exemples significatifs. Autrefois, dans ces situations à haut risque génétique, on déconseillait aux parents d'avoir des enfants. Aujourd'hui, il existe une alternative, le DPN. A vrai dire, les tests génétiques tiennent plutôt une petite place, du point de vue quantitatif, dans le DPN.

### Quelles sont les mesures médicales à prendre lorsque le DPN détecte une maladie?

Il n'y a que très peu de maladies au cours desquelles il est possible de traiter avec succès le fœtus in utero. En règle générale, l'échec thérapeutique entraîne toujours une interruption de grossesse. C'est justement le joug, le défi éthique du DPN. L'anténatologie, branche toujours plus importante de la médecine moderne, se concentre sur la période qui précède la naissance. Il est fort probable qu'elle réussira un jour une percée thérapeutique au cours de la phase prénatale.

### Bien que la procréation en éprouvette (fécondation in vitro, FIV) et le transfert d'embryons (TE) soient autorisés dans notre pays, l'analyse génétique de l'embryon avant son implantation dans l'utérus (diagnostic préimplantatoire, DPI) y est formellement interdite. Cette réglementation est-elle justifiée?

De mon point de vue, non! Pour la prise en charge des couples stériles ou à haut risque génétique, la FIV, le TE et le DPI devraient constituer une offre médicale unitaire. L'interdiction du DPI est le fruit d'un compromis typiquement suisse. Elle a été décidée sans évaluation préalable du contexte scientifique, d'une part, et d'autre part sans tenir compte des réserves éthiques émises par les opposants à une procréation médicalement assistée moderne. Une fois de plus, ce sont les intéressés qui en pâtiront, car ils ne pourront profiter du progrès technologique qu'en se rendant à l'étranger.

## Domaines d'utilisation du diagnostic génétique médical

<b>Les tests génétiques en médecine</b>	<b>Planning familial:</b> vérifier si l'un des conjoints (ou les deux) d'un couple désireux d'avoir des enfants est porteur d'une maladie héréditaire
	<b>Diagnostic prénatal:</b> recherche de maladies d'origine entièrement ou partiellement génétique chez l'enfant à naître
	<b>Diagnostic préimplantatoire:</b> recherche de maladies d'origine entièrement ou partiellement génétique chez l'embryon après fécondation artificielle
	<b>Confirmation ou exclusion de diagnostics cliniques:</b> recherche de maladies d'origine entièrement ou partiellement génétique après l'apparition des symptômes
	<b>Diagnostic présymptomatique:</b> diagnostic prédictif de maladies héréditaires ou de cancers avant l'apparition des symptômes
	<b>Pharmacogénétique:</b> utilisation de médicaments sur mesure ou de posologies individualisées en fonction des caractères héréditaires du patient
	<b>Screening:</b> analyse génétique de groupes entiers de la population ou de groupes spécifiques
	<b>Maladies infectieuses:</b> recherche de germes pathogènes (p.ex. virus ou bactéries) sur la base de leur matériel génétique
	<b>Médecine légale:</b> recherche de paternité, identification de victimes de catastrophes, preuve de la culpabilité de délinquants

### Dans quelles situations le DPI pourrait-il s'avérer utile?

Dans plusieurs Etats européens, l'infertilité et le risque génétique élevé font partie des indications reconnues du DPI. Le DPI permettrait d'éviter le transfert d'embryons porteurs d'une aberration chromosomique, notamment chez les femmes exposées à un risque élevé en raison de leur âge ou dont le partenaire est génétiquement infertile. Un DPI s'impose à mon sens lorsque l'embryon procréé in vitro a l'air anormal. Je pense qu'il serait profondément immoral de transférer un tel embryon sans l'avoir examiné. Le DPI pourrait être en outre une aide pour les couples à haut risque génétique, lorsque la femme a subi pour cette raison une stérilisation chirurgicale, lorsqu'un couple cherche désespérément une alternative après un DPN et l'avortement qui a suivi ou lorsqu'un avortement provoqué n'entre pas en ligne de compte, mais que le couple souhaite néanmoins avoir des enfants sains. En fait, ni le DPN ni le DPI ne peuvent garantir la naissance d'un enfant bien portant; il s'agit d'options dans des situations à risque bien définies.

### **Les examens génétiques tels que le DPN et le DPI ne risquent-ils pas de nous amener à opérer une sélection entre la vie qui vaut la peine d'être vécue et celle qui n'en vaut pas la peine?**

La tentation de la sélection existe. La preuve, c'est que tous les parents souhaitent avoir des enfants sains et intelligents. Il faut donc se pencher sérieusement sur ce problème et prendre des mesures – même par le biais de dispositions légales – pour prévenir les abus. Cependant, l'enfant «sur mesure» restera une utopie puisque les propriétés telles que la taille et les aptitudes scolaires dépendent de nombreux gènes, mais aussi et surtout de facteurs extérieurs. En ce qui concerne le choix du sexe, le souhait des parents pourrait être exaucé. Mais il faut absolument combattre cette tendance.

### **Certains milieux réclament une liste des maladies et infirmités graves justiciables d'un DPN. Cela permettrait-il d'éviter les abus?**

Je suis un adversaire déclaré d'une telle liste, car la même affection héréditaire physique peut avoir des répercussions tout à fait différentes, même chez les membres de la famille, et être perçue différemment. Une femme qui voudrait donner naissance à un enfant atteint d'une maladie figurant sur cette liste serait exposée à d'énormes pressions sociales. Je mise sur le conseil génétique et la capacité d'assumer ses propres responsabilités. De toute façon, les maladies héréditaires qui ne se déclarent qu'à l'âge adulte n'entrent pas en ligne de compte pour moi. Les personnes concernées doivent pouvoir décider elles-mêmes si elles veulent ou non se soumettre à un test génétique. De plus, personne ne peut savoir quels progrès la médecine aura faits d'ici là.

### **Les analyses génétiques prénatales qui visent à mettre au monde uniquement des enfants sains ne pourraient-elles pas devenir un moyen de discrimination à l'encontre des handicapés?**

Les handicapés n'ont jamais eu la tâche facile; ils ont toujours eu des difficultés à se faire accepter et à être traités comme des personnes à part entière. A vrai dire, ils me manquent dans la vie publique, par exemple lors de réunions de famille dans de beaux restaurants. En général, nous ne sommes pas assez patients avec eux. Il me semble toutefois que le climat social est devenu plus humain. Les discussions sur le DPN ont eu des répercussions positives sur la perception de l'infirmité.

### **Le diagnostic présymptomatique (DPS) permet de déceler un certain nombre de prédispositions aux maladies bien avant que les symptômes ne se manifestent. Dans quels cas le DPS est-il utile à votre avis?**

Le but de la médecine moderne n'est pas seulement de guérir les maladies, mais aussi de les prévenir. Le DPS est utile lorsqu'il permet de proposer des mesures, médicales ou autres, propres à améliorer la qualité et l'espérance de vie des personnes prédisposées. C'est le cas, par exemple, dans ma propre spécialité, le cancer héréditaire du côlon. Si le résultat du test génétique est anormal, on peut procéder à l'ablation chirurgicale de l'organe affecté ou effectuer régulièrement des coloscopies afin de détecter les nouvelles tumeurs puis de les extirper. Le DPS est plus problématique lors de maladies héréditaires encore incurables, telle la chorée de Huntington, qui entraîne des troubles de la

motricité et du langage, de graves altérations du caractère, des psychoses, une démence et la dégradation physique. Le DPS est également indiqué dans le cadre du planning individuel ou familial. Mais il ne doit pas être effectué sans les conseils génétiques d'un généticien.

### **Que peut-on attendre du conseil génétique?**

Le conseil génétique est une offre médicale destinée aux personnes atteintes d'une maladie héréditaire ou qui craignent d'être exposées à un tel risque ou de constituer un danger pour leurs proches ou leurs descendants. Il devrait avoir lieu si possible en même temps que l'analyse génétique afin d'amortir le choc produit par l'annonce d'un résultat pathologique, ou même normal. Le but du conseil génétique est de permettre aux personnes qui consultent de décider elles-mêmes et en toute connaissance de cause si elles veulent ou non se soumettre à un test génétique. Sous ce rapport, il importe de relativiser les faux espoirs et les attentes irréalistes. Aucun test génétique n'est parfait. Pour diverses raisons, il est possible qu'il ne permette pas d'obtenir des résultats probants. Il y a lieu d'en informer préalablement les personnes soumises à ce test.

### **Les profanes sont-ils capables d'évaluer correctement les risques génétiques? N'est-ce pas trop leur demander?**

L'aperception et l'évaluation des risques, notamment lorsqu'ils sont exprimés en pour-cent, sont difficiles, non seulement pour les profanes mais aussi pour les médecins. Il faut de l'expérience, de l'empathie et une grande habileté didactique pour aborder ce sujet. Pour la femme enceinte qui accepte de faire analyser son sang en cas de suspicion d'anomalies chromosomiques chez le fœtus, un résultat positif, même si le risque est en réalité relativement faible, est déjà la preuve que son enfant est handicapé. Les personnes qui ont des antécédents de cancer dans la famille peuvent, dans un premier temps, sous-estimer leur propre risque, jusqu'à ce qu'un frère ou une sœur tombe malade.

### **L'avant-projet de 1998 relatif à une loi fédérale concernant l'analyse génétique humaine met l'accent sur le respect de la dignité humaine, le droit à l'autodétermination individuelle et la protection contre les abus. Ces objectifs ne sont-ils pas trop ambitieux?**

Bien que je sois farouchement opposé à une réglementation entière de la médecine par des lois fédérales – qui sont de toute façon toujours en retard sur l'évolution de la médecine –, il me semble que cette loi a réussi à poser quelques principes fondamentaux, par exemple en ce qui concerne le conseil génétique, la qualité des analyses génétiques, le droit à l'autodétermination individuelle et la protection contre les abus en matière de données génétiques. Les procédés modernes d'analyse génétique nous donnent une plus grande liberté d'action et, par voie de conséquence, une plus forte latitude décisionnelle individuelle. Cela signifie évidemment que nous devons tous prendre plus de responsabilités. Pour être prêts le moment venu, nous devons favoriser un dialogue ouvert entre les spécialistes et le grand public. C'est la seule façon d'être à même d'assumer nos responsabilités à l'avenir. Les lois à elles seules n'y suffisent pas!

#### **Adresse:**

Fondation  
GEN SUISSE  
Case postale  
3000 Berne 15  
Tél.: +41 31 356 73 84  
Fax: +41 31 356 73 01  
E-mail: info@gensuisse.ch  
Internet: www.gensuisse.ch