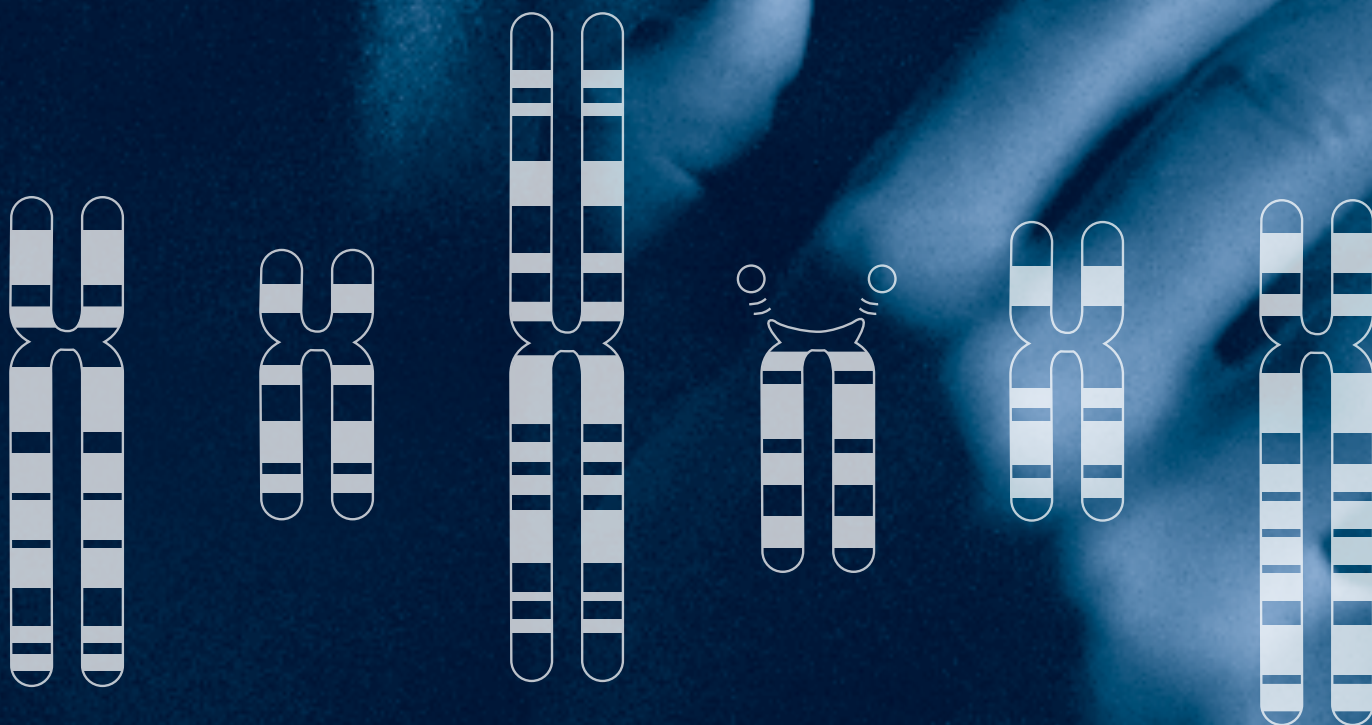


La génétique dans la médecine au quotidien

Guide pratique



2e édition, révisée et augmentée
Édité par l'Académie Suisse des Sciences Médicales

Les photographies sont de Daniel Bauer à Bâle.

Mise en page
vista point, Bâle

Impression
Schwabe Druckerei, Muttenz

© Académie Suisse des Sciences Médicales, 2004
2e édition, révisée et augmentée, 2011

D'autres exemplaires de cette brochure peuvent
être obtenus gratuitement auprès
de l'ASSM, Petersplatz 13, 4051 Bâle
Tél. +41 61 269 90 30
mail@samw.ch, www.samw.ch

La génétique dans la médecine au quotidien

Guide pratique

PREFACE	1
1. L'IMPORTANCE DE LA GÉNÉTIQUE EN MÉDECINE	3
Info: Formes de modifications du patrimoine héréditaire	3
2. ÉVALUATION DES MALADIES HÉRÉDITAIRES	6
2.1 Analyses cliniques	6
2.2 Comment dessine-t-on un arbre généalogique?	6
2.3 Analyses chromosomiques	7
Graphique: Maladie de Huntington: arbre généalogique	8
Graphique: Caryotype	8
2.4 Analyses génétiques	10
Graphique: Représentation illustrée de la technique FISH	11
Info: SNPs – Les petites différences génétiques	12
Graphique: SNP – Deux brins d'ADN ne se distinguant l'un de l'autre que par une mutation ponctuelle (GC>TA)	12
3. RÉALISATION D'ANALYSES GÉNÉTIQUES	14
3.1 Les points à prendre en considération au moment de prescrire une analyse génétique	14
3.2 Consultation génétique	16
Info: Les étapes de la consultation génétique	18
3.3 Consentement éclairé	19
3.4 Le défi posé par Internet et les dépistages	19
3.5 Analyses génétiques réalisées dans le cadre d'études	20
Info: Les tests génétiques provenant d'Internet	21
3.6 Financement	23
4. PLANNING FAMILIAL ET GÉNÉTIQUE	26
4.1 Désagréments dus à l'exposition aux rayonnements et aux médicaments ou aux infections (tératogénicité)	27
4.2 Les principales transmissions héréditaires et les risques de développer une maladie	27
Graphique: Représentation schématique des transmissions héréditaires	28
4.3 Mariages consanguins	29
Tableau: Risques génétiques lors de mariages consanguins	29
4.4 Origine ethnique	30
4.5 Avortements spontanés à répétition et infertilité	30

5. DÉPISTAGE ET DIAGNOSTIC PRÉNATAUX	33
Graphique: Calendrier d'exécution des analyses génétiques prénatales	33
5.1 Analyse prénatale visant à évaluer un risque	34
5.2 Analyses génétiques prénatales	34
5.3 Diagnostic préimplantatoire	35
Info: Thérapie prénatale	35
6. LES MALADIES GÉNÉTIQUES CHEZ LES ENFANTS ET LES JEUNES	36
6.1 Troubles du métabolisme et endocrinopathies	36
6.2 Dysplasie innée de la hanche	37
6.3 Hypoacousie	37
6.4 Troubles de la vision	37
6.5 Troubles de la croissance et du développement	38
Info: Prudence avec les analyses génétiques réalisées chez les enfants	39
7. LES MALADIES GÉNÉTIQUES CHEZ LES ADULTES	41
7.1 La maladie de Huntington	41
7.2 Maladies tumorales	42
Graphique: Risque d'un carcinome mammaire (M) et d'un carcinome ovarien (O)	43
7.3 Troubles du rythme cardiaque	44
7.4 Maladies multifactorielles	44
7.5 Maladies psychiques	45
8. ÉPIGÉNÉTIQUE	47
8.1 Processus épigénétiques	47
8.2 Le rôle de l'épigénétique en génétique médicale	48
9. GÉNÉTIQUE ET MÉDECINE PERSONNALISÉE	49
9.1 Oncogénétique	49
9.2 Chances et risques de la pharmacogénétique	51
10. DÉVELOPPEMENTS EN MATIÈRE DE DIAGNOSTIC GÉNÉTIQUE	54
Graphique: Le fonctionnement des biopuces	55
Graphique: Représentation schématique d'un gène et de ses expressions	56

11. ASPECTS ETHIQUES DES ANALYSES GENETIQUES	57
11.1 La particularité des données génétiques	57
11.2 Le droit de ne pas être informé	58
11.3 La nécessité du conseil génétique	58
11.4 Les problèmes éthiques non résolus et le risque de discrimination	59
11.5 Aspects éthiques lors des différents types de tests	60
11.6 Aspects éthiques durant les différentes phases de la vie	61
11.7 Tests de paternité	63
11.8 Perspectives sociales	63
Info: Problématiques éthiques liées à la production de données médico-génétiques	64
Info: Exigences éthiques à l'égard du diagnostic génétique, conformément aux principes de l'éthique médicale	64
12. BASES LÉGALES	66
12.1 La procédure prévue lors des analyses génétiques	66
12.2 Les prescriptions réglementaires et leur application	68
Loi fédérale sur l'analyse génétique humaine (LAGH)	71
APPENDICE	82
Auteurs	82
Commission de rédaction	82
Glossaire	83
Sites Internet comprenant des informations complémentaires et adresses de contact	87

Préambule à la deuxième édition

Le développement de la génétique moléculaire et de ses outils technologiques est fulgurant. Même si, dix ans après le séquençage du génome humain, la «révolution de la médecine» n'a pas eu lieu dans la mesure prévue, les nouvelles connaissances dans ce domaine ne peuvent être mises en pratique aussi rapidement que progresse le savoir. Les nouvelles possibilités diagnostiques, les tests génétiques proposés par Internet, mais aussi de nombreux résultats d'études génétiques confrontent les médecins et les patients à de nouveaux défis. Face à cette situation, l'ASSM avait publié en 2004 un guide pratique «Analyses génétiques dans la médecine au quotidien».

Ces dernières décennies, le rôle de la génétique en médecine est en mutation permanente. Alors que jadis elle était considérée comme une science accessoire en obstétrique et en pédiatrie, elle est devenue une spécialité à part entière. En mars 2011, la génétique clinique respectivement médicale a été reconnue officiellement comme une spécialité médicale par la Commission Européenne.

Au cours de cette année, un groupe d'experts a entièrement révisé le guide pratique «Analyses génétiques dans la médecine au quotidien» tout en le complétant avec divers thèmes actuels tels que l'épigénétique, la médecine personnalisée, les maladies psychiques et l'éthique. Mais la nouvelle édition affiche les mêmes ambitions que celle de 2004: «Par cette brochure, l'ASSM souhaite contribuer à ce que les nouvelles connaissances puissent être mieux exploitées dans la pratique. Cette publication a pour objectif d'informer les médecins, et plus généralement l'ensemble du personnel médical, sur l'importance de la génétique en médecine et de mettre en évidence les possibilités que leur offre le diagnostic génétique dans leur activité quotidienne.»

Mais en définitive, l'objectif qui oriente tous nos efforts est de prodiguer de justes conseils aux personnes susceptibles de développer une maladie génétique et de leur permettre de tirer profit des connaissances les plus récentes pour aborder les questions liées à leur santé et à la gestion de leur existence.

*Prof. Peter Meier-Abt
Président de l'Académie Suisse
des Sciences Médicales*



L'importance de la génétique en médecine

La recherche biomédicale et les progrès accomplis dans le décodage du patrimoine héréditaire humain permettent aujourd'hui de remonter jusqu'aux origines moléculaires d'une maladie. Il est devenu évident que des facteurs génétiques jouent un rôle majeur dans l'apparition et le développement de nombreuses maladies. Les connaissances croissantes concernant notre patrimoine héréditaire permettent de mieux comprendre l'interaction entre génome et environnement. Il en découle de nouvelles possibilités innovatrices de diagnostic, de prévention et de traitement des maladies comportant une composante génétique.

Les maladies héréditaires apparaissent suite à des modifications (mutations) du patrimoine héréditaire, spontanées ou provoquées par des agents nocifs externes. Les chromosomes, mais aussi chacun des gènes, peuvent être touchés (cf. info ci-dessous). Pour autant qu'elles ne limitent pas la fertilité des individus porteurs, les mutations sont transmises héréditairement de génération en génération. Elles surviennent de manière nouvelle (mutation spontanée) au moment de la production de spermatozoïdes et d'ovules ou de leurs précurseurs, les spermatogonies et les ovogonies (mutations de novo).

Info Formes de modifications du patrimoine héréditaire

Les mutations ou aberrations/anomalies chromosomiques peuvent concerner soit le nombre de chromosomes, soit leur structure. En cas d'aberration chromosomique numérique, chacune des cellules du corps possède un nombre supérieur ou inférieur aux 46 chromosomes habituellement présents; les cellules dont le nombre de chromosomes s'écarte de la norme sont appelées aneuploïdes. Le cas le plus fréquent d'aberration chromosomique numérique compatible avec la vie est la trisomie 21 responsable du syndrome de Down. Son incidence est d'environ 1 cas pour 650 naissances. Des anomalies chromosomiques structurelles surviennent en cas de perte ou de gain de matériel génétique au sein des chromosomes et apparaissent le plus souvent de façon sporadique sous la forme de nouvelles mutations. En cas d'aberration chromosomique structurelle, il convient néanmoins de vérifier l'existence d'une aberration structurelle équilibrée chez l'un des deux parents. Par anomalie de structure équilibrée, on entend que l'ensemble du matériel génétique est présent, mais qu'il est mal distribué, entre un ou plusieurs chromosomes, de sorte que des erreurs de répartition du patrimoine héréditaire peuvent se produire lors de la gamétogénèse.

Les microdélétions et microduplications sont des aberrations chromosomiques de très petite taille entraînant la perte (délétion) ou le gain (duplication) de plusieurs gènes adjacents: «syndromes de gènes contigus». Ces aberrations chromosomiques ne sont guère perceptibles au microscope optique. Leur présence peut aujourd'hui être décelée de manière fiable au moyen d'une technique ciblée appelée FISH (hybridation fluorescente in situ), au moyen d'une analyse complète du génome: CGH («hybridation génomique comparative») ou grâce à d'autres méthodes de génétique moléculaire. Parmi les microdélétions fréquentes, il faut citer le syndrome de Prader-Willi, le syndrome d'Angelman (tous deux des microdélétions 15q11–13) ou encore le syndrome de DiGeorge (microdélétion 22q11). Une duplication du segment chromosomique 11p15 mène au syndrome de Beckwith-Wiedemann.

Les maladies monogéniques proviennent de mutations touchant un gène particulier. En général, elles se transmettent selon les lois de Mendel, d'où leur appellation de maladies héréditaires mendéliennes. Leur mode de transmission héréditaire est déterminé. Il est important de tenir compte de la localisation du gène: sur l'un des deux chromosomes sexuels (gonosomes) ou sur l'un des 44 chromosomes restants (autosomes). Il importe également de savoir si un gène muté suffit à lui seul pour déclencher une maladie (transmission héréditaire dominante) ou si les deux gènes (hérités de chacun des parents) doivent être touchés (transmission héréditaire récessive, cf. graphique p. 28 sur les transmissions héréditaires). Les fibroses kystiques (mucoviscidose, fibrose du pancréas), la chorée de Huntington, le syndrome fragile X (un handicap mental), les cancers héréditaires des ovaires et du sein ainsi que le cancer héréditaire du côlon sont des exemples de maladies monogéniques. Plusieurs milliers de maladies monogéniques sont connues à l'heure actuelle.

Les maladies et les handicaps les plus fréquents sont **les maladies multifactorielles**; un grand nombre d'entre elles sont des conséquences de notre société de consommation. Elles sont déclenchées par une combinaison de différents caractères héréditaires (polygénie), de facteurs biologiques internes (tels que l'âge) et de l'environnement. Les maladies multifactorielles comprennent un grand nombre de malformations physiques, des maladies psychiques (schizophrénie, troubles affectifs), des maladies rhumatismales, des maladies cardio-vasculaires ainsi que de nombreux cancers. L'influence des caractères héréditaires sur l'apparition de ces maladies varie pour chaque patient. En l'absence d'un mode de transmission héréditaire clair pour ces maladies, le médecin doit s'appuyer pour chacune d'elles sur des risques déterminés de manière empirique (voir chapitre 4). En règle générale, le risque de récurrence dans une famille est de 2 à 5% si l'un des deux parents ou un enfant est touché et de 10 à 15% lorsque deux membres de la famille sont touchés. La valeur-seuil pour la manifestation d'une maladie ou d'un handicap multifactoriel peut dépendre du sexe de la personne.

Maladies mitochondriales: Le patrimoine héréditaire essentiel n'est pas seulement présent dans le noyau de la cellule, mais également dans les mitochondries. Chacune d'elles contient un grand nombre de molécules d'ADN (ADNmt), tandis que chaque cellule comprend jusqu'à plusieurs centaines de mitochondries. On connaît de nombreuses maladies – essentiellement du système musculaire et nerveux – qui se manifestent suite à des pertes et/ou des mutations de gènes mitochondriaux. Si les mutations de l'ADNmt apparaissent chez les deux sexes, leur transmission héréditaire n'a lieu que par la lignée maternelle (transmission matrocline). Les cellules peuvent contenir à la fois des molécules normales et mutées d'ADNmt (hétéroplasmie). Cette proportion varie d'une division cellulaire et d'un tissu à l'autre, entraînant une variabilité considérable des symptômes cliniques et de la gravité des maladies mitochondriales. Parmi celles-ci, on trouve la maladie de Leber (neuropathie optique héréditaire de Leber) ou le syndrome de Kearns-Sayre, une neuromyopathie progressive qui s'accompagne d'une dégénérescence de la rétine, d'hypoacousie ainsi que du syndrome MELAS (encéphalomyopathie mitochondriale, acidose lactique, ataxie [incoordination des mouvements] et épisodes quasi apoplectiques).

Les analyses génétiques sont aujourd'hui fréquemment prescrites en médecine. Le *diagnostic génétique* permet de confirmer, de préciser ou d'exclure une suspicion clinique. Le *diagnostic prénatal* permet de déceler des maladies et des handicaps génétiques chez un enfant qui n'est pas encore né, permettant parfois un traitement efficace avant la naissance. En revanche, lors d'un handicap lourd, les parents se décident souvent pour une interruption de grossesse. Le *diagnostic pré-implantatoire (DPI)* permet le diagnostic de la prédisposition génétique avant le transfert de l'embryon dans l'utérus, c.-à-d. avant la grossesse. Le diagnostic *pré-symptomatique* permet de diagnostiquer des prédispositions avant l'apparition de symptômes difficilement traitables. La surveillance médicale systématique chez les personnes présentant un risque tumoral accru, a pour objectif de découvrir et d'éliminer ces dernières au stade précoce. Enfin, les analyses génétiques peuvent également servir à adapter une thérapie médicamenteuse selon les spécificités d'une personne (*pharmacogénétique*). Elle agira ainsi de façon ciblée, tout en évitant les effets secondaires indésirables.

Évaluation des maladies héréditaires

Chaque médecin de famille devrait penser à des causes génétiques dans les cas suivants:

- symptômes cliniques suggestif d'une maladie génétique spécifique;
- anamnèse familiale positive de la maladie ou d'une maladie similaire;
- apparition particulièrement précoce d'une maladie;
- patient appartenant à un groupe à risque;
- présence d'une maladie très rare ou d'un résultat d'analyse médicale atypique;
- union consanguine.

2.1 Analyses cliniques

Les tests génétiques ne sont pas seuls à fournir des indications sur le patrimoine génétique d'un individu; la taille, les proportions, ou encore les traits et l'expression du visage peuvent également être les signes extérieurs d'une maladie héréditaire. L'achondroplasie – une anomalie du cartilage de croissance, transmise selon le mode d'hérédité autosomique dominant – se manifeste par ex. par un nanisme disproportionné typique. Les analyses ultrasonographiques réalisées durant la grossesse servent en premier lieu à surveiller le développement de l'enfant. L'épaisseur de la peau de la nuque (clarté nucale) peut également donner des indications sur un syndrome de Down (trisomie 21) ou un syndrome de Turner (monosomie X) (cf. chapitre 5).

Certaines analyses biochimiques permettent également de déterminer l'origine génétique d'une maladie: le taux de cholestérol sérique ou le taux de sodium dans la sueur peuvent par ex. être les indicateurs fiables et très spécifiques d'un trouble génétique.

2.2 Comment dessine-t-on un arbre généalogique?

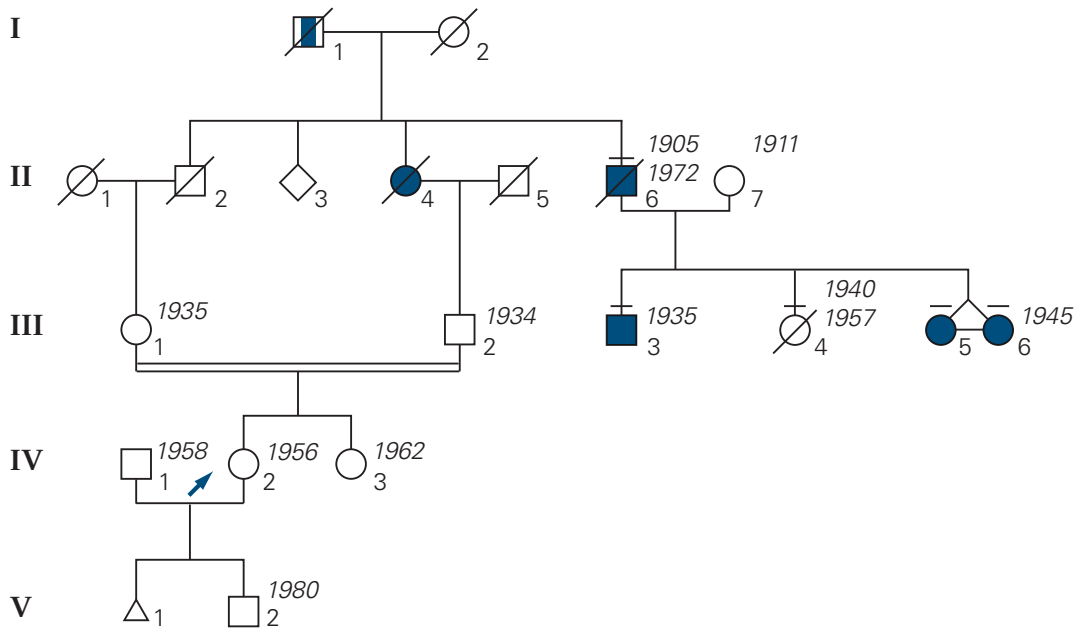
L'anamnèse familiale est un moyen simple et économique de détecter une maladie héréditaire ou un risque génétique. Les maladies présentes chez les apparentés doivent être prises en considération au moment d'évaluer la maladie du patient. Les résultats d'une anamnèse familiale peuvent être clairement représentés en établissant un arbre généalogique (cf. figure p. 8 en-haut).

Au moment de dessiner l'arbre, celui-ci est établi autour de la personne consultante; elle est appelée le sujet ou patient index et marquée d'une flèche. Ses parents, frères et sœurs et ses enfants (parents du 1^{er} degré) sont ajoutés successivement. L'arbre généalogique est ensuite élargi aux grands-parents, aux oncles et tantes paternels et maternels (parents du 2^e degré) et à leurs familles. Les générations sont numérotées par ordre chronologique au moyen de chiffres romains, la génération la plus âgée occupant la première place. Dans une même génération, les individus sont désignés de gauche à droite par des chiffres arabes, de sorte que chaque personne possède un indice qui lui est propre. L'arbre généalogique ou une légende annexée doivent comporter les indications suivantes: date ou année de naissance, date de la dernière surveillance ou année de décès; viennent s'y ajouter en cas de maladie: le nom de cette dernière, l'âge de la personne au moment du diagnostic, le médecin traitant et le lieu du séjour hospitalier. Les informations manquantes ou douteuses doivent être clairement signalées comme telles. Lorsqu'il se rend chez son médecin ou à l'hôpital pour une évaluation, chaque patient devrait disposer du maximum d'informations pour établir un arbre généalogique.

2.3 Analyses chromosomiques

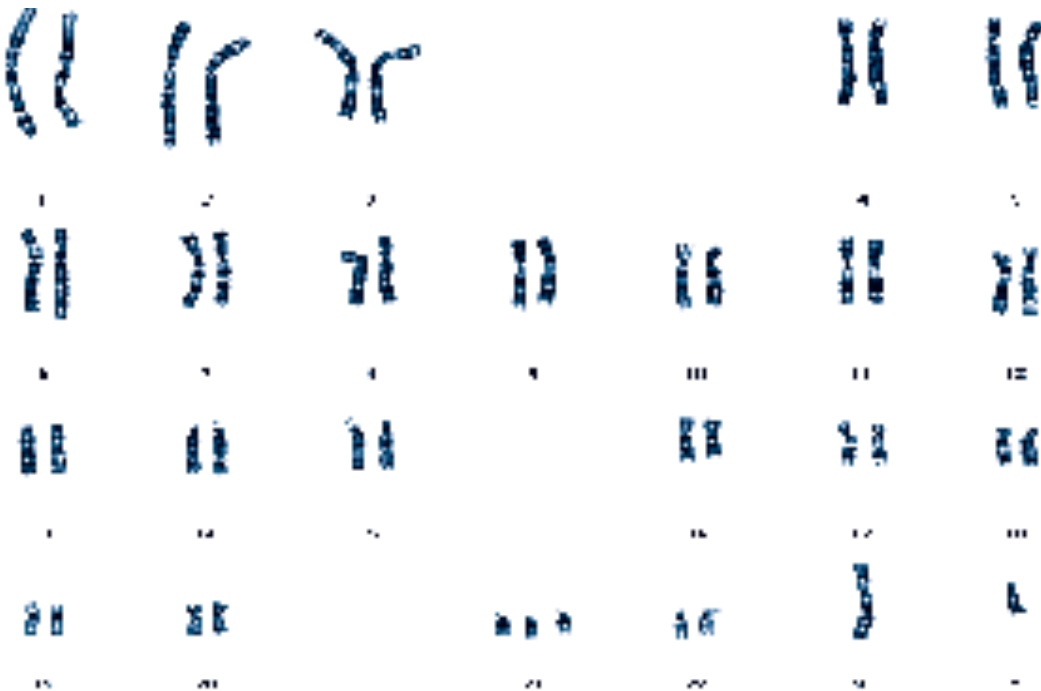
Les chromosomes portent le patrimoine héréditaire – l'ADN – au sein du noyau cellulaire. Ils se condensent pendant la division cellulaire, de manière à devenir visibles. Pour les analyser, on fait gonfler les cellules dans une solution hypotonique; placées sur une lame, on les fait éclater de manière à ce que les différents chromosomes d'un noyau cellulaire se retrouvent côte à côte (cf. graphique p. 8 en-bas). Des techniques spéciales de coloration font apparaître des profils de bandes reproductibles à l'intérieur des chromosomes; ces profils sont numérotés selon un système de classification reconnu internationalement (*ISCN – International System for Human Cytogenetic Nomenclature*). On peut ainsi décrire clairement des modifications structurelles telles qu'une délétion ou une duplication de petits fragments de chromosome ou encore un déplacement (translocation). La technique dite d'hybridation fluorescente in situ (ou FISH, de l'anglais *fluorescence in situ hybridization*) est une forme particulière de représentation chromosomique: les chromosomes ou segments chromosomiques sont alors colorés au moyen de sondes ADN fluorescentes (cf. graphique p. 9). Depuis plusieurs années, on peut analyser les chromosomes avec une haute résolution au moyen de puces (hybridation génomique comparative ou *Array Comparative Genomic Hybridisation*). On peut ainsi déceler de manière fiable des infimes pertes (microdélétions) ou gains chromosomiques (par ex. les microduplications).

Graphique Maladie de Huntington: arbre généalogique



(maladie transmise selon le mode dominant autosomique)

Graphique Caryotype



Jeu chromosomique d'un fœtus masculin atteint de trisomie 21.

Explication des signes

Homme	Femme	
		Maladie ou syndrome vérifié
		Maladie ou syndrome non vérifié
		Sujet hétérozygote en bonne santé
		Sujet féminin en bonne santé porteur d'une maladie héréditaire récessive liée à un gonosome X
		Symbole avec barre: individu examiné personnellement
		Personne examinée («personne indexe»)
		Fausse couche: sexe masculin, indéterminé ou féminin
		Mort-né
		Sexe inconnu
		Décédé
		Année de naissance et de mort, resp. âge
		Couple
		Couple consanguin
		Liaison illégitime
		Pas de descendance, stérilité, stérilisation
		Demi-frère/demi-soeur (représentation abrégée)
		Frères et sœurs
		Indication sommaire du nombre de frères et sœurs de sexe inconnu, masculin et féminin
		Série de frères et sœurs inconnue
		Jumeaux du même œuf (monozygote)
		Jumeaux de deux œufs différents (dizygote)
		Type zygotique inconnu

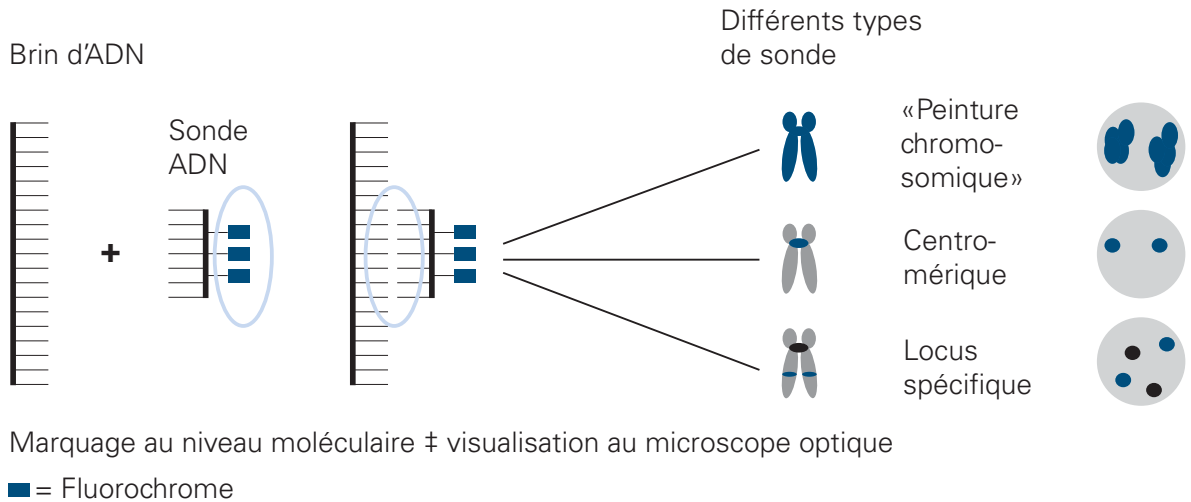
2.4 Analyses génétiques

Le patrimoine héréditaire humain compte environ 20 000 à 25 000 gènes. Des mutations délétères et leurs conséquences pour la santé ont été décrites jusqu'ici pour plus de 15 000 de ces gènes (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/mimstats.html>), en pratique des tests génétiques ne sont proposés que pour quelques centaines de ces mutations. Le médecin qui souhaite faire le diagnostic chez son patient pour une maladie héréditaire rare et pour laquelle aucun test génétique n'est disponible sur le marché, sera tributaire du bon vouloir des équipes de recherche travaillant sur la maladie en question. La procédure est généralement coûteuse et quelquefois longue. Le coût des tests génétiques établis varie de plusieurs centaines à quelques milliers de francs.

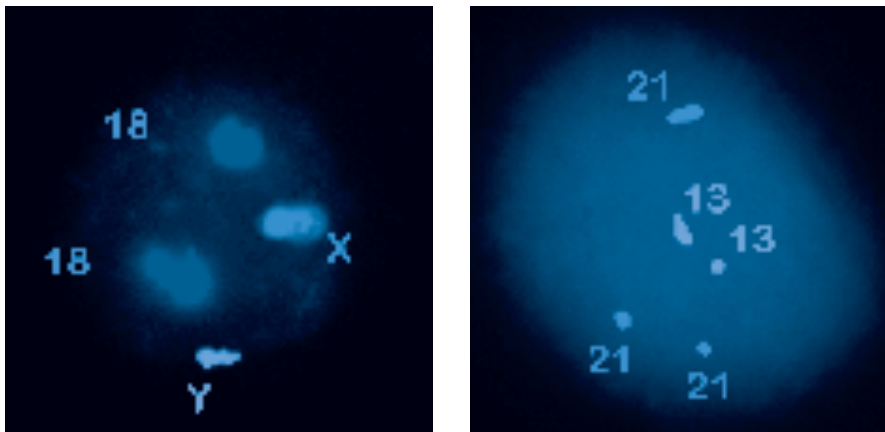
Les tests génétiques présentent de nombreux avantages: entre les mains d'un spécialiste, ils fournissent des données génétiques concrètes et reproductibles qui expliquent les origines moléculaires d'une maladie, permettant souvent de mettre en place un traitement ou une prévention très spécifique. Un test génétique peut également raccourcir un processus de diagnostic long, coûteux et désagréable. Exemple: un test génétique sanguin, réalisé en cas de suspicion de dystrophie musculaire, rend la (pénible) biopsie musculaire et son évaluation histologique superflue.

Bien que les tests génétiques livrent généralement des résultats explicites, ces derniers ne sont pas toujours simples à interpréter correctement. Dans le cas d'un résultat positif concernant la chorée de Huntington par exemple, on peut habituellement assurer que la personne concernée souffrira de la maladie un jour; en revanche, il est impossible de se prononcer sur le moment précis de l'apparition des symptômes. En général ceux-ci se manifestent vers l'âge de 40 ou 50 ans, mais peuvent apparaître plus tôt ou plus tard chez de nombreux patients. La même règle s'applique pour la durée de la maladie qui est en moyenne de douze ans, mais dans près de la moitié des cas, inférieure à neuf ans ou supérieure à 16 ans.

Principe de l'hybridation fluorescente in situ



Interphase FISH sur des cellules amniotiques non cultivées



Mise en évidence des chromosomes 18 et des gonosomes à l'aide de sondes centromériques spécifiques (gauche); mise en évidence des chromosomes 13 et 21 au moyen de sondes locus spécifiques (droite).

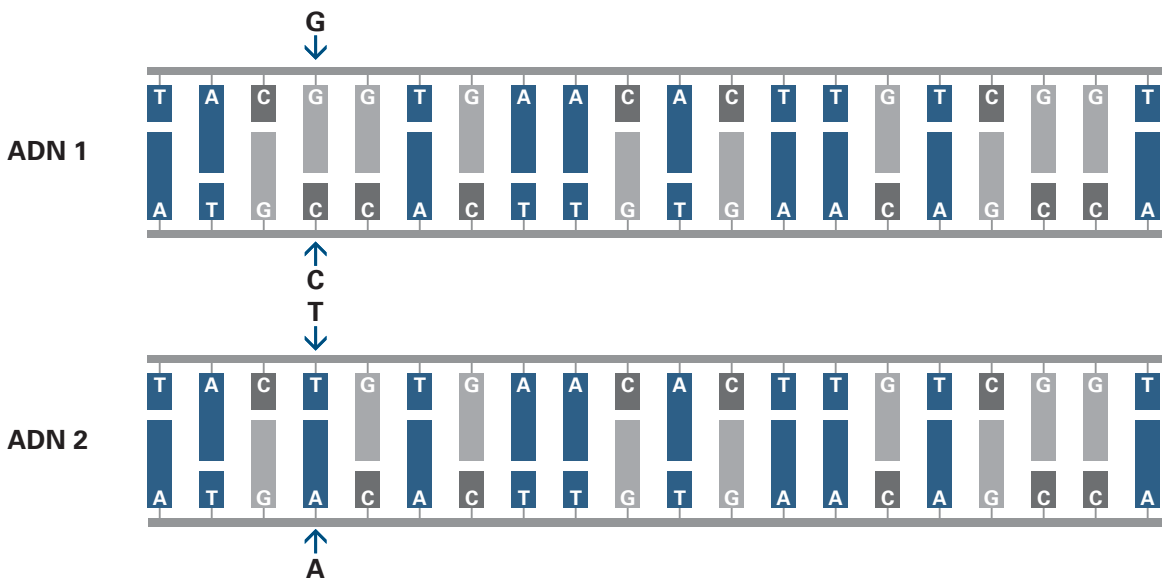
Un gène muté isolé peut entraîner des prédispositions à des maladies ou des tableaux cliniques (phénotypes) très variés, en fonction du type de mutation et de la région touchée. Le déroulement d'une maladie héréditaire ou ses symptômes ne correspondent donc que rarement aux descriptions trouvées dans les livres qui, pour des raisons didactiques, exposent le «tableau clinique» complet ou les critères établis par celui qui a décrit la maladie en premier. Les fibroses kystiques (FK) présentent une grande variabilité dans leur phénotype, allant du tableau clinique lourd et connu jusqu'à la manifestation d'un symptôme unique – tel que la stérilité masculine primaire –, en passant par des formes d'évolution légères. Les plus de 1800 mutations connues du gène CFTR (*Cystic-Fibrosis-Transmembrane-*

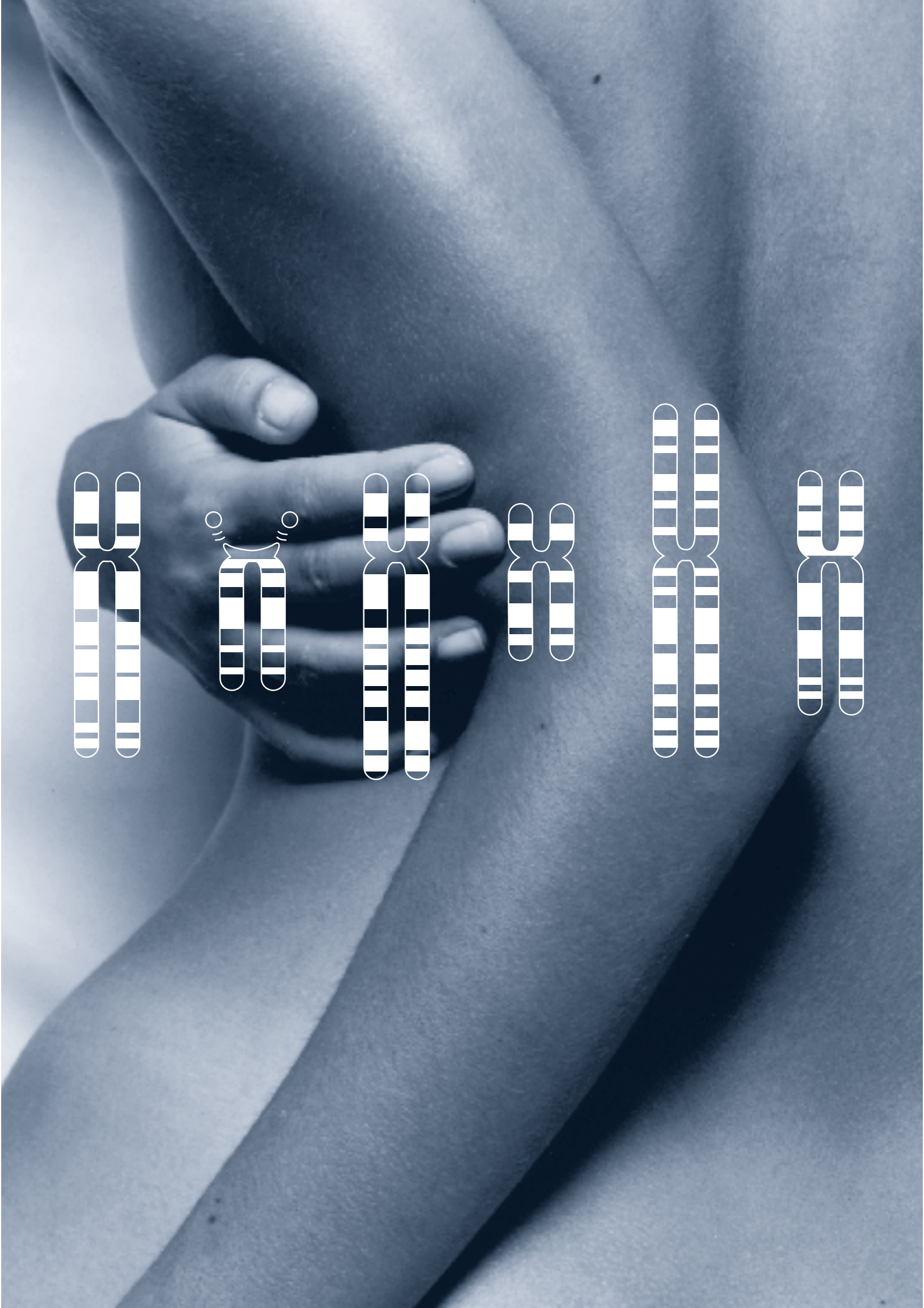
Conductance-Regulator) sont distribuées dans le gène entier et perturbent de manière très variable la fonction du canal chlore, en fonction de la zone touchée. Le spectre clinique se complique encore par le fait qu'un patient peut avoir hérité de deux mutations différentes de ses deux parents. On parle alors «d'hétérozygotie composite».

Info **SNPs: Les petites différences génétiques**

Il est souvent utile d'examiner les gènes afin de comprendre les origines moléculaires d'une maladie ou les raisons du manque d'efficacité d'un médicament. Pour cela, il est nécessaire de repérer la zone du patrimoine héréditaire participant à l'efficacité et au métabolisme du médicament. Les polymorphismes nucléotidiques (SNPs, se prononce «Snips»; cf. graphique en-bas) constituent une approche possible. Ces variations isolées de bases d'ADN, distribuées plus ou moins au hasard sur le génome, contribuent probablement pour une large part à nos différences génétiques personnelles. La séquence d'ADN diffère d'une personne à l'autre en moyenne toutes les 1000 paires de bases. On peut partir du principe qu'un lien existe entre les gènes concernés et le trouble observé, lorsque certains SNPs s'accompagnent en permanence d'une incompatibilité ou d'une inefficacité de médicaments bien précise. Entre-temps, le Projet Génome Humain et les méthodes développées pendant son évolution ont permis de connaître environ 1,7 million de SNPs présents dans le patrimoine héréditaire humain. Les recherches menées pour trouver ceux d'entre eux qui sont importants sur le plan médical demanderont encore un certain temps.

Graphique **SNP: Deux brins d'ADN ne se distinguant l'un de l'autre que par une mutation ponctuelle (GC>TA)**





Réalisation d'analyses génétiques

Un test génétique doit toujours être réalisé dans le cadre d'une suspicion clinique et nécessite une indication claire. Ses résultats sont interprétés en tenant compte des informations anamnestiques et cliniques ainsi que des résultats des analyses de laboratoire. Ces étapes exigent des connaissances et de l'expérience. Une mission essentielle du médecin consiste à faire comprendre aux patients/personnes qui viennent chercher conseil la valeur du résultat génétique en question, qui doit être interprété dans le contexte individuel. Une consultation permet également d'aborder les craintes et peurs du patient en ce qui concerne sa propre santé et celle de sa descendance. La règle suivante s'applique donc: pas d'analyse génétique sans consultation génétique.

3.1 Les points à prendre en considération au moment de prescrire une analyse génétique

Dans toutes les disciplines médicales, les analyses génétiques ont considérablement gagné en importance au niveau pratique en ce qui concerne le diagnostic et la prévention des maladies. Mais de profondes divergences subsistent souvent entre les possibilités techniques d'analyse, l'interprétation et l'utilisation raisonnables des données ainsi recueillies, particulièrement en ce qui concerne les maladies multifactorielles.

Aucune analyse génétique ne devrait être réalisée sans indication claire. En Suisse, les analyses génétiques ne peuvent être prescrites que par des médecins (cf. chapitre 12) qui disposent d'une formation postgraduée adéquate, dans le domaine des analyses présymptomatiques et prénatales ou concernant le planning familial.

Les aspects suivants doivent être pris en considération lors de la prescription d'un test génétique:

Gain d'information grâce au test génétique: Il est nécessaire de considérer soigneusement les informations cliniques et génétiques importantes que l'on entend obtenir au moyen de l'analyse génétique moléculaire: un test génétique BRCA1/2 peut ainsi en dire long sur le risque de cancer d'une personne et les mesures de prévention qui en découlent; il peut également être important pour les apparentés tandis que l'évaluation de la présence de SNPs (cf. info et graphique p. 12) isolés n'a pas grande implication pratique dans le cas du cancer du sein.

Répercussions des résultats sur la personne testée: Les résultats des analyses présymptomatiques peuvent être particulièrement délicats sur le plan émotionnel. La différence est immense entre la recherche de mutation dans le gène huntingtine chez un patient âgé de 55 ans, présentant les symptômes typiques de la maladie de Huntington à un stade avancé, et le même test réalisé chez son fils, âgé de 20 ans et cliniquement sain.

Consentement éclairé: La LAGH stipule que les analyses génétiques ne peuvent être effectuées qu'avec le consentement libre et éclairé de la personne concernée (art. 5). Le consentement à une analyse génétique présymptomatique, à une analyse génétique prénatale ou à une analyse visant à établir un planning familial doit être donné par écrit (art. 18). Les formulaires adéquats peuvent être obtenus auprès des laboratoires génétiques ou sur le site: www.sgm.ch.

Interprétation des résultats des tests: Le médecin doit convertir les données du laboratoire – en règle générale fiables et donc reproductibles – en informations médicales et génétiques substantielles pour les personnes concernées. Une connaissance des relations génotype-phénotype est essentielle pour interpréter les résultats d'analyse de manière fiable, cependant, à l'heure actuelle, les données sont souvent limitées dans ce domaine. Les influences génétiques et les facteurs provenant de l'environnement, susceptibles d'influencer l'expression d'un gène normal ou d'un gène spécifique qui a muté, ont souvent été peu étudiés. En ce qui concerne la pertinence face à la maladie, il peut s'avérer très difficile d'évaluer des variants encore inconnus à l'intérieur d'un gène. Les problèmes irrésolus de ce type doivent être abordés ouvertement dans le rapport d'analyse.

Sensibilité limitée d'un test génétique: Aucun processus d'analyse génétique moléculaire ne peut, à lui seul, détecter toutes les mutations possibles d'un gène. C'est pourquoi les tests génétiques ne devraient être réalisés que sur la demande du corps médical auprès des chefs de laboratoire.

Erreurs de laboratoire: Aucun laboratoire n'est parfait. Des contrôles qualité externes montrent que le taux d'erreur est de l'ordre de 1%, même pour les laboratoires génétiques reconnus. La divergence doit être analysée lorsqu'un résultat de laboratoire ne convient pas au tableau clinique.

Non paternité: Il se peut que l'on découvre involontairement qu'un homme désigné comme le père d'un enfant n'est pas son père biologique, au moment de l'évaluation du statut de porteur d'une maladie transmise sur le mode récessif autosomique chez des parents sains. Les sujets doivent être informés de manière appropriée.

Échantillon adéquat: Les tests génétiques peuvent être réalisés à partir de toutes les cellules contenant le patrimoine héréditaire à analyser. Les leucocytes extraits de 5 à 10 ml de sang EDTA conviennent en règle générale pour un test génétique.

Adresse précise et envoi correct de l'échantillon: Au moment d'arriver au laboratoire, des notes détaillées et lisibles doivent accompagner les éprouvettes contenant l'échantillon. Pour que ce dernier arrive en bon état au laboratoire, il importe de veiller à ce que les éprouvettes ne se brisent pas pendant le transport et qu'elles ne soient pas inutilement exposées à la chaleur. Il est souhaitable d'informer les laboratoires génétiques au préalable lors de l'envoi d'échantillons.

Durée de l'analyse: La réalisation d'un test génétique peut être coûteuse et exigeante en termes de temps. De plus, les tests concernant les maladies très rares ne sont pas réalisés régulièrement. Il est nécessaire d'informer les personnes concernées et les médecins soignants de cette situation: ceux-ci s'attendent en effet à obtenir les résultats de manière rapide comme c'est le cas avec d'autres analyses médicales.

3.2 Consultation génétique

Le concept du conseil génétique (dans l'usage anglo-saxon: *genetic counselling*) désigne la consultation génétique. Il s'agit d'une offre médicale s'adressant aux personnes souffrant d'une maladie génétique (personnes prises isolément, apparentés) ou qui présentent un risque (ou craignent) d'en développer un à l'avenir. La consultation génétique tendra vers des objectifs très divers, en fonction de la situation de départ. Lorsqu'un couple a par exemple un enfant handicapé, il s'agira la plupart du temps de poser un diagnostic correct qui permettra de se prononcer sur le développement de l'enfant et d'évaluer le risque de récurrence pour les grossesses à venir. En revanche, dans le cas d'une personne jeune qui vient chercher conseil et dont l'anamnèse familiale est positive pour une maladie héréditaire neurodégénérative transmise sur le mode dominant autosomique comme par ex. la chorée de Huntington, il s'agira de l'informer des conséquences d'un résultat peut-être défavorable, en ce qui concerne ses choix de vie ultérieurs et de l'accompagner pendant le processus. Au moment de la consultation génétique, des implications diagnostiques, prédictives, reproductives ou thérapeutiques (cf. info p. 18) se trouveront ainsi placées au premier plan, en fonction de la situation de départ.

Les analyses génétiques peuvent avoir des conséquences étendues sur la santé physique et psychique ainsi que le choix de vie; dans le cas d'une analyse prénatale, un test peut par ex. conduire à une interruption de grossesse. C'est pourquoi il est important de discuter toutes les implications du test avant l'analyse afin d'éviter que la personne qui cherche conseil se retrouve dans une situation à laquelle elle ne peut pas faire face. C'est pourquoi la loi suisse stipule que les analyses génétiques doivent s'accompagner d'un conseil génétique (cf. chapitre 3.2).

Une grande marge de manœuvre existe en ce qui concerne le contenu de la consultation génétique et la qualification du conseiller; une consultation préalable par un spécialiste n'est prévue que pour les tests prénataux ou prédictifs. La conseillère ou le conseiller – en Suisse, il s'agit généralement d'un spécialiste en médecine génétique – doit communiquer dans une langue simple les faits médico-génétiques, mais également les aspects éthiques et techniques relevant de l'assurance. Elle ou il doit aider la personne qui vient chercher conseil, d'une part à comprendre les bases de la maladie ainsi que les possibilités de traitement et de prévention. Son rôle est par ailleurs d'évaluer les options et les limites d'un test génétique proposé. Le but global est de conseiller de manière non directive, c.-à-d. de transmettre l'information de sorte que la personne puisse se décider librement pour ou contre un test, indépendamment de son niveau de formation ou d'éventuels problèmes linguistiques, conformément à sa vision du monde et à ses convictions éthiques.

Les étapes de la consultation génétique: Les différentes étapes de la consultation génétique sont représentées dans l'info, p.18. Pour chaque consultation génétique, l'étape centrale consiste à poser un diagnostic juste, indépendamment de l'indication: en cas de diagnostic présumé erroné, toutes les réflexions qui suivraient – concernant le pronostic et le risque de récurrence ainsi que l'évaluation du risque pour les apparentés – seraient obsolètes. C'est pourquoi on ne soulignera jamais assez que l'établissement et la confirmation du bon diagnostic représentent les étapes essentielles de la consultation génétique. Mais il faut également attirer l'attention sur le fait qu'il est souvent impossible, malgré des évaluations détaillées, de poser un diagnostic, par ex. dans le cas des enfants atteints d'un handicap mental ou de malformations physiques multiples.

Pour poser un diagnostic, il est nécessaire, dans un premier temps, de dresser l'anamnèse personnelle et familiale. En règle générale, on dessine un arbre généalogique détaillé des deux familles (et pas uniquement du côté concerné). La deuxième étape inclut un examen clinique soigneux du patient, en fonction du ou des diagnostics présumés qui entrent en considération après le diagnostic différentiel. L'étape suivante consiste à communiquer les résultats de l'analyse au patient et à sa famille et à discuter des différentes options qui se présentent (test génétique: oui ou non, analyses supplémentaires, possibilités de thérapies en cas de confirmation du diagnostic présumé, etc.).

Indépendamment de la réalisation d'une analyse génétique et de son résultat, la consultation génétique est en règle générale conclue par un résumé écrit qui sert à informer les collègues soignants au sujet de la consultation et à empêcher les malentendus dans la communication avec le patient; ce résumé sert également de base d'information à d'autres membres de la famille éventuellement intéressés par une évaluation génétique. La consultation génétique se déroule donc habituellement en plusieurs étapes et comprend souvent plusieurs consultations (de la première visite chez le spécialiste conseiller jusqu'à l'entretien final).

Info Les étapes de la consultation génétique

1. Demander les attentes de la personne qui vient chercher conseil.
2. Dresser l'anamnèse personnelle ainsi que l'anamnèse familiale, tout en se renseignant sur les aspects sociaux et le contexte ethnique.
3. Dessiner un arbre généalogique comprenant au minimum tous les apparentés au 1^{er} et 2^e degrés.
4. Procéder à une analyse clinique soigneuse, tout en respectant la problématique spécifique.
5. Compléter les données anamnestiques (Des analyses supplémentaires radiologiques ou en laboratoire sont-elles nécessaires? Se procurer les documents concernant les hospitalisations passées, etc.).
6. Se renseigner sur l'endroit où le test génétique en question peut être réalisé, préciser les coûts et leur prise en charge (liste des analyses de l'OPAS).
7. Communication: discuter avec la personne qui vient chercher conseil de la situation de départ médicale/génétique et de la portée possible du résultat du test.
8. Prescrire l'analyse génétique; si celle-ci n'est pas souhaitée, rédiger le rapport écrit final.

3.3 Consentement éclairé

Un test génétique ne doit jamais être réalisé contre la volonté d'une personne; en outre, le consentement du représentant légal est nécessaire pour les personnes incapables de discernement. Comme cela vient d'être mentionné, le conseil non directif a pour objectif de permettre à la personne qui vient chercher conseil de décider librement si elle souhaite un test génétique ou non (le «droit de ne pas être informé» est ancré dans la LAGH). Le consentement éclairé signifie que le patient est en mesure d'évaluer les implications – médicales, psychologiques et techniques relevant de l'assurance – du résultat d'un test génétique et qu'il a été informé de la valeur diagnostique et des limites du test: de nombreuses maladies génétiques sont hétérogènes ou possèdent une base génétique encore non identifiée; en d'autres termes, le résultat négatif ne permet pas toujours d'exclure un état de porteur de la maladie, mais uniquement que la prédisposition à la maladie testée fait défaut. Une personne qui a eu un test génétique est également en droit d'être informée du résultat. Les conclusions de l'analyse devraient être communiquées au cours d'un entretien personnel, dans le cadre d'une consultation génétique. Par ailleurs, la personne dispose également du droit de révoquer à tout moment son consentement au test génétique; en outre, elle n'est pas obligée de prendre connaissance du résultat si elle devait se prononcer contre le test pendant ce dernier.

3.4 Le défi posé par Internet et les dépistages

De nos jours, comme dans d'autres domaines de la médecine, la situation de la consultation génétique a radicalement changé dans la mesure où le médecin n'est plus aujourd'hui le seul à détenir le savoir médical. Internet permet à des non spécialistes d'acquérir un savoir médical considérable, ceci a modifié très étendu la relation médecin-patient en la rendant moins hiérarchique. Internet a également eu des répercussions tout à fait positives sur le conseil génétique, car de très nombreuses personnes sont déjà bien informées au moment de la consultation. Le rôle du médecin consiste donc aujourd'hui bien davantage à corriger (et à reconnaître) les éventuelles interprétations erronées du patient et à évaluer correctement et de façon critique les informations trouvées sur Internet. La véritable transmission du savoir reste dans ces cas plutôt à l'arrière-plan. Internet permet également une mise en réseau des personnes concernées, sur un plan national et international (en particulier dans le cas d'une maladie rare).

Outre Internet, ce sont principalement les nouveaux tests de dépistages qui exercent une forte influence sur le conseil génétique. Des techniques permettant d'examiner le génome entier à partir d'un seul échantillon sont en train de s'établir dans le quotidien médical grâce à l'analyse *Array Comparative Genomic Hybridisation* (caryotypie dite moléculaire) ou au «séquençage complet du génome». Ces analyses produisent souvent des résultats difficiles à interpréter et quelquefois inattendus: l'interprétation peut être très difficile, non seulement en ce qui concerne l'enfant, mais également pour le futur planning familial: par ex. dans le cas d'un enfant atteint d'un handicap mental grave (et chez lequel on trouve une délétion d'un segment de chromosome encore non décrite dans la littérature), dont la mère saine porte la même délétion. Autre exemple de résultat inattendu, les investigations chez un enfant souffrant d'un trouble d'apprentissage peuvent par exemple révéler de manière inattendue l'existence d'un facteur de risque pour un cancer ou pour une maladie dégénérative de l'âge adulte. Peut-on, doit-on communiquer cela aux parents?

Les difficultés d'interprétation des résultats de dépistages, prendront des proportions bien plus importantes encore lorsque le «séquençage complet du génome», – une technique permettant de séquencer chaque base de l'intégralité du génome – s'implantera dans le quotidien clinique. Les nouvelles techniques posent donc un défi majeur aux conseillers et aux personnes venant chercher conseil.

3.5 Analyses génétiques réalisées dans le cadre d'études scientifiques

La recherche scientifique humaine joue un rôle fondamental en médecine, en biologie et en psychologie; son importance est centrale au moment de développer des mesures préventives et de nouveaux procédés diagnostiques et thérapeutiques. Jusqu'ici, les dispositions légales étaient toutefois incomplètes et peu homogènes, d'où le développement d'une loi fédérale. Les travaux concernant la Loi relative à la recherche sur l'être humain ont débuté en 2000; à l'automne 2007, le Conseil fédéral a remis au Parlement un projet d'article constitutionnel qui fut accepté le 7 mars 2010 dans le cadre d'une votation (Loi concernant la recherche sur l'être humain). L'adoption de la Loi relative à la recherche sur l'être humain a permis l'établissement de dispositions uniformes pour toute la Suisse.

La nouvelle Loi fédérale se concentre sur les droits du patient, tout en tenant compte du fait que la recherche n'est pas une fin en soi; la loi doit servir le bien du patient et accorder une certaine liberté aux chercheurs. Elle régule la recherche portant sur les personnes vivantes ou décédées, les embryons et fœtus *in vivo* et

issus d'interruptions de grossesse et d'avortements spontanés, le matériel biologique d'origine humaine ainsi que les données personnelles sur la santé. Les embryons humains surnuméraires et les cellules souches embryonnaires humaines issus d'une fécondation *in vitro* constituent une exception; leur utilisation à des fins de recherche est réglementée par la Loi relative à la recherche sur les cellules souches de 2003.

Info Les tests génétiques provenant d'Internet

Les tests génétiques vendus sur Internet permettent généralement de dépister si une personne présente un risque élevé d'être atteinte d'une maladie fréquente (par ex. l'hypertension artérielle, le diabète ou l'infarctus). Pour cela, un ordinateur recherche des différences minimales (appelées SNPs ou polymorphismes nucléotidiques – cf. info et graphique p. 12) existant dans l'ensemble du patrimoine héréditaire d'une personne. Un certain nombre de ces SNPs ont été détectés plus fréquemment chez les personnes atteintes de certaines maladies. On suppose donc que ces petites divergences jouent un rôle lors du déclenchement des maladies en question, mais il faut savoir qu'elles ne représentent jamais à elles seules la cause de la maladie.

Dans l'état actuel des connaissances, les résultats de ces tests ne permettent pas de déduire le risque de développer la maladie pour un individu donné ni même d'en retirer des conséquences de prévention ou de prise en charge individuelles (par. ex. en ce qui concerne l'alimentation). Dans le cas des tests réalisés sur Internet, la personne testée se retrouve livrée à elle-même avec des prédictions concernant son risque personnel de développer des maladies graves. Ce résultat peut évidemment déclencher des angoisses difficiles à gérer sans conseil spécialisé, ni prise en charge adéquats. Inversement, un résultat normal peut donner un sentiment de fausse sécurité et inciter les patients à négliger des mesures préventives ou thérapeutiques efficaces.

La Commission d'experts pour l'analyse génétique humaine (CEAGH) juge les tests génétiques proposés sur Internet comme problématiques et risqués et les déconseille par conséquent. Elle recommande de s'adresser à un spécialiste en cas de questions à ce sujet.

(Source: Commission d'experts pour l'analyse génétique humaine [CEAGH], 2008)

La Loi fédérale relative à la recherche sur l'être humain attache une importance particulière aux principes suivants:

Principe du consentement libre et éclairé: Les personnes participantes doivent exprimer de manière explicite leur consentement à l'étude.

Droit d'être informé: Une personne participant à une étude est en droit d'être informée des résultats d'un projet de recherche qui concernent sa santé; par ailleurs, elle doit également disposer du «droit de ne pas être informée».

Rapport risques versus avantages: Il doit exister un rapport équilibré entre les contraintes et risques escomptés pour les personnes participantes et le bénéfice du projet de recherche.

Recherche avec des personnes incapables de discernement: Elle n'est autorisée que si des connaissances équivalentes ne peuvent être obtenues avec des personnes capables de discernement. Les contraintes et les risques doivent être minimales lorsque le projet de recherche ne permet pas d'escompter de bénéfice direct pour les personnes incapables de discernement.

Analyse neutre du projet de recherche: Un examen indépendant du projet de recherche doit avoir lieu afin de garantir la protection des sujets de recherches. Cet examen est assumé par la commission cantonale d'éthique.

La Loi relative à la recherche sur l'être humain accorde une importance particulière aux données génétiques, car l'analyse du génome permet, le cas échéant, de se prononcer sur l'avenir d'une personne. À cela s'ajoute le fait que les analyses génétiques peuvent être effectuées avec du matériel biologique facilement exploitable et conservable à volonté; en outre, les progrès scientifiques rapides dans ce domaine permettront d'acquérir des connaissances encore inestimables pour un individu.

Face à cette situation particulière, la Loi relative à la recherche sur l'être humain opère une distinction explicite entre les données personnelles sur la santé, *génétiques* et *non génétiques*. Cette distinction prend surtout de l'importance lors de la réutilisation des données à des fins de recherche, réglée dans les articles 31 et 32. La réutilisation des données génétiques exige toujours le consentement de la personne concernée ou de son représentant légal. Cette règle vaut tant pour les données non codées que pour les données codées ou anonymisées au préalable. Inversement, les données non génétiques codées ayant trait à la santé peuvent être réutilisées à des fins de recherche, même sans le consentement explicite de la personne concernée, à condition que le sujet de recherche ou son représentant légal ait été informé au préalable d'une réutilisation possible et ne s'y soit pas opposé.

De nombreux principes ancrés dans la Loi relative à la recherche sur l'être humain – tels que le consentement éclairé, le droit de ne pas être informé et les dispositions relatives à la conduite à adopter avec les personnes incapables de discernement – constituent les piliers de la Loi sur l'analyse génétique humaine. Le généticien trouvera donc dans la Loi relative à la recherche sur l'être humain des concepts déjà bien connus et appliqués quotidiennement dans la pratique.

3.6 Financement

Comme toute prestation médicale, la consultation génétique est facturée via Tar-med. Le tarif de la position «consultation génétique» correspond au tarif de base d'une consultation générale (9.57 points tarifaires, état 2010); il s'agit donc d'une prestation relativement abordable.

Le financement des analyses génétiques est réglé dans l'ordonnance du DFI concernant les prestations de l'assurance-maladie obligatoire des soins (Ordonnance sur les prestations de l'assurance des soins, OPAS) qui inclut la liste dite des analyses en annexe 3. Les coûts dépendent de l'étendue de l'analyse et se situent dans une fourchette allant d'environ 350 francs (par ex. pour une analyse MLPA concernant la mise en évidence d'une microdélétion 22q11.2) à plusieurs milliers de francs (par ex. env. 5000 francs pour le séquençage du gène BRCA1). Les coûts doivent être pris en charge par l'assurance-maladie obligatoire si l'une des trois indications suivantes est remplie:

1. Analyses prénatales à partir d'une choriocentèse ou d'une amniocentèse chez les femmes enceintes âgées de plus de 35 ans et les femmes enceintes plus jeunes, en cas de risque de maladie génétique au moins égal à 1/380.
2. Analyses présymptomatiques/prédictives chez les parents au 1^{er} degré de patients atteints du syndrome héréditaire du cancer du sein ou des ovaires, de polyposis coli, du syndrome héréditaire du cancer colorectal héréditaire sans polypose (*HNPCC*) et de rétinoblastome.
3. Pour toute autre analyse génétique à but diagnostique ou thérapeutique figurant, jusqu'en 2010, sur une liste positive, appelée liste des analyses.

Une modification de la législation entrera en vigueur en 2011 et le point 3 sera remplacé par la «réglementation sur les maladies orphelines». L'obligation de prise en charge des coûts des analyses génétiques pour une maladie rare sera garantie, à condition que la prévalence relative de la maladie soit inférieure à 1/2000. L'introduction de la réglementation sur les maladies orphelines a été précédée d'un combat mené pendant des années par le corps médical, les responsables de laboratoires et les organisations de patients.

Il n'est pas rare que la prise en charge des coûts des analyses génétiques soit remise en question ou refusée par les caisses-maladie, bien qu'il s'agisse de prestations obligatoires selon l'OPAS. Leur justification est la suivante: le principe global de l'OPAS – une prestation doit être efficace, économique et appropriée – ne serait pas respecté, étant donné qu'un test génétique reste sans conséquence thérapeutique aussi longtemps que le défaut génétique lui-même ne peut être traité. Cette interprétation étroite des bases juridiques de la part des caisses-maladie se heurte à l'incompréhension du corps médical, car elle entraîne une discrimination des patients atteints de maladies génétiques rares.



Planning familial et génétique

La plupart des gens entendent parler pour la première fois d'analyses génétiques dans le cadre d'un suivi de grossesse. Il existe une association claire entre l'âge de la mère et le risque de développer une anomalie chromosomique numérique (non disjonction), en particulier après 35 ans. L'anomalie chromosomique viable la plus fréquente est la trisomie 21 associée cliniquement au syndrome de Down. Dans de nombreux pays, des analyses chromosomiques prénatales continuent d'être proposées aux femmes enceintes de plus de 35 ans. On peut aujourd'hui, grâce au test de dépistage du premier trimestre de la grossesse, calculer le risque de développer une anomalie chromosomique (trisomie 21 ou 18) chez toutes les femmes enceintes en mesurant par ex. la clarté nucale du fœtus par ultrason et des valeurs hormonales maternelles. Une analyse prénatale invasive n'est recommandée qu'en cas de risque accru (cf. chapitre 5).

L'âge du père, contrairement à la situation de la mère, ne joue aucun rôle évident dans l'apparition d'anomalies chromosomiques. Par contre, un effet de vieillissement est observable lors de maladies monogéniques rares telles que l'achondroplasie (petite taille), le syndrome de Marfan (une atteinte des tissus conjonctifs) ou le syndrome d'Apert (malformations du crâne et des quatre extrémités), dû à de nouvelles mutations dans les gamètes du père – les spermatogonies. Les spermatogonies d'un homme de 35 ans ont subi quelque 260 cycles cellulaires de plus que celles d'un homme de 28 ans. C'est pourquoi il existe un risque plus important de mutations dans le patrimoine héréditaire, lors de la réplication de l'ADN.

Le risque de récurrence de la maladie n'est généralement pas augmenté pour les frères et sœurs dans le cas d'une nouvelle mutation. Un mosaïcisme germinale reste cependant possible, si la mutation s'est produite chez un parent pendant le développement des gamètes et dans ce cas le risque de récurrence est accru. Cela peut être le cas dans la dystrophie musculaire de Duchenne ou l'ostéogénèse imparfaite. Dans cette situation, le risque de récurrence pour des parents sains est de l'ordre de quelques pour cent.

4.1 Désagréments dus à l'exposition aux rayonnements et aux médicaments ou aux infections (tératogénicité)

La question de savoir si une intervention médicale précoce – rayonnements ou un traitement médicamenteux – pourrait constituer un risque pour le fœtus peut également être l'occasion de consulter un médecin, dans le cadre d'un planning familial. Des études ont montré que la dose de radiation reçue lors d'un diagnostic radiologique habituel n'entraînait pas, au niveau des spermatozoïdes ou des ovules, de risque génétique accru pour la descendance. Des mesures préventives sont toutefois prises pour éviter les dommages liés aux doses cumulatives. On surestime souvent le risque de malformations chez l'enfant, causé par un examen radiographique réalisé durant la grossesse. Par contre, les infections provoquées par les virus de la rubéole ou par le cytomégalo virus, la prise de médicaments (par ex. des rétinoïdes à hautes doses servant à traiter l'acné ou certains antiépileptiques) ou encore une trop forte consommation d'alcool, sont nettement plus dangereuses pour l'enfant à venir. Les répercussions sur le développement de l'enfant dépendent avant tout de la dose et de l'âge gestationnel au moment de l'exposition et doivent être examinées de près, au cas par cas.

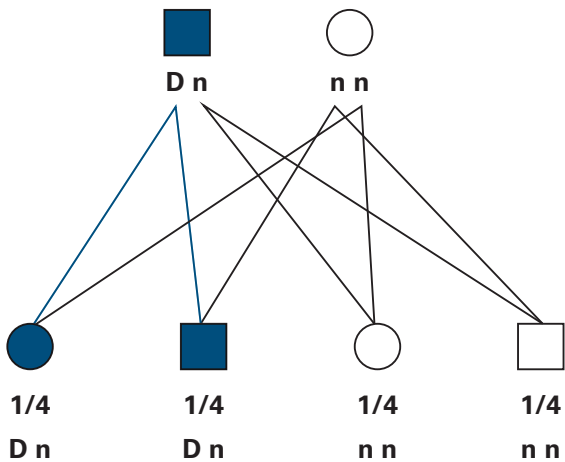
4.2 Les principaux modes de transmissions héréditaires et les risques de développer une maladie

Les caractères monogéniques se transmettent héréditairement selon les lois de Mendel (cf. graphique p.28). Alors qu'un caractère dominant transmis est déjà visible à l'état hétérozygote, un caractère récessif n'est perceptible que si la personne hérite de deux gènes mutés. Le risque, pour les descendants, d'hériter le gène muté du parent concerné est de 50% pour les maladies transmises sur le mode dominant; pour les maladies transmises sur le mode récessif, le risque, pour les descendants, d'hériter un gène muté de chacun des parents hétérozygotes est de 25%.

Le risque de développer une maladie n'est pas le même pour les garçons et les filles lorsque le gène muté est localisé sur le chromosome X.

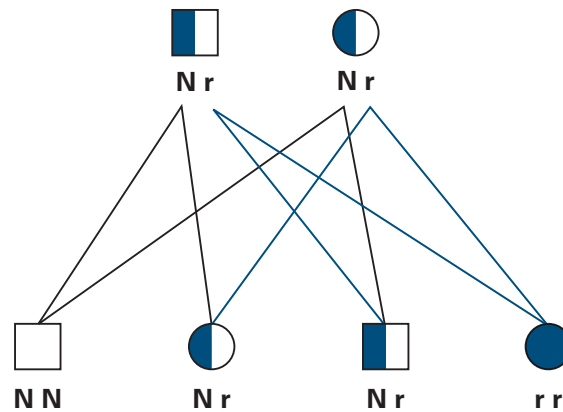
Transmission héréditaire dominante autosomique

Les malades sont porteurs d'une mutation pathogène dans le gène responsable de la maladie en question.



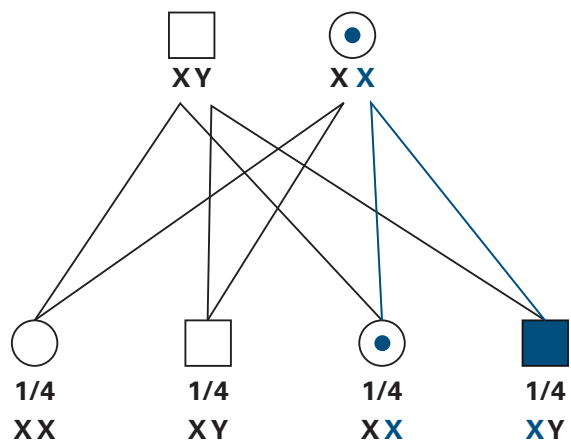
Transmission héréditaire récessive autosomique

Les deux parents sont «sains», mais chacun porteur d'une mutation dans une copie du même gène.



Transmission héréditaire récessive gonosomique liée à X

Le gène récessif défectueux se trouve sur un chromosome X.



Transmission héréditaire dominante gonosomique liée à X

Le gène dominant défectueux se trouve sur un chromosome X. Très peu de maladies suivent ce mode de transmission héréditaire. La maladie est souvent létale pour les porteurs masculins.

4.3 Mariages consanguins

Il n'est pas rare que des cousins se rendent chez un médecin en vue d'un mariage: ils désirent avoir des enfants, mais s'inquiètent du risque génétique lié à leur consanguinité. Hors d'Europe centrale, les mariages entre apparentés sont relativement fréquents et constituent même la forme de mariage préférée d'environ 20% de la population mondiale, confirmant ainsi que les risques génétiques ne sont pas aussi élevés que ce que l'on pense dans le monde occidental. Des études ont pourtant montré que les enfants d'un mariage consanguin courent davantage de risques génétiques que ceux issus d'un mariage non consanguin. Une consultation génétique permet de clarifier l'ampleur du risque au cas par cas.

Des risques génétiques élevés ne se rencontrent que chez des enfants nés de relations incestueuses entre père et fille ou entre frère et sœur (cf. tableau ci-dessous). Entre cousin et cousine au 1^{er} degré, le risque de handicap mental et physique est à peine le double de celui de la population générale.

Tableau Risques génétiques lors de mariages consanguins

Handicaps physiques et mentaux (y compris mortalité infantile) parmi les descendants de parents consanguins (le risque de base de la population générale est d'environ 3%).

Relation parentale	Risque
Parents aux 1 ^{er} et 2 ^e degrés (père-fille, frère-sœur)	50%
Parents au 3 ^e degré (oncle-nièce, demi-frères et demi-sœurs)	15%
Parents au 4 ^e degré (Cousin-Cousine)	6%

De nombreuses personnes qui viennent chercher conseil ignorent si le mariage consanguin est réellement autorisé en Suisse. Seul le mariage entre parents aux 1^{er} et 2^e degrés – par exemple entre frère et sœur ou entre parent et enfant – est interdit. Lorsque des cousins veulent se marier, il est important d'évaluer le risque génétique au moyen de quelques questions ciblées. Les parents consanguins sont-ils tous de taille normale? Ont-ils une audition et une vision normales? Ont-ils tous suivi une scolarité normale? Existe-t-il, dans la famille, des cas de maladies rares? Existe-il une origine commune avec les autres apparentés – à priori pas consanguins (par ex. la même commune d'origine)? Les personnes qui viennent chercher conseil sont-elles originaires d'une population dans laquelle une maladie héréditaire apparaît de façon particulièrement fréquente? Il est indiqué d'envoyer les personnes concernées en consultation de génétique médicale pour de plus amples investigations en cas de réponse positive à l'une de ces questions.

4.4 Origine ethnique

Pour les porteurs de certaines maladies récessives, le risque est accru en fonction de l'origine ethnique. La bêta-thalassémie, une anémie héréditaire, est par exemple très répandue parmi les populations de pays méditerranéens tels que Chypre ou la Sardaigne, tandis que la drépanocytose est fréquente chez les Africains. La consommation de lait est à l'origine de diarrhées et d'autres maux chez les Africains et les Asiatiques, alors que la persistance de lactase dans l'intestin grêle est typique chez les Européens du Nord-Ouest. La phénylcétonurie est plutôt fréquente en Turquie (1 cas sur 2500 nouveau-nés), mais très rare au Japon et en Finlande. Enfin, la maladie neurodégénérative de Tay-Sachs se manifeste plus fréquemment dans la population juive ashkénaze qu'ailleurs. Le risque d'apparition d'une maladie donnée transmise sur un mode autosomique récessif est par conséquent élevé pour les couples originaires d'une population où la prévalence de la maladie donnée est accrue. Une consultation génétique est recommandée dans ce cas.

4.5 Avortements spontanés à répétition et infertilité

Une consultation génétique est également indiquée lorsqu'un couple a vécu au moins trois fausses couches. En moyenne, une grossesse reconnue sur huit se termine par un avortement spontané. On suppose que des anomalies chromosomiques sont à l'origine de la moitié de ces cas, surtout lorsqu'elles se produisent pendant le premier trimestre. Il s'agit le plus souvent de trisomies (trois copies d'un chromosome donné), de la perte d'un chromosome sexuel (syndrome de Turner) ou de triploïdies (trois copies de l'ensemble du jeu chromosomique).

Même si de telles anomalies apparaissent généralement de manière nouvelle (de novo), le risque de récurrence peut être accru pour la prochaine grossesse. Pour près de 5% des couples ayant vécu au moins trois avortements spontanés successifs, on trouve une aberration chromosomique de structure équilibrée chez l'un des partenaires (cf. info p. 3–5). Une analyse chromosomique chez les deux parents peut clarifier la situation.

Près de 15% des couples sont infertiles. Plusieurs raisons, dont certaines génétiques, peuvent expliquer ces chiffres. Des anomalies chromosomiques ainsi que certaines mutations génétiques peuvent entraîner une diminution de la fertilité (syndrome de Klinefelter, mucoviscidose, dystrophie musculaire, atrophie musculaire spinale et bulbaire, syndrome de Kartagener, etc.). D'autres anomalies chromosomiques (microdélétions du chromosome Y et translocations) peuvent entraver exclusivement la fertilité chez un individu sain. Ces anomalies sont constatées un peu plus fréquemment parmi les hommes stériles qu'auprès de l'ensemble de la population. Plus de 95% des hommes atteints de mucoviscidose, ainsi qu'une grande partie des femmes, sont stériles. Certains variants dans le gène CFTR (responsable de la mucoviscidose) ne conduisent qu'à un défaut isolé du canal déférent sans autres symptômes de la maladie. Enfin, la perte d'un petit segment du chromosome Y est associée à une absence ou à une déficience importante au niveau de la spermatogenèse. Les connaissances dans le domaine de l'infertilité ont considérablement augmenté ces dernières années.

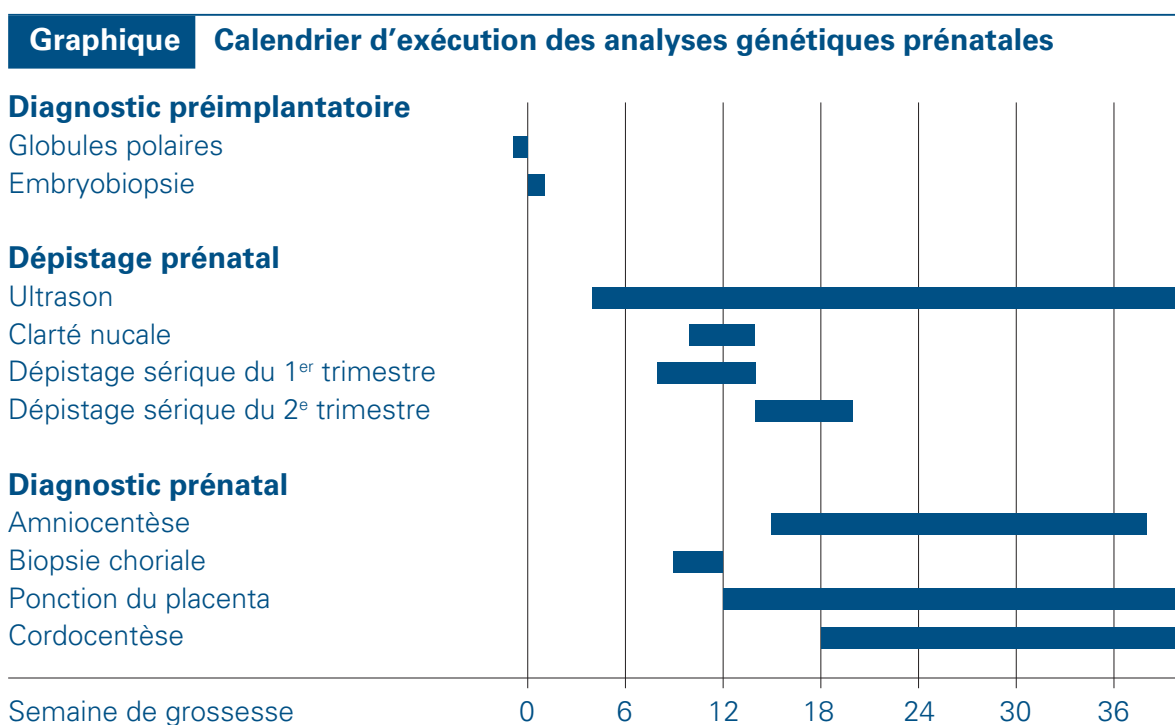


Dépistage et diagnostic prénataux

Au cours d'une grossesse, les futurs parents sont rapidement confrontés à la question du diagnostic prénatal. L'analyse échographique de routine, réalisée pour le suivi de la grossesse, peut déjà donner des indications sur un développement anormal du fœtus (cf. chapitre 5). Des analyses génétiques médicales peuvent également être effectuées durant la grossesse afin de confirmer ou d'exclure une maladie génétique grave chez l'embryon ou le fœtus. De telles analyses sont généralement réalisées en raison de l'âge maternel avancé ou d'un risque de maladie héréditaire dans la famille. Il est parfois possible de traiter la maladie héréditaire de l'enfant lorsque ce dernier est encore in utero.

Il est important de distinguer

- *l'analyse prénatale visant à évaluer un risque* (analyses de laboratoire fournissant des indications sur le risque d'anomalie génétique de l'embryon ou du fœtus; examens de l'embryon ou du fœtus par analyse ultrasonographique) et
- *l'analyse génétique prénatale* (analyses génétiques effectuées durant la grossesse pour déterminer les caractéristiques du patrimoine héréditaire de l'embryon ou du fœtus) (cf. graphique ci-dessous).



5.1 Analyse prénatale visant à évaluer un risque

Le dépistage prénatal comprend l'analyse ultrasonographique et les dépistages des premier et deuxième trimestres. De tels dépistages permettent d'obtenir, sans suspicion préalable, des indications concernant un possible handicap. L'analyse ultrasonographique est généralement réalisée une fois par trimestre et sert en premier lieu à surveiller le développement normal du fœtus. Elle donne également des indications sur les malformations: à titre d'exemple, la découverte d'une clarté nucale accrue peut représenter entre autres un risque de syndrome de Down. Grâce au dépistage du premier trimestre, effectué entre la 11^e et la 14^e semaine de grossesse, on précise ce risque en combinant l'âge de la mère, les résultats de l'échographie et les paramètres provenant d'analyses biochimiques réalisées à partir du sang maternel; ce calcul permet de déduire la probabilité d'une anomalie chromosomique. Ce test de dépistage – le meilleur à l'heure actuelle – devrait être appliqué pour toutes les grossesses, avec l'accord des parents. Le triple test (également appelé test AFP plus) constitue la base du dépistage du deuxième trimestre, effectué entre la 16^e et la 18^e semaine de grossesse. Lors de ce test, on mesure la présence d'une protéine (alpha foetoprotéine, AFP) éliminée par le fœtus et qui passe dans le sang maternel par le liquide amniotique. Un taux d'AFP élevé indique entre autres un risque accru de malformation du tube neural (spina bifida). Ce test ne devrait être envisagé pour évaluer le risque d'anomalies chromosomiques que lorsque le dépistage du premier trimestre n'a pas pu avoir lieu.

5.2 Analyses génétiques prénatales

On fait appel aux techniques invasives du diagnostic prénatal lorsqu'il s'agit de confirmer ou d'exclure une suspicion concrète de maladie héréditaire. Pour cela, des cellules fœtales sont prélevées en vue d'un examen chromosomique ou d'une analyse génétique moléculaire. Dans le cas de la choriocentèse, le tissu provient du placenta. Lors de l'amniocentèse (ou ponction de liquide amniotique), le médecin prélève au moyen d'une aiguille, introduite par la paroi abdominale, un peu de liquide amniotique dans lequel nagent les cellules du fœtus. Dans le cas d'une cordocentèse, le sang du fœtus est prélevé au niveau du cordon ombilical. Toutes ces techniques sont associées à un risque de fausse-couche (0,5 à 1% des interventions), il s'agit donc de mettre en balance le risque lié à l'intervention et la probabilité de diagnostiquer une maladie grave.

5.3 Diagnostic préimplantatoire

Lors du diagnostic préimplantatoire, une à deux cellules sont prélevées sur l'embryon au stade huit cellules, après la fécondation in vitro (FIV). Leur patrimoine héréditaire est analysé en vue de déceler la présence de certaines anomalies chromosomiques ou modifications génétiques. L'embryon n'est transféré dans l'utérus de la mère que si aucune des mutations recherchées n'a pu être détectée. En Suisse, le diagnostic préimplantatoire reste interdit par la loi, contrairement à d'autres pays européens comme la Grande-Bretagne, la France ou la Belgique. Des tentatives visent cependant à autoriser le DPI dans le cadre d'une révision de loi. Dans le cas de l'analyse du globule polaire – qui n'est aujourd'hui pas régi par la loi –, les examens ne portent pas sur l'embryon, mais sur ce qu'on nomme les globules polaires, produits au cours de la maturation de l'ovule puis fixés sur sa membrane. Le premier globule polaire, formé lors de la première division de la méiose, contient le matériel génétique complémentaire de l'ovule non fécondé et est sans importance pour la fonction de l'ovule. L'analyse du globule polaire ne livre que des informations indirectes. Si l'observation confirme la présence d'une mutation suspectée dans le premier globule polaire, la mutation n'existe pas dans l'ovule et celui-ci pourra être utilisé par la suite pour la fécondation in vitro (FIV). En Suisse, on ne dispose toutefois que de peu d'expérience jusqu'ici, en ce qui concerne l'analyse du globule polaire. Par ailleurs, elle ne peut être appliquée que pour démontrer ou exclure la présence d'une mutation maternelle; cette méthode ne tient pas compte du génome paternel.

Info Thérapie prénatale

Si les circonstances s'y prêtent, une maladie diagnostiquée peut déjà être traitée in utero, par exemple au moyen d'une intervention chirurgicale ou d'un traitement médicamenteux. Le syndrome adrénogénital par exemple est une maladie du métabolisme due à un défaut génétique, transmis selon un mode récessif autosomique. Elle entraîne une formation accrue d'hormones masculines et une masculinisation des organes génitaux chez le fœtus féminin. Les organes génitaux se développeront par contre normalement si la femme enceinte reçoit des glucocorticoïdes à partir de la 5^e semaine de grossesse.

Les maladies génétiques chez les enfants et les adolescents

Une grossesse arrivée à son terme dans de bonnes conditions et la naissance d'un enfant ne signifient pas pour autant que les analyses génétiques deviennent superflues. De nombreuses maladies héréditaires ne se manifestent qu'à partir de l'enfance ou au cours de l'adolescence. Réalisés à temps, certains examens médicaux peuvent empêcher le développement de telles maladies ou au moins en retarder l'évolution et prendre en charge les conséquences de manière précoce. Bien souvent, il ne s'agit pas ici d'analyses génétiques stricto sensu, mais d'exams permettant de tirer des conclusions sur une prédisposition à la maladie.

Chez un enfant, la mise en évidence précise d'une prédisposition peut constituer une base importante pour le planning familial. Un diagnostic prénatal empêchera éventuellement au destin de se répéter lors d'une grossesse future.

6.1 Troubles du métabolisme et endocrinopathies

En Suisse, les dépistages préventifs sont effectués depuis 1965 sur pratiquement tous les nouveau-nés. Pour cela, la sage-femme prélève quelques gouttes de sang au niveau du talon du nourrisson, quelques jours après sa naissance. À l'origine, le test dit de Guthrie était utilisé pour surveiller la présence d'une phénylcétonurie, un trouble du métabolisme qui provoque un handicap mental sévère, un retard du développement physique et des convulsions lorsqu'il n'est pas traité. Une alimentation de l'enfant pauvre en phénylalanine évite ces séquelles. À l'heure actuelle, le dépistage néonatal permet également de détecter l'hypothyroïdie (un dysfonctionnement de la glande thyroïde) ainsi que d'autres troubles du métabolisme (par ex. la galactosémie). Ces maladies ont un point commun: un régime ou un traitement médicamenteux permettrait d'éviter ou de retarder leurs séquelles.

6.2 Dysplasie innée de la hanche

La dysplasie de la hanche décrit un ensemble de déformations et de malpositions congénitales de la hanche chez le nouveau-né, causées entre autres par des facteurs génétiques. Elles surviennent beaucoup plus souvent (12x) chez les filles que chez les garçons et entraînent, lorsqu'elles ne sont pas traitées, la coxarthrose, une usure prématurée de l'articulation. Un diagnostic précoce est déterminant pour le succès thérapeutique au moyen de compresses larges, de culottes d'abduction ou d'une opération. L'asymétrie du pli fessier ou le signe d'Ortolani peuvent permettre de poser le diagnostic présumé au niveau clinique. L'ultrason des hanches, lorsqu'il est effectué pendant les premières semaines de vie, est toutefois considéré comme l'examen diagnostique de choix.

6.3 Hypoacousie

En Suisse, un enfant qui naît sur 1000 est atteint de surdité congénitale ou d'hypoacousie infantile. Plus de 60% des cas d'hypoacousie présents avant l'acquisition du langage sont d'origine génétique. Les conséquences négatives sur le développement du langage et de la personnalité ne sont évitables que si les enfants reçoivent des appareils auditifs et une instruction adéquate de manière précoce. Le diagnostic d'une hypoacousie congénitale à l'âge de deux ans et demi, suite à des difficultés d'élocution, fait perdre beaucoup de temps dans la prise en charge. Des efforts sont donc entrepris dans le monde entier pour mettre en œuvre un test auditif de routine dans toutes les maternités: en Suisse, le dépistage néonatal auditif est également pratiqué de façon routinière au moyen d'un appareil de mesure spécial qui permet un test auditif (sans contact), deux à quatre jours après la naissance.

6.4 Troubles de la vision

Le diagnostic et la thérapie précoces sont également très importants en ce qui concerne les troubles de la vision. Les amétropies et les maladies de l'œil peuvent être relativement bien traitées pendant les deux premières années de la vie. Le développement de l'acuité visuelle des enfants risque d'être anormal lorsqu'aucun traitement n'est entrepris. En cas de parents souffrant d'un trouble visuel bilatéral, il existe un risque d'environ 20% de trouble de la vision chez l'enfant. La probabilité, pour l'enfant, d'être également touché, passe à 50% si les deux parents souffrent de troubles de la vision.

Presque 8% des garçons ne perçoivent pas correctement les couleurs. Ils ne distinguent pas ou pas complètement le vert du/et le rouge. Le seul gène du récepteur rouge et les gènes (entre un à trois) des récepteurs verts sont situés sur le bras long du chromosome X.

Un examen ophtalmologique est indiqué immédiatement après la naissance si l'on observe une opacité de la cornée, des pupilles grises ou blanches, des paupières tombantes, le nystagmus (mouvement d'oscillation involontaire et saccadé du globe oculaire) ou une photophobie chez l'enfant. Les enfants âgés de six à douze mois atteints de strabisme ou d'inflammations chroniques de l'œil, ou dont les membres de la famille souffrent de maladies génétiques des yeux, devraient consulter un médecin.

6.5 Troubles de la croissance et du développement

Si le déroulement de la croissance et du développement fait également partie du suivi des enfants et des adolescents, il n'est souvent pas simple de délimiter ce qui fait partie de la norme. La fourchette de la croissance et du développement normaux étant très large, elle peut varier considérablement, même au sein d'une famille. Il faut donc investiguer les situations divergeant de manière considérable de la norme. Parmi les causes possibles, on trouve des maladies chroniques telles que l'asthme ou le rhumatisme, des maladies inflammatoires intestinales, des maladies rénales et des maladies génétiques, en plus des troubles souvent traitables du système hormonal. Les aberrations chromosomiques représentent la cause génétique la plus fréquente de retard du développement physique et mental et s'accompagnent souvent d'anomalies physiques associées. La gravité de la symptomatologie dépend du chromosome concerné, une analyse chromosomique permet une caractérisation précise. Ces dernières années, l'analyse chromosomique à haute résolution a contribué à clarifier, chez de nombreux patients, les origines des troubles du développement, de syndromes malformatifs et de troubles autistiques, et contribué dans certains cas à un traitement ciblé.

Outre les anomalies chromosomiques, de nombreuses maladies héréditaires monogéniques sont responsables de troubles du développement. Une suspicion clinique précise est nécessaire pour pouvoir – au moyen d'une analyse de laboratoire – confirmer le diagnostic génétique. A l'heure actuelle, malheureusement, la cause précise du retard de développement et de croissance reste encore inconnue chez près de la moitié des patients.

Info Prudence avec les analyses génétiques réalisées chez les enfants

Dans les exemples cités, les enfants ou les adolescents concernés tirent de toute évidence un bénéfice de l'analyse génétique, car l'affection existante peut être détectée et traitée à temps. La situation est différente quand il s'agit d'un diagnostic préventif, réalisé à partir de tests génétiques moléculaires. La question se pose ici de savoir dans quelles circonstances de tels tests devraient être effectués chez les enfants et les adolescents. Un consensus international, également prévu dans la LAGH (art. 10), précise que les enfants ne doivent pas être soumis à des tests prédictifs pour des maladies ne se déclarant qu'à l'âge adulte. Cela vaut tout particulièrement lorsqu'il n'existe aucune possibilité efficace de traitement ou de prévention, comme dans le cas de la maladie de Huntington, des formes familiales du cancer du sein ou de la maladie d'Alzheimer. Dans une telle situation, l'enfant doit garder son insouciance et pouvoir décider lui-même, à l'âge adulte, s'il souhaite réaliser un tel test. Cela s'applique également aux maladies qui se transmettent sur le mode récessif autosomique ou récessif lié à l'X et qui pourraient affecter non pas le porteur et la conductrice, mais uniquement leur descendance. Dans ce cas, un test de porteur réalisé prématurément pendant l'enfance viendrait transgresser l'autonomie et la capacité de décision du futur adulte. Il n'appartient pas aux parents d'influencer le choix d'un partenaire et le planning familial de leurs enfants, en se basant sur la connaissance de facteurs génétiques.



Les maladies génétiques chez les adultes

Le médecin est confronté à un large éventail de maladies héréditaires qui ne se déclarent qu'à l'âge adulte et qui ont souvent une histoire au sein de la famille du patient. Parmi elles, on compte, outre la maladie de Huntington, plusieurs formes familiales de la maladie d'Alzheimer, des maladies rhumatismales, du cancer du sein et le cancer colorectal héréditaire sans polypose (*HNPCC = hereditary non-polyposis colorectal cancer*). La polypose adénomateuse familiale (PAF), les arythmies cardiaques d'origine génétique et la maladie rénale polykystique fournissent d'autres exemples.

Toutes ces maladies apparaissent suite à des mutations survenues sur des gènes particuliers. De telles mutations peuvent être diagnostiquées au moyen de tests génétiques moléculaires. On parle alors de diagnostic génétique présymptomatique, préclinique ou également prédictif, lorsque ce diagnostic génétique est effectué chez un porteur sain avant que la maladie ne se déclare. Ces analyses anticipatives ont pour objectif d'améliorer la qualité et l'espérance de vie des personnes concernées grâce à des mesures médicales. Il est d'autre part nécessaire de permettre à ces personnes d'adapter leur choix de vie et leur planning familial en conséquence.

La prescription de tests génétiques présymptomatiques doit satisfaire à des critères stricts. Ils ne peuvent être effectués que s'ils prouvent de manière fiable une prédisposition à la maladie et que celle-ci est bien responsable de l'apparition de la maladie. Les conséquences cliniques de la prédisposition devraient être prévisibles et des mesures médicales appropriées doivent pouvoir découler d'un test positif. Plusieurs entretiens de conseil génétique devraient avoir eu lieu avant le test génétique présymptomatique; les personnes qui viennent chercher conseil disposeraient ainsi d'informations suffisantes et du temps nécessaire pour prendre la décision qui leur semble juste: pour ou contre le test génétique?

7.1 La maladie de Huntington

La chorée de Huntington, également appelée danse de Saint-Guy, est une maladie neurodégénérative progressive et inexorable, transmise sur un mode dominant autosomique et décrite en 1872 par George Huntington. Elle concerne environ une personne sur 10 000 et se déclare souvent entre 40 et 60 ans. La mutation à l'origine de cette maladie, située sur le gène dit huntingtine, fut découverte en 1993. Un triplet CAG – qui code pour l'acide aminé glutamine – est répété jusqu'à

250 fois au lieu de 35. La protéine huntingtine ainsi formée contient un très long segment de glutamine. Les personnes atteintes finissent par perdre toutes leurs capacités motrices et intellectuelles et il s'en suit de profondes modifications de la personnalité telles que l'agressivité, l'autisme, la dépression ou la démence.

L'expansion du triplet CAG peut être décelée au niveau génétique moléculaire, bien avant les premiers symptômes. Le test génétique ne permet toutefois de se prononcer que de façon limitée sur le moment de l'apparition et le déroulement de la maladie. Elle est encore incurable et les médicaments disponibles ne permettent au mieux que d'atténuer ses symptômes. Les conditions de vie durant la première phase de la maladie peuvent tout de même être améliorées, augmentant ainsi la qualité de vie. La prise en charge des membres de la famille et en particulier de la conjointe ou du conjoint est primordiale.

En fin de compte, chaque personne dont la famille est touchée par un cas de maladie de Huntington doit pouvoir se décider de manière individuelle pour ou contre un test génétique. Est-ce plus facile de vivre dans l'incertitude de développer la maladie? Ou avec le fait de savoir qu'on est porteur de la mutation et que l'on va développer les symptômes un jour. Une information et un conseil génétique prodigués avec empathie par le médecin généticien sont d'autant plus importants dans ce cas. L'expérience montre que près de la moitié des apparentés touchés par la maladie de Huntington souhaitent effectuer une analyse de leur patrimoine héréditaire, dans le cadre d'une consultation génétique.

7.2 Maladies tumorales

La situation de départ est différente dans le cas d'un test génétique qui a pour objectif de déceler des cancers héréditaires précis: une surveillance systématique est alors recommandée et permet souvent d'empêcher la maladie de se développer jusqu'à un stade incurable. Si le cancer héréditaire du côlon et le cancer héréditaire du sein ne constituent qu'environ 5% de ces deux formes de cancers, ces deux maladies transmises selon le mode autosomique dominant sont néanmoins parmi les maladies héréditaires les plus fréquentes.

Les syndromes de prédisposition génétique au cancer se présentent par plusieurs apparentés diagnostiqués – souvent de façon particulièrement précoce et répétée – avec la même tumeur ou une tumeur associée. Des mutations dans plusieurs gènes responsables de la stabilité («intégrité») de notre patrimoine héréditaire et appartenant au système de réparation des mésappariements (ou mismatch repair) sont à l'origine de la prédisposition au cancer colorectal héréditaire sans polyposé (HNPCC) ou syndrome de Lynch. Le test génétique n'est indiqué qu'après la puberté pour les cas de HNPCC. Pour les porteurs d'une mutation pathogène, une coloscopie est recommandée tous les ans ou tous les deux ans, dès l'âge de

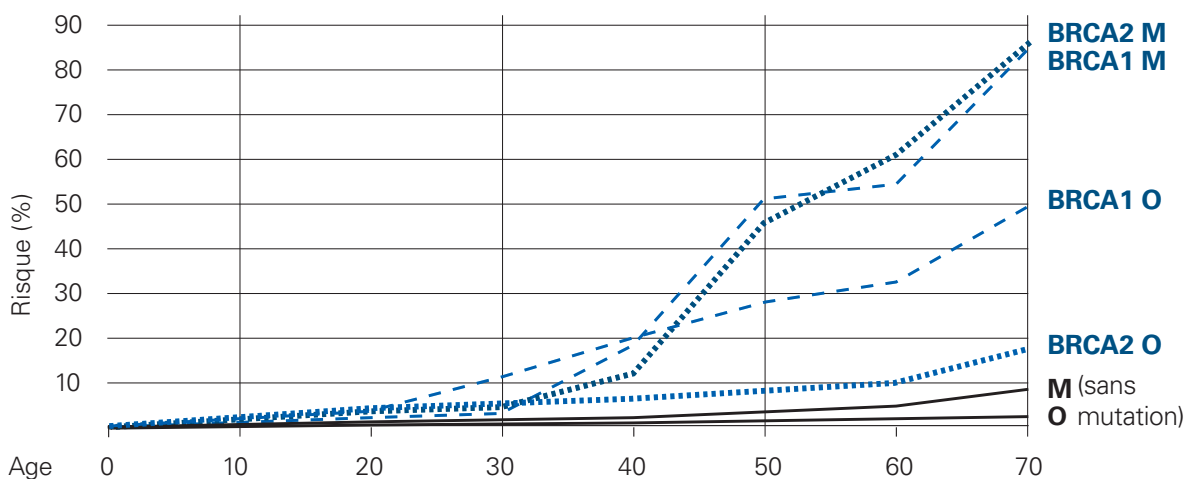
20 à 25 ans. L'utérus, les ovaires ainsi que les voies biliaires et urinaires doivent être surveillés, car ils sont également menacés.

Un test génétique est cependant approprié dès l'âge de 10 ans en cas de polypose adénomateuse familiale (PAF). Dans ce cas, la formation de nombreux polypes bénins dans le côlon et le rectum précède la véritable maladie carcinomateuse. Les apparentés qui n'ont pas hérité de la prédisposition génétique ne courent pas de risque accru par rapport à la population générale de développer un cancer. Ces derniers n'ont donc pas besoin de surveillance spécifique. Par contre chez les porteurs de la prédisposition, la question d'une intervention chirurgicale – l'ablation préventive du côlon – doit être abordée de façon précoce.

Des mutations sur plusieurs gènes sont à l'origine de prédispositions au cancer du sein. Les principales sont les mutations des gènes BRCA1 et BRCA2 qui prédisposent également au cancer des ovaires (voir graphique ci-dessous). Les hommes porteurs d'une mutation BRCA1 courent un risque environ trois fois plus élevé d'être atteints du cancer de la prostate. Les personnes porteuses d'une mutation BRCA2 sont également plus fréquemment atteintes de carcinomes de la prostate, d'un grand nombre d'autres tumeurs – du pancréas, du larynx, du tube digestif et du système sanguin – ou encore de mélanomes. Chez les hommes, les mutations BRCA2 sont associées à un risque de cancer du sein s'élevant à environ 6%.

En cas de test génétique positif, des mesures de dépistage précoces – telles qu'un autocontrôle régulier des seins par palpation ou le recours à l'imagerie médicale (mammographie, IRM) – permettent une détection rapide des cancers améliorant ainsi les chances de guérison. L'ablation chirurgicale préventive des glandes mammaires ainsi que des ovaires, avant l'apparition du cancer, est la mesure la plus radicale.

Graphique Risque d'un carcinome mammaire (M) et d'un carcinome ovarien (O)



Comparaison entre des porteuses d'une mutation BRCA1/2 et la population générale (en noir)

7.3 Troubles du rythme cardiaque

On fait de plus en plus souvent appel aux analyses génétiques prédictives pour dépister les troubles du rythme cardiaque chez les adultes. Par exemple: le syndrome dit du QT long est une maladie cardiaque, héréditaire dans la plupart des cas et caractérisée par des pertes de connaissance passagères, pouvant, dans de rares cas, conduire à des convulsions et à une mort subite par arrêt cardiaque. Les analyses génétiques moléculaires permettent de confirmer le diagnostic clinique chez le patient, mais fournissent également aux apparentés asymptomatiques la possibilité d'un test génétique prédictif afin de déterminer s'ils doivent bénéficier d'un suivi cardiologique et de mesures préventives.

7.4 Maladies multifactorielles

La distinction entre maladies monogéniques et multifactorielles (génétiques complexes) est arbitraire. Des facteurs génétiques supplémentaires (gènes modificateurs) et des influences de l'environnement jouent un rôle même lors de la manifestation de maladies monogéniques classiques à la pénétrance élevée. Toutefois, pour une évaluation génétique du risque, la distinction entre les gènes «majeurs» de susceptibilité et les variants génétiques qui contribuent à une faible augmentation du risque (de 2 à 5 fois) est importante. Ces derniers sont identifiés de manière croissante dans le cas de maladies multifactorielles; ils sont également proposés pour le diagnostic différentiel et le diagnostic prédictif. En y regardant de plus près, il ne s'agit, la plupart du temps, même pas de variantes décelées dans des gènes, mais uniquement de SNPs (polymorphismes nucléotidiques) appelés «Snips» (cf. info et graphique p. 12), que l'on relie à une maladie particulière, dans le cadre d'études d'association. Le plus souvent, on ne comprend pas encore les mécanismes biologiques unissant un grand nombre de ces SNPs à la véritable cause de la maladie. De plus, les résultats intelligibles provenant d'études d'association ne fournissent que des éléments concernant un groupe entier de patients et peu de choses sur les sujets pris isolément. Les SNPs n'augmentent que faiblement le risque de développer une maladie, généralement moins d'une fois et demie. En outre, il serait précipité de se contenter d'additionner l'influence de plusieurs SNPs de ce type trouvés chez une personne. Ce qu'on nomme le «genomic profiling» reste pour le moment controversé en raison de la valeur diagnostique incertaine de ces résultats censés contribuer à la pathogenèse de maladies multifactorielles.

En règle générale, les risques engendrés par les facteurs génétiques sont indiqués comme risques relatifs (RR), ce qui peut suggérer, chez le médecin et le patient, une représentation du risque supérieure à ce qu'il est vraiment. Une variante du gène NOD2, à l'état homozygote ou en cas d'hétérozygotie composite, présente

ainsi pour son porteur un risque 40 fois supérieur d'être atteint de la maladie de Crohn, en comparaison avec une personne qui ne présente pas cette variante. Le risque de développer une maladie jusqu'à la fin de sa vie n'est toutefois que d'environ 4 et 3% respectivement.

L'apolipoprotéine E4 constitue un facteur de risque pour l'apparition de la maladie d'Alzheimer. L'analyse présymptomatique de l'APO E4 n'est toutefois pas recommandée, car sa présence ne signifie de loin pas que la maladie se déclarera un jour. Au niveau du diagnostic différentiel, la typisation APO E4 peut cependant être utile chez les patients atteints de démence.

7.5 Maladies psychiques

Les maladies psychiques classiques et fréquentes telles que la dépression, la schizophrénie, l'autisme ou les troubles de l'anxiété n'ont pas de corollaire neurobiologique ou neuropathologique clairement détectable permettant des analyses complémentaires. Par ailleurs, on connaît l'importance de l'héritabilité des maladies psychiques, qui est d'environ 80% pour la schizophrénie et de 30 à 40% pour les dépressions et les troubles de l'anxiété. C'est pourquoi la génétique humaine revêt une très grande importance dans la recherche portant sur les causes des maladies psychiatriques, comme l'ont montré de manière impressionnante les plus récents succès obtenus lors de l'identification fiable de caractères héréditaires liés à la prédisposition précise à une maladie (gènes dits de susceptibilité). Les récents acquis technologiques en matière de séquençage à haut débit et d'études d'association en haute résolution, pourtant sur l'ensemble du génome, ont encore accru l'importance de la génétique humaine dans le domaine de la psychiatrie. De manière générale, on peut retenir les points suivants en ce qui concerne la psychiatrie moléculaire:

- L'analyse génétique de phénotypes psychiatriques complexes constitue un instrument remarquable pour la compréhension du contexte biologique propre aux maladies psychiatriques.
- Ces dernières années, le recours fréquent à des plateformes génomiques à haute résolution – permettant l'analyse de millions de zones polymorphes (SNPs) sur de grands échantillons – a entraîné une augmentation des connaissances concernant les gènes déterminants au niveau neuro-psychiatrique. À l'heure actuelle, ces études d'association du génome GWAS constituent la méthode la plus importante d'exploration des bases moléculaires dans le cadre des maladies neuro-psychiatriques.
- Une part non négligeable d'héritabilité des phénotypes psychiatriques reste inexpliquée («missing heritability»), malgré les succès les plus récents en matière d'identification fiable des gènes associés au phénotype et des gènes de susceptibilité. On suppose que la mise au point statistique de bat-

teries de gènes – au lieu de l'identification de polymorphismes génétiques isolés – contribuera à la clarification de cette portion manquante de l'héritabilité.

- L'information génétique, obtenue à partir de grands échantillons, bien caractérisés, et au moyen d'études d'association GWAS et de batteries de gènes, débouchera sur une meilleure description des caractéristiques polygéniques neuro-psychiatriques. Cela se reflètera en fin de compte dans les nouveaux systèmes de classification diagnostiques qui ont d'ores et déjà commencé à enregistrer l'information biologique et génétique parmi les critères correspondants.
- Il est parfaitement possible de combiner l'information génétique et les autres sources d'informations, en particulier dans la psychiatrie orientée vers la biologie. Dans ce contexte, l'importance de l'imagerie cérébrale structurelle et fonctionnelle doit être soulignée. La combinaison de la génétique et de l'imagerie («imaging genetics») ne permet pas seulement de décrire les effets d'un défaut génétique sur le phénotype; elle permet une localisation anatomique et fonctionnelle.

Les succès récents de la génétique humaine ne doivent pas masquer le fait qu'il est question de maladies multifactorielles.

Épigénétique

Le séquençage du génome humain a été mené à son terme et a facilité notre compréhension des mécanismes de développement et des maladies chez l'homme. Des milliers de gènes inconnus jusqu'ici ont été identifiés dans le cadre de ce projet, tandis que la base de données OMIM (*Online Mendelian Inheritance in Man*) recense plus de 12 000 gènes associés à des maladies. Il apparaît toutefois de plus en plus clairement que la séquence d'ADN primaire ne représente qu'un aspect du code génétique et qu'il existe, outre le génotype, un niveau de complexité supplémentaire où le patrimoine héréditaire se trouve modifié par les mécanismes épigénétiques. Le terme «épigénétique» est employé pour décrire des modifications chimiques réversibles du brin d'ADN et des protéines associées, c.-à-d. des processus ne concernant pas la séquence d'ADN primaire. Les modifications épigénétiques consistent avant tout en la méthylation de l'ADN et en un large éventail de modifications des protéines histones autour desquelles l'ADN est enroulé. Au sens large, il faut également considérer ce qu'on nomme «l'extinction de gène», associée à l'ARN, comme un mécanisme épigénétique. Le phénotype est donc le produit du génotype (séquence primaire d'ADN) et de l'épigénotype (somme des modifications épigénétiques). Ce dernier présente une plasticité supérieure par rapport au génotype et permet de contrôler l'expression des gènes et d'autres processus cellulaires, comme par ex. la réparation de l'ADN, la recombinaison, la ségrégation des chromosomes, etc. Lors de la division cellulaire, les modifications épigénétiques du brin d'ADN et des protéines histones peuvent être partiellement transmises de la cellule parentale à la cellule fille, constituant la base de ce qu'on nomme la «transmission héréditaire épigénétique».

8.1 Processus épigénétiques

Méthylation de l'ADN: Dans les cellules de mammifères, la méthylation de l'ADN se produit en premier lieu au niveau des cytosines de la séquence dinucléotide CpG. Elle régule les processus de base et joue surtout un rôle important au moment de l'inhibition (silencing) de la transcription. Les groupes méthyl apposés pendant le développement embryonnaire suivent un modèle préprogrammé, caractérisé par une phase de déméthylation dans l'embryon préimplantatoire, auquel succède une méthylation de novo de l'ensemble du génome, une fois l'implantation réalisée. La méthylation de l'ADN est considérée comme un mécanisme à ce point important qu'elle est qualifiée de «5^e base», après les nucléotides (adénine, guanine, cytosine et thymine).

Modification des histones: Dans le noyau cellulaire, l'ADN est enroulé autour des protéines histones basiques; ensemble, elles forment les nucléosomes. Les histones se composent d'un octamère de quatre protéines histones différentes et sont modifiées par des réactions chimiques multiples. Cette transformation des histones régule des processus cellulaires, soit en transformant l'accessibilité de l'ADN (modification de la configuration de l'ADN), soit en recrutant des protéines spécifiques qui contrôlent la transcription.

Empreinte génomique: La grande majorité des gènes autosomiques présents chez l'homme est lue de manière biallélique, c.-à-d. aussi bien de l'allèle paternel que de l'allèle maternel. On trouve également de nombreux exemples bien documentés de gènes transcrits soit de l'allèle paternel, soit de l'allèle maternel, mais pas des deux. Ce processus, également qualifié d'empreinte génomique (empreinte parentale), contient une modification des gènes qui dépend de l'origine – paternelle ou maternelle – de l'allèle. La méthylation de l'ADN joue ici aussi un rôle important, car les groupes méthyl sont apposés de manière spécifique aux allèles sur les gènes soumis à empreinte. À l'heure actuelle, on connaît environ 80 loci génétiques soumis à empreinte chez l'homme.

Situation topologique des segments chromosomiques dans le noyau cellulaire: La représentation tridimensionnelle des chromosomes et des segments de chromosomes dans le noyau cellulaire indique que leur disposition a une signification fonctionnelle, relative à la régulation et à l'expression du gène.

8.2 Le rôle de l'épigénétique en génétique médicale

Les épimutations constituent la cause de syndromes génétiques rares, comme par ex. le syndrome de Prader-Willi, le syndrome d'Angelman, le syndrome de Beckwith-Wiedemann et le syndrome de Silver-Russel. Mais les défauts d'empreinte jouent également un rôle important lors de la carcinogenèse: la déméthylation peut par ex. entraîner l'activation d'oncogènes, tandis qu'une méthylation peut donner lieu à une désactivation des gènes suppresseurs de tumeurs.

L'épigénome est important pour l'interaction génome-environnement, car les modifications épigénétiques peuvent également être influencées par des facteurs écologiques (alimentation, exposition aux radiations ou à d'autres influences du milieu). On part donc du postulat que de nombreuses maladies propres à notre société (diabète, hypertension artérielle, cancer) sont déclenchées ou influencées par des transformations d'ordre épigénétique. L'épigénétique représente probablement une perspective prometteuse de thérapie médicamenteuse pour de nombreuses maladies, car la modification chimique de l'ADN et des histones ainsi que l'expression des molécules d'ARN (qui interfèrent avec des séquences d'ADN) peuvent théoriquement être influencées par des interventions pharmacologiques.

Génétique et médecine personnalisée

Les cancers sont aussi divers que les personnes qui en sont atteintes. Les analyses génétiques permettent aujourd'hui la reconnaissance des caractéristiques individuelles du cancer, constituant la base du développement de nouveaux médicaments anticancéreux et de méthodes de traitement. L'oncologie personnalisée a pour objectif un traitement contre le cancer, à la fois peu éprouvant et d'une efficacité optimale pour chaque patient.

Par pharmacogénétique, on entend le domaine particulier de la pharmacologie qui s'intéresse aux causes génétiques des différentes réactions à l'administration de médicaments entre patients.

9.1 Oncogénétique

Dès 1902, le biologiste allemand Theodor Heinrich Boveri (1862–1915) était parti du postulat que la transformation d'une cellule normale en une cellule dégénérée (maligne) était due à des anomalies chromosomiques. Mais ce n'est qu'en 1960 que les progrès réalisés en matière de techniques d'analyse cytogénétiques permirent à Peter Nowell de mettre en évidence le chromosome dit de Philadelphie, comme étant l'aberration chromosomique acquise typique pour la leucémie myéloïde chronique (LMC). Cette aberration est due à une translocation réciproque des chromosomes no 9 et no 22. Il en résulte un gène chimérique inédit, composé de parties du gène BCR et de l'oncogène ABL. Son produit, une protéine de fusion, est une tyrosine kinase activée, aux répercussions cancérigènes dans les cellules hématopoïétiques.

À l'heure actuelle, les analyses cytogénétiques font partie du standard diagnostique en cas de leucémie ou de lymphome. La mise en évidence d'une délétion (perte de matériel chromosomique) au niveau du bras long du chromosome no 13, dans le cas de la leucémie lymphatique chronique (LLC), est en corrélation avec une évolution de la maladie stable sur une longue période; en revanche, une délétion dans le bras court du chromosome no 17, pour la même maladie, permet de pronostiquer une détérioration rapide de l'état de santé. Les résultats de l'analyse chromosomique ont par conséquent des répercussions immédiates sur la procédure thérapeutique. Les tumeurs solides contiennent également des aberrations chromosomiques typiques. On trouve ainsi une translocation caractéristique entre les chromosomes no 11 et no 22 dans plus de 90% des cas de sarcome d'Ewing (une tumeur des os). Le regroupement des bases de données rela-

tives à la cytogénétique tumorale permet d'obtenir un aperçu actuel de ce qui se produit sur le plan chromosomique lors du processus de dégénérescence (www.ncbi.nlm.nih.gov/cancerchromosomes).

L'un des principaux objectifs de l'oncologie moderne est la mise en évidence d'aberrations génétiques importantes dans les cellules tumorales, non seulement au niveau cytogénétique, mais également et toujours davantage sur le plan de la génétique nucléaire. L'objectif est d'utiliser les connaissances ainsi acquises pour le diagnostic et en particulier pour un traitement individuel des patients atteints d'une tumeur («médecine personnalisée»).

Les «mutations oncogéniques» favorisent la multiplication incontrôlée des cellules, tandis que les mutations de gènes «passengers» n'entraînent pas de «gènes du cancer». Le processus de dégénérescence avance en permanence, expliquant pourquoi divers clones de cellules – avec différentes modifications génétiques – peuvent apparaître au sein du même échantillon de tissu tumoral. En outre, l'analyse génétique est rendue plus difficile par la présence constante, dans l'échantillon, de cellules normales de tissus de soutien ou de vaisseaux sanguins, en plus des cellules dégénérées. La technique de *tissue microarray (TMA)* – ou «puce à tissu» – permet l'analyse génétique de petites zones définies d'une tumeur.

À l'heure actuelle, les technologies génétiques modernes permettent de générer une grande quantité de données concernant les maladies tumorales. L'un des défis majeurs de notre époque consiste donc à les valider et à sélectionner, à l'aide des procédés de la bioinformatique moderne, ceux qui sont importants au niveau clinique pour les convertir en informations génétiques compréhensibles et utiles aux patients et au corps médical.

L'importance clinique de nombreuses mutations génétiques dans les cellules tumorales est d'ores et déjà bien documentée (voir: *The Cancer Genome Project: www.sanger.ac.uk/genetics/CGP/Census*). En font partie les fréquentes mutations faux-sens du gène TP53, rencontrées dans de nombreuses tumeurs malignes, ou d'autres mutations rares telles que l'amplification du gène HER2/neu dans le cancer du sein. La mise en évidence d'une expression accrue du gène HER2/neu dans les cellules de cancer du sein a des conséquences thérapeutiques immédiates. Le risque de voir une tumeur réapparaître est divisé par deux chez les femmes atteintes d'une tumeur positive HER2/neu qui prennent de l'herceptine dans le cadre de la chimiothérapie (l'herceptine interrompt la production de la protéine HER2/neu). La typisation génétique des virus tumoraux dans les tissus précancéreux a également une importance pratique, comme cela peut être illustré au moyen du génotypage du virus du papillome (HPV), dans le cas de l'affection précancéreuse du col de l'utérus.

9.2 Chances et risques de la pharmacogénétique

Le patrimoine héréditaire peut largement influencer l'efficacité et la sécurité d'un principe actif. Les gènes exercent ainsi une influence sur la pharmacocinétique en agissant sur l'absorption du principe actif, la distribution dans le corps, la transformation et la décomposition biochimiques ainsi que l'élimination. Le patrimoine héréditaire est également déterminant pour la pharmacodynamie d'un principe actif, par l'influence des facteurs génétiques sur l'activité enzymatique, les canaux ioniques sensibles à la tension, les systèmes de transport et l'interaction avec les récepteurs. Grâce à l'étude des variantes génétiques qui influencent la réaction aux médicaments, on espère pouvoir faire des prévisions concernant l'efficacité et la sécurité pour le patient et aboutir à une pharmacothérapie adaptée à ses besoins personnels.

Actuellement, un génotypage n'est indiqué que pour des thérapies à étendue thérapeutique limitée ou qui présentent un risque d'effets secondaires génétiques graves. À titre d'exemple, on peut citer l'abacavir (Ziagen®), un remède contre le VIH qui déclenche des réactions d'hypersensibilité pouvant mettre la vie en danger de nombreux patients porteurs du marqueur génétique HLA-B*5701 et qui ne peut pas, pour cette raison, être utilisé avec ce groupe de patients. Les répercussions d'une variante génétique sur la décomposition de l'anticoagulant warfarine sont également bien étudiées. Sa prise en considération permet de suspendre plus rapidement l'anticoagulation et d'éviter de mettre la vie en danger.

Souvent, les différences génétiques au niveau de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamie ne contribuent que faiblement à la variabilité interindividuelle de la réaction et à la toxicité des médicaments, car le matériel génétique et de nombreux autres facteurs tels que l'âge, le sexe, le poids, l'alimentation, l'affection initiale et la comédication viennent influencer l'efficacité et la sécurité des principes actifs. Il n'existe pratiquement pas – et moins encore au niveau de la population nationale – d'analyses prospectives qui indiqueraient que la pharmacothérapie pourrait être améliorée en considérant la pharmacogénétique individuelle. Cela explique pourquoi, contrairement aux attentes élevées, seule une somme réduite de connaissances, issue de 50 ans de recherche pharmacogénétique, joue un rôle concret dans la pratique clinique. On pourra néanmoins compter sur une augmentation du nombre d'analyses pharmacogénétiques au quotidien clinique, à l'avenir. Cette évaluation repose sur les progrès fulgurants réalisés dans la recherche médico-technique, les nouvelles connaissances concernant le devenir des principes actifs au niveau moléculaire et le développement de tests et de principes actifs, aux champs et mécanismes d'activité ciblés. On dispose ainsi d'ores et déjà d'informations pharmacogénétiques pour quelque 10% des médicaments autorisés par la FDA, tendance à la hausse.

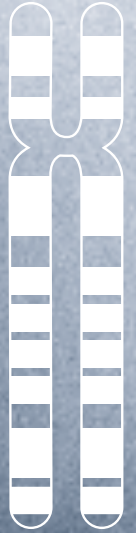
À la différence des analyses génétiques «classiques», les analyses pharmacogénétiques sont souvent considérées comme moins problématiques, car elles ne précisent pas la prédisposition à une maladie, mais seulement l'efficacité escomptée d'un principe actif. Les informations obtenues grâce à une analyse pharmacogénétique sont considérées comme moins sensibles en ce qui concerne les droits de la personne, les risques d'abus, la discrimination et les implications pour la personne concernée et les membres de sa famille.

Les études pharmacogénétiques peuvent porter sur l'analyse des gènes qui fourniront des explications, tant sur la réaction à un principe actif que sur la prédisposition à une maladie génétique ou son pronostic.

C'est pourquoi il est impossible de distinguer clairement les analyses pharmacogénétiques qui ne sont déterminantes que pour la thérapie et celles qui sont importantes pour la thérapie et la santé. On peut partir du principe que les marqueurs pharmacogénétiques pris isolément fourniront également davantage d'informations substantielles sur la santé. L'interprétation de problématiques complexes exige souvent la collaboration et l'expertise de différents spécialistes comme par ex. les généticiens, les pharmacologues et les médecins spécialisés.

La pharmacogénétique est une discipline jeune qui n'est pour l'instant que peu représentée dans la plupart des programmes de formations prégraduée et postgraduée. Le potentiel de développement des analyses pharmacogénétiques est élevé, même si l'on y a actuellement recours pour peu de décisions thérapeutiques. C'est pourquoi il est nécessaire d'actualiser continuellement les réglementations qui accompagneront les développements futurs.

(Source: Commission d'experts pour l'analyse génétique humaine (CEAGH), 2009)



Développements en matière de diagnostic génétique

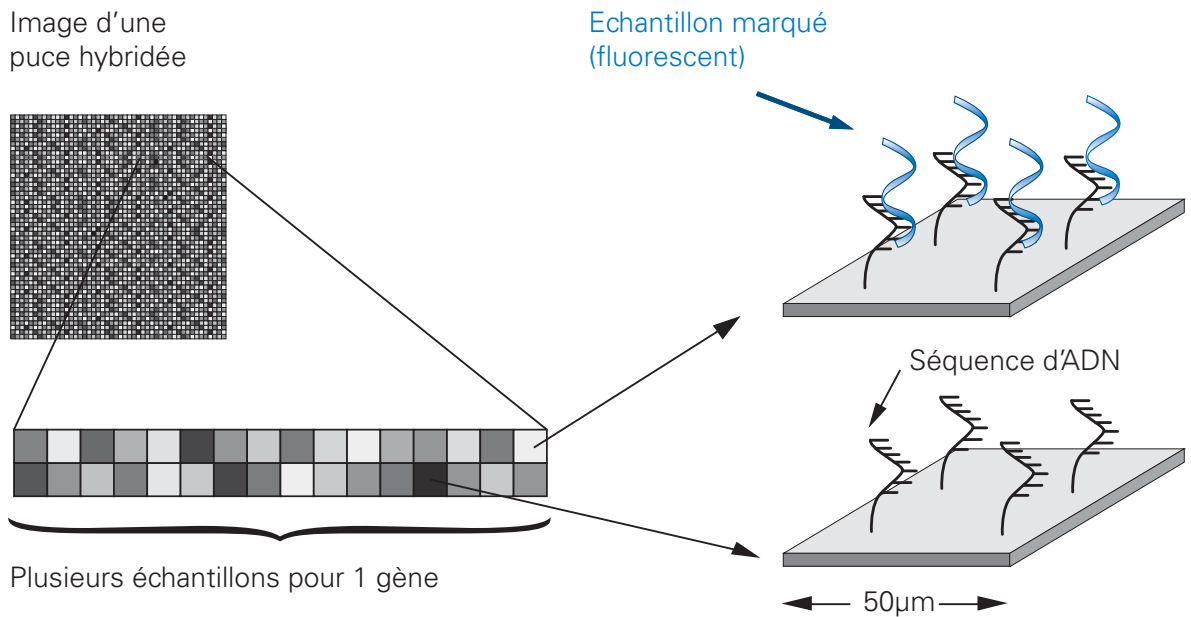
Les progrès technologiques de ces dix dernières années ont débouché sur une réduction massive des coûts d'analyse du patrimoine héréditaire. En parallèle, les connaissances croissantes relatives aux séquences d'ADN ont permis le développement de nouveaux processus d'analyse (hybridation de l'ADN) mettant en évidence de manière fiable de faibles pertes ou duplications de matériel génétique (cf. graphique p. 55).

Pour la première fois, ces méthodes d'analyses génétiques moléculaires permettent au généticien clinique de découvrir le patrimoine génétique d'un individu donné avec une fiabilité et un pouvoir de résolution élevés. De plus en plus de liens sont établis entre des handicaps/maladies et des variations génétiques individuelles (échanges de bases, «variabilité du nombre de copies» ou restructurations génomiques complexes).

Il serait toutefois prématuré de penser que ce progrès de l'analyse génétique permettra, dans un avenir proche, de résoudre complètement des problématiques médico-génétiques. La variabilité génétique entre les individus est considérable, ce qui complique le recensement des variants (mutants) susceptibles de provoquer des maladies; des études coûteuses et de longue durée sont incontournables pour prouver leur signification sur le plan clinique.

En outre, il faut insister sur les subtilités existant au niveau de l'interprétation d'une «séquence génétique», car les diverses séquences d'ADN sont analysées par différents procédés techniques, possédant une fiabilité et un pouvoir de résolution variables. À l'avenir également, de telles analyses ne pourront inévitablement être effectuées que sous la supervision d'un expert en génétique comprenant la valeur diagnostique et les limites du processus d'analyse choisi, le contenu informatif de l'analyse génétique et la valeur prédictive de l'information génétique (relations entre génotype et phénotype); d'autre part, cet expert devra être en mesure d'évaluer ces éléments avec les personnes venant chercher conseil. Il faut s'attendre à voir les informations génétiques transformer la pratique médicale du futur, mais uniquement après validation des connaissances médico-génétiques et une fois que le corps médical sera en mesure de communiquer ce savoir de manière adéquate aux patients.

Graphique Le fonctionnement des biopuces

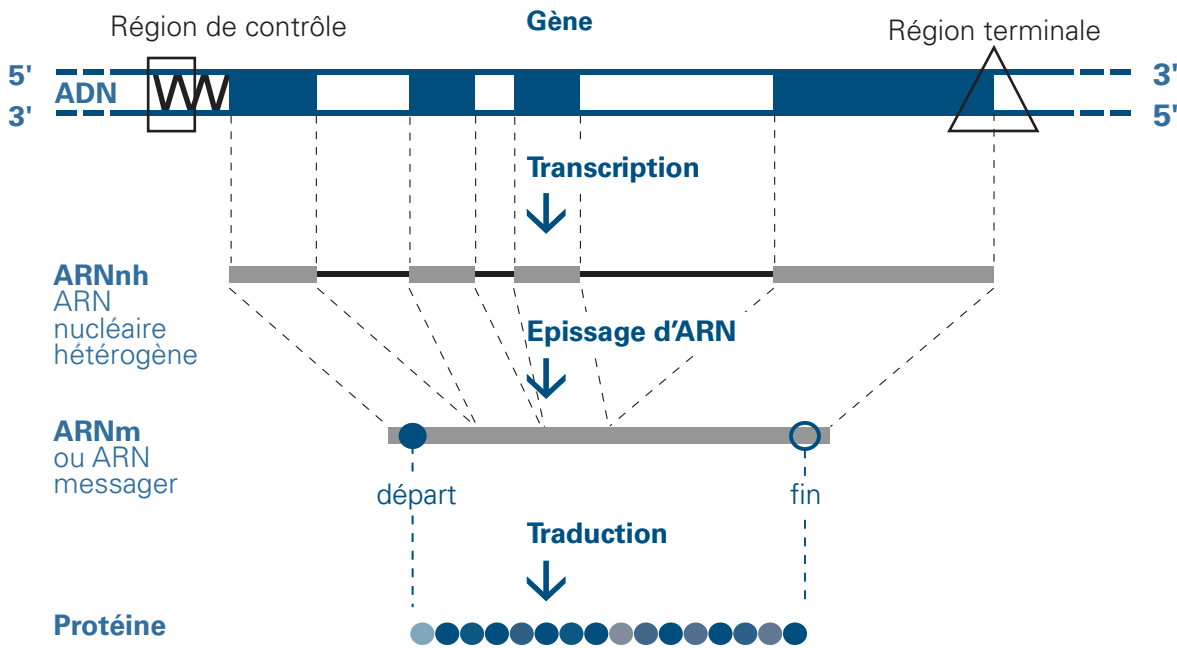


La biopuce comprend des centaines de carrés de 50 micromètres de côté, contenant chacun des millions de copies d'une séquence particulière d'ADN. Une telle puce est trempée dans une solution contenant l'ADN à examiner, préalablement marqué au moyen d'une substance fluorescente. Si la séquence recherchée est présente dans l'échantillon, elle ira se lier à la séquence d'ADN se trouvant sur la puce. Le champ correspondant deviendra fluorescent et pourra être lu par un scanner.

À l'heure actuelle, les efforts diagnostiques de la génétique moléculaire se concentrent surtout sur la part réduite du génome (env. 1.5%) qui représente les gènes codant pour la protéine (cf. graphique p.56). Il apparaît de plus en plus clairement que d'autres séquences d'ADN possèdent d'importantes fonctions et contribuent à la manifestation de nombreuses maladies héréditaires et caractéristiques génétiques. C'est pourquoi, dans le domaine du diagnostic génétique médical, il faudra se concentrer non seulement sur les séquences d'ADN uniquement transcrites en ARN (non-protein-coding transcriptome), mais aussi sur d'autres séquences conservées dans l'évolution et importantes lors de la régulation des fonctions du génome ainsi que sur celles qui participent aux interactions entre les acides nucléiques et les protéines.

Graphique Représentation schématique d'un gène et de ses expressions

La séquence nucléotidique définit l'ordre des acides aminés dans la protéine (boules).
La séquence du début (zigzag) et celle de la fin (triangle) déterminent l'intensité de l'expression du gène ainsi que le début et la fin des produits intermédiaires ARNnh (acide ribonucléique nucléaire de poids moléculaire élevé) et ARNm (ARN messager).



Une série d'études associatives couvrant l'ensemble du génome GWAS a été achevée il y a peu de temps. Elle avait pour objectif de trouver des variants fréquents d'ADN qui prédisposent aux maladies à forte composante génétique. La majorité de ces relevés ont identifié plusieurs régions du génome représentant un risque réduit et souvent négligeable pour le déclenchement d'une maladie définie.

Aspects éthiques des analyses génétiques

Des problèmes éthiques apparaissent forcément face aux développements de nouvelles technologies et lorsque leurs répercussions individuelles et implications sociales sont encore inconnues.

11.1 La particularité des données génétiques

Pour de nombreuses personnes, tester le patrimoine génétique reste délicat. Les informations fournies par les tests génétiques sont perçues comme des données «exceptionnelles» qui ne sont pas simplement comparables à d'autres données médicales. Cette idée de particularité des données génétiques se fonde sur le fait que ces données sont valables une vie entière et peuvent éventuellement être transmises à d'autres apparentés. Ces caractéristiques, propres à l'analyse génétique, ne s'appliquent à aucune autre analyse médicale.

La perception des caractères héréditaires individuels est souvent ressentie comme inéluctable. D'autre part, on ne sait pas toujours comment parler justement du matériel génétique et des gènes. Il n'existe pas de véritable analogie exprimant de manière adéquate leur particularité scientifique dans le langage quotidien. Malgré cela, on fait souvent appel à des métaphores ou à des comparaisons en partie religieuses (par ex. «l'ADN comme alphabet de la vie» ou encore «la langue dans laquelle Dieu a créé le monde»). De telles analogies sont des simplifications qui peuvent déboucher sur des malentendus. Les comptes rendus dans les médias et notamment de nombreux films de science-fiction ont également contribué aux erreurs de perception de notre patrimoine héréditaire. Ces 20 dernières années, c'est précisément la forte présence médiatique des caractères héréditaires qui a, sans nul doute, fait passer la notion de «gène» dans le langage courant et, en même temps, déclenché des peurs et des attentes en partie vaines.

11.2 Le droit de ne pas être informé

Depuis le début du débat portant sur l'introduction et l'utilisation des analyses génétiques dans le quotidien médical, on a accordé, d'un point de vue éthique, une très grande importance à ce que chaque personne dispose du droit de se décider librement pour ou contre les connaissances relatives au patrimoine héréditaire personnel. Ces questions de principe, éthiques et juridiques, ont essentiellement été abordées dans les régions anglophones en utilisant les mots-clés du débat *right to know*, *right not to know*. En conséquence ont été développés des consentements améliorés pour la réalisation d'analyses génétiques, des procédés d'information aux personnes concernées, des critères de confidentialité et des standards de qualité pour la consultation génétique. La qualité du processus de communication et l'abord des aspects psychologiques ont été rapidement considérés comme des aspects majeurs.

Ces réflexions précoces sur la conduite à adopter avec les analyses génétiques se réfèrent souvent à l'individu pris isolément, une certaine peur régnait dans les années 1990 d'assister à un usage abusif de la génétique, par ex. dans le but de transformer l'homme ou même de l'améliorer.

11.3 La nécessité du conseil génétique

Entre-temps, ces peurs semblent être quelque peu dépassées. Le conseil génétique s'est développé, surtout dans le monde occidental, en accord avec certains critères de qualité médico-éthiques pour devenir une profession à part entière avec des influences provenant de la médecine, de la biologie et de la psychologie (cf. chapitre 3.2). Dans l'intervalle, la manière de considérer les analyses génétiques – autrefois fortement marquée par les droits personnels – a plutôt cédé la place à une perspective familiale et sociale. Au niveau des consultations génétiques, la personne qui se rend en consultation est généralement considérée dans le contexte de ses interdépendances et responsabilités familiales et sociales.

Du point de vue institutionnel, il faut attirer l'attention sur le fait que les consultations génétiques ne peuvent produire leur effet que si elles sont dotées de ressources humaines et économiques suffisantes. C'est le seul moyen d'accorder aux personnes qui viennent chercher conseil un certain «temps» pour des réflexions personnelles. Une consultation génétique ne devrait donc jamais avoir lieu dans l'urgence.

11.4 Les problèmes éthiques non résolus et le risque de discrimination

Cette nouvelle professionnalisation dans la conduite à adopter, au niveau clinique, avec les analyses génétiques – et qu’il convient de juger tout à fait positivement – ne doit cependant pas masquer le fait que plusieurs questions éthiques fondamentales ne sont pas encore élucidées (et ne le seront peut-être pas).

L’offre rapidement croissante en matière d’analyses génétiques fournit un bon exemple. La question de base qui se pose ici concerne la façon de procéder avec le fossé grandissant entre les possibilités de diagnostic et les options thérapeutiques limitées. Si l’on dispose aujourd’hui d’un grand nombre de possibilités de diagnostics génétiques, il n’existe en revanche que peu de thérapies ou des thérapies très limitées pour ce grand nombre de maladies. Faut-il proposer un test génétique pour une maladie qu’on ne peut pas traiter?

Un autre problème éthique non résolu concerne la conduite à adopter avec les situations de handicap. De nombreuses possibilités d’analyse (en particulier au début de la vie) visent à distinguer les fœtus et embryons sains de ceux qui ne le sont pas. Les critiques parlent ici d’un nouvel eugénisme, d’une nouvelle sélection de la vie qui ne vaut pas la peine d’être vécue, tandis que les associations de personnes handicapées craignent des discriminations. Ces questions sont complexes et personne ne peut en vouloir à de futurs parents de se réjouir de la venue d’un enfant «sain».

Outre ces formes possibles de discriminations, et malgré des législations restrictives en Suisse et à l’étranger, la question reste posée de savoir si la divulgation de données concernant le matériel génétique personnel ne peut pas se transformer en problème pour chaque «citoyen ordinaire», dès lors que les assurances maladie et les assureurs-vie se mettent à créer des incitations pour obtenir des renseignements concernant le potentiel héréditaire de leurs clients. À long terme, les employeurs pourraient eux aussi s’intéresser aux profils génétiques de leurs employés. Il faut le souligner: en Suisse, la législation actuelle interdit formellement une telle manière de procéder; malgré cela, il s’agit d’empêcher que l’assuré ou l’employé soit amené à révéler ses données de plein gré. La conduite à adopter avec des données volontairement révélées et, en particulier, la pression qui en résulterait sur d’autres collaborateurs (ou coassurés) potentiels – qui ne souhaitent pas exposer leurs informations héréditaires – seraient délicates au niveau éthique et très complexes sur le plan social.

11.5 Aspects éthiques lors des différents types de tests

Les problèmes éthiques liés aux analyses génétiques dépendent largement du type de test. On peut citer à titre d'exemple:

Les formes prédictives de tests: Chez un adulte en bonne santé, on aborde le domaine philosophique des prédictions de l'avenir, lors d'une analyse présymptomatique concernant une disposition héréditaire au cancer du sein ou de l'intestin: Quelle conduite adopter face aux probabilités qui me sont communiquées? Quelles seront les répercussions du test sur mon mode de vie? Les gènes déterminent-ils le destin de ma maladie?

Les formes de tests confirmant le diagnostic dans le cas de maladies actuelles: Les questions éthiques se présentent tout différemment lorsqu'une personne souffre déjà d'une maladie et que le test n'est réalisé, du point de vue médical, que pour confirmer le diagnostic. Dans ce cas, il s'agit moins de questions ayant trait au futur que de questions touchant l'identité et l'acceptation de la maladie actuelle. Quelle utilité, pour moi, de pouvoir également mettre en évidence l'origine de ma maladie au niveau moléculaire? Qu'apporte le test génétique de plus? Quelle est l'importance de l'évaluation génétique pour mes descendants?

Les évaluations du porteur («tests du porteur»): Un test du porteur est réalisé pour une grossesse, lorsqu'il s'agit d'exclure une maladie héréditaire récessive comme par ex. la mucoviscidose. Ce test n'a toutefois de valeur que si les deux parents se font tester; en outre, il faudrait réfléchir par avance à la conduite à adopter en cas de résultats positifs. On prend, dans ce cas, des décisions pour une troisième personne, à savoir le futur enfant, ce qui nous éloigne fondamentalement des réflexions éthiques portant sur les tests prédictifs ou confirmant le diagnostic. Il faut renoncer à effectuer des tests du porteur pendant l'enfance ou au cours de l'adolescence. Les enfants et les adolescents devraient pouvoir décider un jour eux-mêmes s'ils veulent les passer ou non.

La recherche: Des analyses génétiques sont quelquefois réalisées dans le cadre de projets de recherche (cf. chapitre 3.5). Dans ce contexte, des questions se posent concernant la sécurité des données, la nécessité de communiquer les dispositions à la maladie trouvée par hasard et, si tel est le cas, la manière de le faire.

Ces exemples montrent clairement que la complexité des différents types d'analyses génétiques et les objectifs qui y sont liés – et qui diffèrent pour les médecins, les chercheurs et les patients – débouchent sur des situations spécifiques qui devraient être considérées isolément dans leurs dimensions éthiques.

11.6 Aspects éthiques durant les différentes phases de la vie

Les analyses génétiques peuvent théoriquement être réalisées à n'importe quel moment de la vie d'une personne. Des procédés précis se sont toutefois établis, en ce qui concerne la personne concernée, le moment et le type d'analyse, conformément aux standards (relatifs à l'information du patient et à la déclaration de consentement) et aux conditions juridiques nationales.

Diagnostic préimplantatoire (DPI): L'analyse réalisée sur un embryon très précocement (au stade huit cellules) constitue certainement la première possibilité d'effectuer un test génétique sur un (futur) être humain. Le diagnostic préimplantatoire sert à détecter des maladies héréditaires graves sur un embryon conçu par fécondation *in vitro* (FIV), avant son transfert dans l'utérus. Le but prioritaire de cette technique est la sélection des embryons non atteints. Établir un parallèle entre cette sélection et l'eugénisme reviendrait à commettre une erreur d'appréciation hâtive sur le plan éthique. Si un choix d'embryons s'opère, il a pour but d'éviter par ex. que ne se reproduise une maladie héréditaire grave dans une famille déjà touchée; l'unique autre possibilité serait une éventuelle interruption de grossesse. En règle générale, les féministes sont favorables au DPI, car il pourrait réduire le nombre des interruptions.

De nombreuses questions éthiques restent naturellement en suspens: quelles sont les maladies à ce point «graves» que nous pouvons les sélectionner? Qui élabore les directives? Et comment se protéger ici des abus? Des craintes existent de voir l'analyse des embryons servir non pas seulement à détecter des maladies graves, mais également à sélectionner des enfants pour leurs qualités, telles que le sexe ou même l'intelligence.

Diagnostic prénatal: Dans le cas du diagnostic prénatal, on opère une distinction entre les analyses génétiques prénatales et les analyses prénatales visant à évaluer un risque dans le cadre d'un dépistage. Pour les parents, chaque analyse menée pendant la brève période de la grossesse peut s'accompagner de charges psychiques et émotionnelles. L'échographie courante recèle également un potentiel conflictuel, car elle est réalisée de manière soudaine et en temps réel sur le corps de la femme. Les diagnostics possibles ou les incertitudes du médecin lors de l'analyse, sont vécus sans être filtrés par la future mère qui se trouve dans une situation de vulnérabilité extrême.

En règle générale, chaque analyse effectuée dans le cadre du diagnostic prénatal présente le risque de voir des analyses complémentaires lui succéder. Les non-spécialistes n'y voient souvent pas clair sur cette succession possible d'analyses, ce qui explique pourquoi le diagnostic prénatal est particulièrement exigeant du point de vue éthique et exige la compétence des médecins concernés, sur le plan de l'empathie et de la communication. Les parents doivent comprendre que les analyses prénatales sont des évaluations diagnostiques et non les «premières photos» de leur futur enfant (*baby-watching*).

Dépistage néonatal: Aux États-Unis et dans bon nombre de pays européens, on distingue une tendance qui consiste à faire passer des examens génétiques aux nouveau-nés, pendant leurs premiers jours, afin de détecter des maladies héréditaires du métabolisme.

Le dépistage néonatal (DNN) existe en Suisse depuis 1965; il concerne différentes maladies innées du métabolisme ainsi que le déficit en hormones et a permis de protéger depuis, plus de 1500 nouveau-nés des symptômes de leur maladie, grâce à un régime ou à des administrations d'hormones; sans traitement, ces maladies auraient conduit à de graves troubles du développement et à des dommages aux organes.

L'information des parents de tous les nouveau-nés en ce qui concerne le DNN et un conseil génétique approprié pour les parents d'enfants éventuellement touchés sont importants, du point de vue éthique. D'une manière générale, la pratique de l'information concernant le DNN a besoin d'être améliorée en Suisse. Un consentement oral des parents au DNN est suffisant lorsqu'une telle information est assurée par le corps médical et les obstétriciennes ou par exemple au moyen de brochures d'information adaptées. L'acceptation très élevée à l'heure actuelle ne devrait pas être entravée par un processus complexe de consentement.

Enfants et adolescents: Les analyses génétiques chez les enfants et les adolescents s'accompagnent de nombreux problèmes. Ils se posent d'abord avec la vulnérabilité de l'enfant et la confidentialité des données génétiques et s'étendent jusqu'à la question de l'âge auquel un enfant est assez mûr pour se prononcer lui-même en faveur des analyses génétiques. Surtout chez les enfants, il est important de distinguer de quelle sorte d'analyse il est question. L'ASSM se prononce clairement contre la mise en œuvre d'analyses prédictives pendant l'enfance et l'adolescence. On ne devrait tester les enfants ni pour des maladies qui ne se déclarent qu'à l'âge adulte, ni pour établir leur éventuel statut de porteur; et, surtout, la curiosité des parents n'est pas une indication pour une telle analyse. Il est nécessaire d'accorder une sorte «d'oubli de l'avenir» à l'enfant. Il faut toutefois attirer nettement l'attention sur l'existence d'un nombre de maladies héréditaires qui se manifestent tôt, comme par ex. certaines formes héréditaires du cancer du côlon; dans ce cas, il peut être judicieux de soumettre les enfants à une analyse génétique confirmant le diagnostic.

Adultes: Pour ce qui est du consentement à un test génétique, il est déterminant, d'un point de vue éthique, que la personne concernée ait été conseillée de manière appropriée et qu'elle ait disposé d'un temps suffisant pour se pencher sur sa décision: pour ou contre l'analyse génétique? Outre les dispositions formelles relatives à l'information et à la déclaration de consentement, il faut également tenir compte du fait que la personne raisonne peut-être dans d'autres dimensions temporelles que le médecin traitant (ou le conseiller génétique). Les études empi-

riques montrent que les personnes concernées attendent souvent très longtemps avant de se rendre en consultation. Pour la personne qui subit le test, la consultation proprement dite ne représente donc pas le point de départ d'un processus décisionnel, mais souvent plutôt son épilogue, le moment où elle s'est décidée en faveur du test. Ces différentes perceptions du temps peuvent déboucher sur des malentendus et devraient pour cela être abordées ouvertement.

11.7 Tests de paternité

Le test dit «de paternité» constitue une forme particulière de l'analyse génétique. De nombreux laboratoires dans le monde entier offrent désormais leurs services pour clarifier les liens de paternité. Ces laboratoires travaillent à partir d'échantillons de salive que les personnes concernées recueillent sur elles-mêmes et l'enfant, pour les envoyer par la poste afin d'être analysés. En Suisse, de tels tests de paternité ne peuvent pas être réalisés chez les enfants incapables de discernement, en dehors d'une procédure officielle. Un test de paternité est discutable du point de vue éthique, car il peut entraîner des situations difficiles et éprouvantes sur les plans psychique et social.

11.8 Perspectives sociales

Jusqu'à présent, la génétique a non seulement révolutionné des parties essentielles du diagnostic médical, elle a également fait son entrée dans notre société de diverses manières, parfois opaques. Même si les développements sociaux suivants ne sont pas encore tous directement liés à des analyses médicales, il importe de les esquisser, en guise de conclusion: les dimensions éthiques propres à ces évolutions auront également des répercussions indirectes sur les progrès médicaux.

À l'heure actuelle, on a recours de manière standard à des analyses génétiques dans des domaines très différents: par ex. au moment d'élucider des crimes au moyen de traces d'ADN, mais également en archéologie ou en anthropologie. En même temps, la génétique fait son entrée dans le secteur des services publics. De nombreux laboratoires proposent par ex. leurs services sur Internet, soit pour produire des prédictions de l'avenir concernant la santé à partir d'échantillons de salive, soit pour établir une généalogie (cf. chapitre 3.4). Les passeports, cartes d'identité, et autres accès aux institutions et systèmes informatiques sont de plus en plus souvent complétés par des données biométriques des personnes autorisées, en référence au risque terroriste. Une utilisation du matériel génétique en tant que données biométriques n'est par conséquent plus qu'une question de temps.

Info **Problématiques éthiques liées à la production de données médico-génétiques**

- l'espace très personnel d'un individu
- la signification possible pour les apparentés (et en particulier les enfants)
- les implications pour le planning familial (incluant les diagnostics prénatal et préimplantatoire)
- une interprétation précise et critique (conversion en informations génétiques substantielles) et une communication empathique des données
- la perception des risques génétiques par les patients et le corps médical
- une attitude négative à l'égard de la génétique, par ex. de la part des assurances-maladie
- un faible niveau de connaissances du personnel médical, en ce qui concerne la génétique moderne
- un contrôle exigeant de la qualité, couplé à un développement technologique fulgurant
- une offre insuffisante en matière de conseils génétiques compétents.

Info **Exigences éthiques à l'égard du diagnostic génétique, conformément aux principes de l'éthique médicale (d'après TL Beauchamp et JE Childless)**

Respect de l'autonomie

- liberté de décision/«consentement éclairé»/droit de ne pas savoir

Assistance («bienfaisance») / Bénéfice des personnes concernées

- conseil génétique approprié et empathique
- soutien concernant le choix de vie, le planning familial et lorsqu'il est question de «faire face»

Éviter autant que possible les dommages (non-nuisance)

- garantie de la qualité lors des analyses génétiques/compétence professionnelle au moment du conseil génétique
- préparation avisée concernant un résultat précis; conséquences qui en découlent
- proposition de mesures de prévention efficaces

Justice/Solidarité

- aucune discrimination dans la formation, sur le lieu de travail, dans les assurances
- un accès identique pour tous/une répartition équitable des ressources



Bases légales

La Loi fédérale sur l'analyse génétique humaine (LAGH, RS 810.12) et les ordonnances correspondantes (OAGH, RS 810.122.1, OAGH-DFI, RS 810.122.122 et OACA RS 810.122.2) sont entrées en vigueur le 1^{er} avril 2007. La loi a pour objectif d'assurer la protection de la dignité humaine, de prévenir la discrimination – en raison de prédispositions génétiques – et l'utilisation abusive des données génétiques; d'autre part, elle a pour but de garantir la qualité des analyses génétiques et de leur interprétation. Son champ d'application inclut les analyses génétiques effectuées dans le cadre de la médecine, du travail, de l'assurance et de la responsabilité civile. Elle règle par ailleurs l'établissement de profils d'ADN visant à déterminer la filiation ou l'identité d'une personne (par ex. test de paternité), dans la mesure où ils ne sont pas concernés par la Loi sur les profils d'ADN (RS 363); cette loi règle l'établissement de profils d'ADN ordonnés dans le cadre d'une procédure pénale ou afin d'identifier des personnes inconnues ou disparues. La LAGH précise d'une part la procédure applicable pendant et après la réalisation des analyses génétiques et définit les droits et devoirs qui y sont liés, ainsi que les interdictions et dispositions pénales. D'autre part, elle stipule le rôle de la Confédération et des cantons.

12.1 La procédure prévue lors des analyses génétiques

Le principe de base de l'autodétermination s'applique (art. 5, 6, 10, 15, 18) pour prévenir les abus et la discrimination tout en utilisant les possibilités offertes. Il en découle le droit de prendre connaissance des résultats d'analyse personnels ainsi que le droit de ne pas être informé. Cela signifie que les analyses génétiques, qu'elles soient prénatales ou postnatales, ne peuvent être réalisées que lorsque la personne concernée y a consenti librement, après avoir été informée de manière appropriée. Le consentement à une analyse génétique présymptomatique, à une analyse génétique prénatale ou à une analyse visant à établir un planning familial doit être donné par écrit, en raison de la portée respective des analyses (art. 18).

En outre, les analyses génétiques ne peuvent être prescrites que par des médecins (art. 13). Les analyses génétiques présymptomatiques, les analyses génétiques prénatales ou les analyses visant à établir un planning familial doivent être précédées et suivies d'un conseil génétique donné par une personne qualifiée; en outre, l'entretien conseil doit être consigné (art. 14). La loi protège les personnes incapables de discernement – les enfants sont particulièrement concernés ici – dans leur droit à l'autodétermination. C'est pourquoi une analyse génétique ne peut être effectuée sur une personne incapable de discernement, que si la protection de sa santé l'exige. Les évaluations présymptomatiques de maladies qui ne se déclarent qu'à l'âge adulte et contre lesquelles il n'existe aucune mesure prophylactique ne sont par exemple pas autorisées.

En dehors du domaine médical, la LAGH érige de fortes barrières dans le cadre du travail, de l'assurance et de la responsabilité civile. Dans le domaine du travail, les analyses présymptomatiques ne peuvent être réalisées qu'exceptionnellement, c.-à-d. lorsqu'une maladie professionnelle, un risque (d'atteinte à l'environnement ou d'accident grave ou d'atteinte grave à la santé de tiers) sont liés à une prédisposition génétique particulière de la personne occupant un emploi. La preuve scientifique du lien et l'absence d'autres mesures suffisantes sur le lieu de travail constituent les conditions préalables. L'analyse ne peut bien entendu être effectuée qu'avec le consentement de la personne concernée. Dans le cadre de l'assurance, une institution d'assurance ne peut exiger une analyse génétique présymptomatique ou une analyse génétique prénatale, préalablement à l'établissement d'un rapport d'assurance. Les résultats d'analyses génétiques présymptomatiques peuvent être exigés exclusivement dans le cas des assurances sur la vie portant sur une somme d'assurance supérieure à 400'000 francs et des assurances-invalidité facultatives allouant une rente annuelle supérieure à 40'000 francs. Dans le cadre de la responsabilité civile, il est interdit d'effectuer une analyse génétique présymptomatique dans le but de calculer un dommage ou des dommages-intérêts, sauf s'il s'agit d'évaluer une anomalie génétique acquise pendant la phase embryonnaire.

Lors de l'établissement de profils d'ADN visant à déterminer la filiation ou en vue d'identifier des personnes inconnues ou disparues, la loi accorde également une grande importance à la qualité des analyses, dans la mesure où les laboratoires qui établissent les profils d'ADN doivent être reconnus par la Confédération. Le consentement écrit des personnes examinées est obligatoire pour ces analyses. Dans le but de protéger les enfants incapables de discernement qui pourraient éventuellement être concernés (par ex. dans le cas d'un test de paternité), un enfant dont le lien de filiation avec une personne donnée doit être examiné, ne peut être représenté par cette personne. En raison de la portée considérable de telles analyses, il est nécessaire de rendre les personnes concernées attentives par avance aux répercussions psychiques et sociales de l'analyse.

12.2 Les prescriptions réglementaires et leur application

Pour atteindre les objectifs de la loi – la protection de la dignité humaine et de la personnalité, la prévention des abus et la garantie de la qualité –, la LAGH prévoit une série de mesures dont les plus importantes sont abordées ci-dessous:

Autorisation d'effectuer des analyses génétiques (art. 8): Une autorisation de l'OFSP, renouvelable tous les cinq ans, est nécessaire pour effectuer des analyses cytogénétiques ou moléculaires. La délivrance de l'autorisation est assortie de certaines conditions: elles concernent la qualification du chef de laboratoire exerçant la surveillance directe, qui doit justifier un titre de formation postgraduée FAMH ou en pathologie moléculaire; les conditions concernent également la qualification de la moitié au moins du personnel de laboratoire qui effectue des analyses génétiques et doit disposer d'un diplôme, reconnu par la Confédération, de technicien en analyses biomédicales HF ou de laborantin en biologie CFC ou d'un diplôme universitaire en biologie, biochimie, chimie, microbiologie ou en médecine humaine, en médecine dentaire, en médecine vétérinaire ou en pharmacie. En outre, les locaux et installations des laboratoires doivent assurer la réalisation des analyses génétiques, conformément aux standards de qualité exigés. Les laboratoires autorisés sont régulièrement inspectés par les autorités compétentes, au besoin de manière inopinée, afin de contrôler le respect des obligations légales.

Le laboratoire doit rédiger chaque année un rapport d'activité à l'attention de l'OFSP exposant le nombre et le type d'analyses effectuées ainsi que les mesures prises en matière de garantie et de contrôle de la qualité.

En Suisse, 27 laboratoires détiennent actuellement (en 2010) une autorisation de l'OFSP d'effectuer toutes les analyses cytogénétiques et moléculaires, tandis que 32 autres laboratoires ne sont autorisés à réaliser qu'une certaine partie du spectre des analyses.

Services d'information et de conseil en matière d'analyse prénatale (art. 17): La loi charge les cantons de veiller à l'existence de services d'information et de conseil indépendants en matière d'analyse prénatale, qui fournissent de manière compétente des informations et des conseils généraux et, sur demande, servent d'intermédiaires avec les associations de parents ou les groupes d'entraide.

L'initiative de la PLANeS – l'organisation faîtière des centres de consultation en planning familial, grossesse, sexualité et éducation sexuelle – et le soutien financier de la Conférence des directrices et directeurs cantonaux de la santé (CDS) ont permis d'élaborer un guide (en allemand) pour le «conseil psychosocial dans le cadre d'entretiens en diagnostic prénatal», à l'intention des collaboratrices et collaborateurs des services d'information et de conseil. Ce guide comporte un concept de dialogue et d'information; son objectif est d'accompagner la femme enceinte et son partenaire en tenant particulièrement compte de l'évaluation du

risque de perturbations chromosomiques, réalisée au premier trimestre. Toutefois, il est important, dans ce contexte, de tenir compte du fait que ces services d'information et de conseil cantonaux ne possèdent ni la compétence ni la formation nécessaire à la mise en œuvre de consultations propres aux domaines spécifiques, au sens des articles 14 et 15 LAGH. Les couples qui souhaitent obtenir des informations sur les maladies génétiques et les possibilités d'évaluation prénatales devraient être dirigés vers les spécialistes correspondants.

Commission d'experts pour l'analyse génétique humaine (CEAGH, art. 35): La CEAGH – dont la base légale et l'institution se fondent sur l'article 35 LAGH – est une commission extraparlamentaire, chargée d'émettre des recommandations en rapport avec les analyses génétiques et de conseiller diverses instances. Elle conseille notamment le Conseil fédéral lors de la publication d'ordonnances d'exécution relatives à la LAGH, les autorités fédérales et cantonales dans le cadre de l'application de la Loi ainsi que les spécialistes en génétique médicale. La commission adresse un rapport annuel de ses activités au Conseil fédéral.

Conformément à l'article 30 OAGH, la CEAGH se compose de médecins qui prescrivent des analyses génétiques ainsi que de spécialistes de génétique médicale, des analyses de génétique médicale, de la médecine du travail, de l'assurance de la qualité, de la recherche (dans le domaine de la génétique médicale) et de l'établissement de profils d'ADN. Les onze membres et la présidente ou le président de la commission sont nommés par le Conseil fédéral pour une période de quatre ans; leur nomination peut être confirmée jusqu'à 12 ans. (http://www.admin.ch/ch/d/cf/ko/index_10187.html). La CEAGH est soutenue par le secrétariat de commission sur le plan technique et administratif; celui-ci est rattaché à l'Office fédéral de la santé publique au niveau administratif et subordonné à la présidente/au président pour les questions techniques.

La CEAGH est indépendante dans la formation de son opinion et autonome au niveau de sa gestion. Sur le plan stratégique, elle agit à la demande des autorités fédérales compétentes ou aborde des sujets importants de sa propre initiative. Elle a pour principales tâches:

- d'élaborer des normes régissant le contrôle de la qualité des analyses génétiques en vue de l'octroi des autorisations;
- de donner son avis, à la demande de l'autorité fédérale compétente, sur les demandes d'autorisation;
- d'émettre des recommandations sur le conseil génétique et l'information en matière d'analyses prénatales effectuées pour évaluer un risque;
- de suivre l'évolution scientifique et pratique dans le domaine des analyses génétiques, d'émettre des recommandations et de signaler les lacunes de la législation dans ce domaine.

Entre 4 à 6 séances plénières d'une journée ont lieu chaque année, au cours desquelles la commission mène des débats spécialisés, en partie avec des experts externes, et élabore des prises de position et des recommandations (<http://www.bag.admin.ch/gumek>). À titre d'exemple, on peut citer les prises de position concernant la révision complète de la liste des analyses et la révision de la Loi fédérale sur la procréation médicalement assistée (en vue de l'admission du diagnostic pré-implantatoire); les recommandations portent sur l'établissement et l'utilisation des profils ADN dans la généalogie, sur les conditions requises aux demandes de réalisation de dépistages et sur la réglementation de la pharmacogénétique. S'inquiétant de l'offre croissante en matière de tests génétiques proposés sur Internet, la CEAGH a lancé fin 2009 une fiche d'information à l'intention de la population avec l'assistance d'importants partenaires du secteur de la santé (FMH, pharmaSuisse, SSGM, CNE, Santé publique Suisse, USML) (www.bag.admin.ch/themen/medizin/00683/02724/04638/07332/index.html?lang=de). La CEAGH se penche, actuellement et dans un avenir proche, sur le dépistage néonatal, la réutilisation du matériel biologique et la couverture de l'offre dans le domaine du diagnostic génétique médical, particulièrement en ce qui concerne les maladies génétiques très rares (maladies orphelines). La tâche principale prévue est la révision de la LAGH.

Loi fédérale sur l'analyse génétique humaine (LAGH)

du 8 octobre 2004

L'Assemblée fédérale de la Confédération suisse, vu les art. 98, al. 3, 110, al. 1, 113, al. 1, 117, al. 1, 119, al. 2, let. f, 122, al. 1, et 123, al. 1, de la Constitution¹, vu le message du Conseil fédéral du 11 septembre 2002², arrête:

Section 1: Champ d'application, but et définitions

Art. 1 Champ d'application

1 La présente loi règle les conditions auxquelles des analyses génétiques humaines peuvent être exécutées dans les domaines:

- a. de la médecine;
- b. du travail;
- c. de l'assurance;
- d. de la responsabilité civile.

2 Elle règle en outre l'établissement de profils d'ADN visant à déterminer la filiation ou l'identité d'une personne. L'utilisation de profils d'ADN dans les procédures pénales et pour l'identification de personnes inconnues ou disparues est régie par la loi du 20 juin 2003 sur les profils d'ADN³.

3 Sauf dispositions contraires de la présente loi, celle-ci ne s'applique pas aux analyses génétiques effectuées dans le domaine de la recherche.

Art. 2 But

La présente loi a pour but:

- a. d'assurer la protection de la dignité humaine et de la personnalité;
- b. de prévenir les analyses génétiques abusives et l'utilisation abusive des données génétiques;
- c. de garantir la qualité des analyses génétiques et de l'interprétation de leurs résultats.

Art. 3 Définitions

Au sens de la présente loi, on entend par:

- a. *analyses génétiques*: les analyses cytogénétiques et moléculaires effectuées sur l'être humain dans le but de déterminer des caractéristiques du patrimoine génétique héréditaires ou acquises pendant la phase embryonnaire et toutes les autres analyses de laboratoire qui visent à obtenir de manière directe ces mêmes informations;
- b. *analyses cytogénétiques*: les analyses effectuées dans le but de déterminer le nombre et la structure des chromosomes;
- c. *analyses moléculaires*: les analyses effectuées dans le but de déterminer la structure moléculaire des acides nucléiques (ADN et ARN) ainsi que le produit direct du gène;
- d. *analyses génétiques présymptomatiques*: les analyses génétiques effectuées dans le but de détecter une prédisposition à une maladie avant l'apparition des symptômes cliniques, à l'exclusion des analyses effectuées uniquement dans le but d'établir les effets d'un traitement envisagé;
- e. *analyses prénatales*: les analyses génétiques prénatales et les analyses prénatales visant à évaluer un risque;
- f. *analyses génétiques prénatales*: les analyses génétiques effectuées durant la grossesse dans le but de déterminer des caractéristiques du patrimoine génétique de l'embryon ou du fœtus;
- g. *analyses prénatales visant à évaluer un risque*: les analyses de laboratoire effectuées dans le but d'évaluer un risque d'anomalie génétique de l'embryon ou du fœtus et l'examen de l'embryon ou du fœtus par des analyses ultrasonographiques;

1_ SR 101 2_FF 2002 6841 3_ SR 363; RO... (FF 2003 3981)

h. analyses visant à établir un planning familial: les analyses génétiques effectuées dans le but d'évaluer un risque génétique pour les générations suivantes;

i. dépistage: les analyses génétiques proposées de manière systématique à l'ensemble de la population ou à un groupe déterminé de personnes au sein de celle-ci, sans qu'il existe des raisons de présumer que les caractéristiques recherchées existent chez ces personnes;

j. trousse de diagnostic génétique in vitro: produit prêt à l'usage permettant de déterminer des caractéristiques du patrimoine génétique;

k. profil d'ADN: le code propre à chaque individu qui est établi à partir des séquences non codantes de l'ADN, à l'aide de techniques de la génétique moléculaire;

l. données génétiques: les informations relatives au patrimoine génétique d'une personne obtenues par une analyse génétique, y compris le profil d'ADN;

m. échantillon: le matériel biologique recueilli pour les besoins d'une analyse génétique;

n. personne concernée: la personne dont proviennent les échantillons utilisés en vue de l'analyse de son patrimoine génétique ou de l'établissement de son profil d'ADN et dont on obtient ainsi des données génétiques; dans le cas de l'analyse prénatale, la femme enceinte.

Section 2: Dispositions générales applicables aux analyses génétiques

Art. 4 Interdiction de discriminer

Nul ne doit être discriminé en raison de son patrimoine génétique.

Art. 5 Consentement

1 Une analyse génétique ou prénatale, y compris un dépistage, ne peut être effectuée qu'avec le consentement libre et éclairé de la personne concernée. Sont réservées les exceptions prévues dans les lois fédérales.

2 Lorsque la personne concernée est incapable de discernement, le consentement est donné par son représentant légal. Dans le domaine médical, le consentement est donné dans le respect des conditions prévues à l'art. 10, al. 2.

3 Le consentement peut être révoqué en tout temps.

Art. 6 Droit de ne pas être informé

Toute personne peut refuser de prendre connaissance d'informations relatives à son patrimoine génétique; l'art. 18, al. 2, est réservé.

Art. 7 Protection des données génétiques

Le traitement des données génétiques est soumis:

a. au secret professionnel selon les art. 321 et 321bis du code pénal⁴;

b. aux dispositions fédérales et cantonales sur la protection des données.

Art. 8 Autorisation d'effectuer des analyses génétiques

1 Quiconque veut effectuer des analyses cytogénétiques ou moléculaires doit obtenir une autorisation de l'autorité fédérale compétente.

2 Le Conseil fédéral:

a. désigne l'autorité fédérale compétente;

b. règle les conditions et la procédure d'octroi de l'autorisation;

c. définit les obligations incombant au titulaire de l'autorisation;

d. règle la surveillance et prévoit notamment la possibilité d'effectuer des inspections non annoncées;

e. fixe les émoluments.

- 3** Le Conseil fédéral peut, après avoir entendu la Commission d'experts pour l'analyse génétique humaine (art. 35):
- a. soumettre à autorisation d'autres analyses génétiques ou analyses prénatales visant à évaluer un risque dans la mesure où elles doivent satisfaire aux mêmes exigences que les analyses cytogénétiques et moléculaires quant à la qualité des analyses et à l'interprétation des résultats;
 - b. prévoir des exceptions à l'obligation d'obtenir une autorisation pour effectuer des analyses génétiques qui ne requièrent pas d'exigences particulières quant à leur exécution et à l'interprétation des résultats.
- 4** Les profils d'ADN au sens de la présente loi ne peuvent être établis que par des laboratoires reconnus par la Confédération. Le Conseil fédéral règle les conditions de la reconnaissance, la procédure y relative ainsi que la surveillance.

Art. 9 Trousse de diagnostic génétique in vitro

- 1** La remise de trousse de diagnostic génétique in vitro est interdite à toute personne qui pourrait en faire une utilisation considérée comme étrangère à son activité professionnelle ou commerciale.
- 2** Le Conseil fédéral peut, après avoir entendu la Commission d'experts pour l'analyse génétique humaine, prévoir des exceptions si la trousse de diagnostic génétique in vitro est utilisée sous contrôle médical et si tout risque d'interprétation erronée est exclu.

Section 3: Analyses génétiques dans le domaine médical

Art. 10 Analyses génétiques effectuées sur des personnes

- 1** Une analyse génétique peut être effectuée sur une personne uniquement à des fins médicales et dans le respect du droit à l'autodétermination prévu à l'art. 18.
- 2** Une analyse génétique ne peut être effectuée sur une personne incapable de discerner que si la protection de sa santé l'exige. Elle est admise exceptionnellement lorsqu'il n'existe pas d'autre moyen de détecter une grave maladie héréditaire ou le porteur d'un gène responsable d'une telle maladie au sein de la famille et que l'atteinte à la personne incapable de discernement est minime.

Art. 11 Analyses prénatales

Il est interdit d'effectuer des analyses prénatales visant:

- a. à rechercher des caractéristiques de l'embryon ou du fœtus qui n'influencent pas directement sa santé;
- b. à déterminer le sexe dans un but autre qu'un diagnostic.

Art. 12 Dépistages

- 1** Un dépistage ne peut être effectué que si le programme a été autorisé par l'autorité fédérale compétente.
- 2** L'autorisation ne peut être délivrée que:
- a. s'il existe un traitement précoce ou des mesures prophylactiques;
 - b. s'il est prouvé que la méthode d'analyse fournit des résultats fiables;
 - c. si le conseil génétique adéquat est offert.
- 3** L'autorité fédérale compétente entend la Commission d'experts pour l'analyse génétique humaine et, si nécessaire, la Commission nationale d'éthique dans le domaine de la médecine humaine avant d'octroyer l'autorisation.
- 4** Le Conseil fédéral peut prévoir des conditions supplémentaires. Il désigne l'autorité fédérale compétente, règle la procédure d'octroi de l'autorisation et la surveillance et fixe les émoluments.

Art. 13 Droit de prescrire une analyse génétique

- 1 Une analyse génétique ne peut être prescrite que par un médecin habilité à exercer à titre indépendant ou sous la surveillance d'un tel médecin.
- 2 Une analyse génétique présymptomatique, une analyse génétique prénatale ou une analyse visant à établir un planning familial ne peut être prescrite que par un médecin ayant une formation postgrade adéquate ou par un médecin qui, dans le cadre d'une formation postgrade, exerce sous la surveillance d'un médecin ayant une formation postgrade adéquate.
- 3 Le médecin qui prescrit une analyse génétique selon l'al. 2 veille à ce que la personne concernée reçoive un conseil génétique.

Art. 14 Conseil génétique en général

- 1 Une analyse génétique présymptomatique, une analyse génétique prénatale ou une analyse visant à établir un planning familial doit être précédée et suivie d'un conseil génétique non directif donné par une personne qualifiée. L'entretien doit être consigné.
- 2 Le conseil porte uniquement sur la situation individuelle et familiale de la personne concernée; il ne doit pas prendre en considération l'intérêt général. Il doit tenir compte des répercussions psychiques et sociales des résultats de l'analyse dont elle et sa famille pourraient souffrir.
- 3 La personne concernée ou, si elle est incapable de discernement, son représentant légal doit notamment être informée sur:
 - a. le but, le type et la signification de l'analyse ainsi que sur les mesures complémentaires;
 - b. les risques possibles liés à l'analyse ainsi que la fréquence et le type des anomalies à détecter;
 - c. la possibilité de découvrir des résultats inattendus;
 - d. les répercussions physiques et psychiques possibles de l'analyse;
 - e. la prise en charge des coûts de l'analyse et des mesures complémentaires;
 - f. les mesures de soutien possibles en fonction des résultats de l'analyse;
 - g. l'importance des anomalies qui peuvent être découvertes et les mesures thérapeutiques et prophylactiques envisageables.
- 4 Un temps de réflexion adéquat doit s'écouler entre le conseil et l'exécution de l'analyse.
- 5 Dans les cas de dépistage, le conseil est adapté aux circonstances.

Art. 15 Conseil génétique en matière d'analyses génétiques prénatales

- 1 La femme doit être expressément informée sur son droit à l'autodétermination avant et après une analyse génétique prénatale.
- 2 Lorsque l'analyse proposée ne peut selon toute probabilité être suivie d'aucun traitement thérapeutique ou prophylactique, la femme doit en être avertie; elle doit en outre être informée de la possibilité de s'adresser à un service d'information et de conseil en matière d'analyse prénatale.
- 3 En cas de découverte d'une grave anomalie incurable, la femme doit également être informée sur les solutions autres que l'avortement et rendue attentive à l'existence d'associations de parents d'enfants handicapés et de groupes d'entraide.
- 4 Le conjoint ou le partenaire de la femme est si possible associé au conseil génétique.

Art. 16 Information en matière d'analyses prénatales visant à évaluer un risque

- Avant toute analyse de laboratoire visant à évaluer le risque d'une anomalie génétique de l'embryon ou du fœtus et avant toute analyse prénatale ultrasonographique, la femme doit être informée:
- a. sur le but et la signification de l'analyse;
 - b. sur la possibilité de découvrir des résultats inattendus;
 - c. sur les éventuelles analyses et interventions complémentaires;
 - d. sur les offices d'information et de conseil au sens de l'art. 17.

Art. 17 Services d'information et de conseil en matière d'analyse prénatale

- 1 Les cantons veillent à ce qu'il existe des services d'information et de conseil indépendants en matière d'analyse prénatale, dont le personnel dispose des connaissances nécessaires en la matière.
- 2 Ils peuvent créer ces services en commun ou confier les tâches qui leur sont dévolues aux centres de consultation reconnus en matière de grossesse (loi fédérale du 9 octobre 1981 sur les centres de consultation en matière de grossesse⁵).
- 3 Ces services donnent des informations et des conseils généraux en matière d'analyses prénatales et, sur demande, servent d'intermédiaires avec les associations de parents d'enfants handicapés ou les groupes d'entraide.

Art. 18 Droit de la personne concernée à l'autodétermination

- 1 Après avoir été informée de manière circonstanciée, la personne concernée décide librement:
 - a. si elle entend se soumettre à une analyse génétique ou à une analyse prénatale et, le cas échéant, à une analyse complémentaire;
 - b. si elle veut prendre connaissance des résultats de l'analyse;
 - c. de la suite qu'elle veut donner aux résultats de l'analyse.
- 2 Le médecin doit communiquer immédiatement les résultats de l'analyse à la personne concernée s'il a constaté un danger physique imminent pour celle-ci, pour l'embryon ou pour le fœtus, qui pourrait être écarté.
- 3 Le consentement à une analyse génétique présymptomatique, à une analyse génétique prénatale ou à une analyse visant à établir un planning familial doit être donné par écrit, sauf s'il s'agit d'un dépistage.
- 4 Lorsque la personne concernée est incapable de discernement, la décision appartient à son représentant légal.

Art. 19 Communication de données génétiques

- 1 Le médecin ne peut communiquer les résultats d'une analyse génétique qu'à la personne concernée ou, si elle est incapable de discernement, à son représentant légal.
- 2 Il peut, avec le consentement exprès de la personne concernée, communiquer les résultats aux membres de sa famille, à son conjoint ou à son partenaire.
- 3 Si la personne concernée refuse son consentement, le médecin peut demander à l'autorité cantonale compétente d'être délié du secret professionnel, conformément à l'art. 321, ch. 2, du code pénal⁶, lorsque la protection d'intérêts prépondérants des membres de la famille, du conjoint ou du partenaire nécessite que ceux-ci soient informés. L'autorité peut solliciter l'avis de la Commission d'experts pour l'analyse génétique humaine.

Art. 20 Réutilisation du matériel biologique

- 1 Un échantillon ne peut être réutilisé qu'aux fins auxquelles la personne concernée a consenti.
- 2 Une analyse génétique peut être effectuée à des fins de recherche sur du matériel biologique prélevé à d'autres fins lorsqu'il a été rendu anonyme et que la personne concernée ou, si elle est incapable de discernement, son représentant légal a été informée de ses droits et qu'elle ne s'y est pas expressément opposée.
- 3 Au surplus, les dispositions spéciales régissant la recherche sont applicables.

Section 4 Analyses génétiques dans le domaine des rapports de travail

Art. 21 Principe

Lors de l'engagement ou durant les rapports de travail, un employeur ou son médecin-conseil ne peuvent pas:

- a. exiger une analyse génétique présymptomatique;
- b. exiger les résultats d'analyses génétiques présymptomatiques déjà effectuées ni utiliser les résultats de telles analyses;
- c. exiger une analyse génétique ayant pour but de déterminer des caractéristiques personnelles du travailleur qui n'ont pas de rapport avec sa santé.

Art. 22 Exceptions autorisées pour les analyses génétiques présymptomatiques visant à prévenir les maladies professionnelles et les accidents

Lors de l'engagement ou durant les rapports de travail, le médecin du travail ou le médecin mandaté peut prescrire une analyse génétique présymptomatique lorsque les conditions suivantes sont remplies:

- a. le poste est soumis aux dispositions sur la prévention dans le domaine de la médecine du travail en vertu d'une décision de la CNA ou à d'autres dispositions fédérales qui prescrivent une analyse médicale pour évaluer l'aptitude de la personne concernée à exercer l'activité en question en raison des risques susceptibles de provoquer une maladie professionnelle, une grave atteinte à l'environnement ou des risques d'accident grave ou d'atteinte grave à la santé de tiers;
- b. les mesures sur le lieu de travail au sens de l'art. 82 de la loi fédérale du 20 mars 1981 sur l'assurance-accidents⁷ ou d'autres dispositions légales ne suffisent pas à écarter ces risques;
- c. il est établi selon l'état des connaissances scientifiques qu'il existe un rapport de cause à effet entre une prédisposition génétique déterminée et une maladie professionnelle, un risque d'atteinte à l'environnement ou un risque d'accident ou d'atteinte à la santé de tiers;
- d. la Commission d'experts pour l'analyse génétique humaine a confirmé le rapport de cause à effet selon la lettre précédente et reconnu la fiabilité de la méthode d'analyse permettant de détecter la prédisposition;
- e. la personne concernée a donné son consentement par écrit.

Art. 23 Exécution de l'analyse

- 1 L'analyse ne peut porter que sur la prédisposition génétique ayant un rapport avec le poste concerné. Il est interdit de rechercher d'autres données génétiques.
- 2 L'analyse doit être précédée et suivie du conseil génétique prévu à l'art. 14.
- 3 L'échantillon doit être détruit une fois l'analyse effectuée.

Art. 24 Communication des résultats de l'analyse et imputation des frais

- 1 Le médecin transmet le résultat de l'analyse à la personne concernée. L'employeur reçoit uniquement l'information selon laquelle la personne concernée entre ou n'entre pas en considération pour l'activité envisagée.
- 2 Les frais d'un examen préventif relevant de la médecine du travail ordonné par la CNA sont à la charge de celle-ci; dans les autres cas, ils sont mis à la charge de l'employeur.

Art. 25 Mesures prises d'office

Lorsque les organes chargés de l'application de la loi du 13 mars 1964 sur le travail⁸ et de la loi du 20 mars 1981 sur l'assurance-accidents⁹ constatent la violation des art. 21 à 24, ils doivent prendre des mesures d'office.

Section 5: Analyses génétiques dans le domaine de l'assurance

Art. 26 Interdiction d'exiger une analyse

Une institution d'assurance ne peut exiger préalablement à l'établissement d'un rapport d'assurance une analyse génétique présymptomatique ou une analyse génétique prénatale.

Art. 27 Interdiction d'exiger ou d'utiliser les résultats d'une analyse déjà effectuée

1 Une institution d'assurance ne peut exiger du preneur d'assurance les résultats d'une analyse génétique présymptomatique, d'une analyse génétique prénatale ou d'une analyse visant à établir un planning familial qui ont déjà été effectuées, ni utiliser les résultats de telles analyses, lorsqu'il s'agit:

- a. des assurances entièrement ou partiellement régies par la loi fédérale du 6 octobre 2000 sur la partie générale du droit des assurances sociales¹⁰;
- b. de la prévoyance professionnelle dans les domaines obligatoire et surobligatoire;
- c. des assurances contractées au titre de l'obligation de verser le salaire en cas de maladie ou de maternité;
- d. des assurances sur la vie portant sur une somme d'assurance de 400 000 francs au plus;
- e. des assurances-invalidité facultatives allouant une rente annuelle de 40 000 francs au plus.

2 Si une personne conclut plusieurs assurances sur la vie ou plusieurs assurances invalidité, les sommes maximales selon l'al. 1, let. d et e, valent pour la totalité des contrats. Le preneur d'assurance doit donner à l'institution d'assurance les informations afférentes que celle-ci lui demande.

Art. 28 Autorisation d'exiger ou d'utiliser les résultats d'une analyse génétique présymptomatique déjà effectuée

1 Avant la conclusion d'un contrat d'assurance privée qui ne tombe pas sous le coup de l'art. 27, une institution d'assurance ne peut, par l'intermédiaire du médecin qu'elle a mandaté, exiger les résultats d'une analyse génétique présymptomatique déjà effectuée que si:

- a. les résultats de l'analyse sont fiables sur les plans de la technique et de la pratique médicale;
- b. la valeur scientifique des résultats de l'analyse pour le calcul des primes a été prouvée.

2 Le médecin mandaté communique uniquement à l'institution d'assurance dans quel groupe à risque le preneur d'assurance doit être classé.

3 Le médecin mandaté ne peut conserver les résultats de l'analyse que s'ils sont pertinents pour la conclusion du contrat d'assurance.

4 Les résultats de l'analyse ne peuvent être utilisés qu'aux fins pour lesquelles ils ont été demandés au preneur d'assurance avant la conclusion du contrat.

Section 6: Analyses génétiques dans le domaine de la responsabilité civile

Art. 29 Interdiction d'effectuer des analyses génétiques présymptomatiques

1 Il est interdit d'effectuer une analyse génétique présymptomatique dans le but de calculer un dommage ou des dommages-intérêts, sauf s'il s'agit de calculer les dommages-intérêts ou le tort moral ayant un rapport avec une anomalie génétique acquise pendant la phase embryonnaire.

2 Il est interdit de demander ou d'utiliser les résultats d'une analyse génétique présymptomatique, d'une analyse génétique prénatale ou d'une analyse visant à établir un planning familial dans le but de calculer un dommage ou des dommages-intérêts.

Art. 30 Diagnostic de maladies déclarées

Une analyse génétique visant à diagnostiquer une maladie dans le but de calculer un dommage ou des dommages-intérêts ne peut être effectuée qu'avec le consentement écrit de la personne concernée ou sur ordre du juge.

Section 7: Profils d'ADN visant à établir la filiation ou l'identité d'une personne

Art. 31 Principe

- 1 L'établissement d'un profil d'ADN ayant pour but de déterminer la filiation ou l'identité d'une personne ne doit pas donner lieu à des recherches d'informations sur la santé ou sur d'autres caractéristiques personnelles, à l'exception du sexe de cette personne.
- 2 L'échantillon doit être prélevé par le laboratoire qui établit le profil d'ADN ou par un médecin mandaté par celui-ci. La personne concernée doit justifier de son identité.
- 3 L'échantillon ne peut pas être utilisé à d'autres fins.

Art. 32 En procédure civile

- 1 Le profil d'ADN d'une partie ou d'un tiers ne peut être établi dans une procédure civile que sur ordre du juge ou avec le consentement écrit de la personne concernée.
- 2 Les échantillons prélevés dans le cadre de la procédure doivent être conservés par le laboratoire. Le juge qui a ordonné l'analyse veille à ce que les échantillons soient détruits immédiatement après l'entrée en force du jugement final, à moins que la personne concernée n'ait demandé par écrit que la conservation soit prolongée.

Art. 33 En procédure administrative

- 1 Dans une procédure administrative, l'autorité compétente peut subordonner l'octroi d'une autorisation ou de prestations à l'établissement d'un profil d'ADN si la filiation ou l'identité d'une personne font l'objet de doutes fondés qui ne peuvent être levés d'une autre manière.
- 2 Le profil d'ADN ne peut être établi qu'avec le consentement écrit de la personne concernée.
- 3 Les échantillons doivent être conservés par le laboratoire. L'autorité veille à ce que les échantillons soient détruits immédiatement après que la décision est entrée en force.

Art. 34 Etablissement de la filiation hors procédure

- 1 Un profil d'ADN visant à déterminer la filiation hors procédure ne peut être établi qu'avec le consentement écrit de la personne concernée; un enfant incapable de discernement dont le lien de filiation avec une personne donnée doit être examiné ne peut être représenté par cette personne.
- 2 Le laboratoire qui établit le profil d'ADN doit, avant de procéder à l'analyse, informer par écrit la personne concernée sur les dispositions du code civil¹¹ relatives à l'établissement de la filiation et la rendre attentive aux possibles répercussions psychiques et sociales de l'analyse.
- 3 La personne concernée ou, si elle est incapable de discernement, son représentant légal décide de la conservation ou de la destruction de son échantillon.
- 4 L'établissement d'un profil d'ADN prénatal visant à déterminer la filiation ne peut être prescrit par un médecin que lorsque la femme a eu, au préalable, un entretien approfondi portant notamment sur les raisons pour lesquelles elle veut effectuer l'analyse, les risques liés au prélèvement de l'échantillon, les questions psychiques, sociales et juridiques liées à la grossesse, les éventuelles mesures à prendre suite au résultat de l'analyse et la possibilité d'obtenir une aide. L'entretien doit être consigné.

Section 8: Commission d'experts pour l'analyse génétique humaine

- Art. 35**
- 1** Le Conseil fédéral nomme une Commission d'experts pour l'analyse génétique humaine.
 - 2** La commission a notamment les tâches suivantes:
 - a.* élaborer des normes régissant le contrôle de la qualité des analyses génétiques en vue de l'octroi des autorisations (art. 8, al. 2) et émettre des recommandations adressées au Conseil fédéral sur la nécessité de soumettre certaines analyses génétiques à autorisation ou de les en exempter (art. 8, al. 3);
 - b.* donner son avis, à la demande de l'autorité fédérale compétente, sur les demandes d'autorisation et participer à des inspections (art. 8, al. 1 et 2);
 - c.* émettre des recommandations sur la possibilité de soustraire certaines trousses de diagnostic génétique in vitro à l'interdiction selon l'art. 9, al. 1;
 - d.* donner son avis sur des programmes de dépistage (art. 12);
 - e.* émettre, si nécessaire, des recommandations sur la formation postgrade exigée aux termes de l'art. 13, al. 2;
 - f.* émettre des recommandations sur le conseil génétique (art. 14 et 15) et sur l'information en matière d'analyses prénatales effectuées dans le but d'évaluer un risque (art. 16);
 - g.* donner son avis, sur demande de l'autorité cantonale compétente, en cas de requête de levée du secret professionnel (art. 19, al. 3);
 - h.* donner les attestations prévues à l'art. 22, let. d);
 - i.* émettre des recommandations sur l'établissement de profils d'ADN;
 - j.* suivre l'évolution scientifique et pratique dans le domaine des analyses génétiques, émettre des recommandations et signaler les lacunes de la législation dans ce domaine.
 - 3** Elle s'acquitte de ses tâches de manière indépendante.

Section 9: Dispositions pénales

- Art. 36** **Analyses génétiques effectuées sans consentement**
Est puni de l'emprisonnement ou de l'amende quiconque, intentionnellement, prescrit ou effectue une analyse génétique sans que la personne concernée ait donné le consentement prévu par la présente loi.
- Art. 37** **Analyses génétiques non autorisées**
Est puni des arrêts ou de l'amende quiconque, intentionnellement, effectue une analyse génétique sur un tiers sans avoir l'autorisation nécessaire selon l'art. 8.
- Art. 38** **Remise de trousses de diagnostic génétique in vitro**
 - 1** Est puni des arrêts ou de l'amende quiconque, intentionnellement, remet, en violation de l'art. 9, al. 1, des trousses de diagnostic génétique in vitro à une personne qui en fait une utilisation considérée comme étrangère à son activité professionnelle ou commerciale.
 - 2** La peine est l'emprisonnement ou une amende de 100 000 francs au plus si l'auteur agit par métier.
- Art. 39** **Abus dans le domaine des rapports de travail**
Est puni de l'emprisonnement ou de l'amende quiconque dans le domaine des rapports de travail, intentionnellement, en violation de l'art. 21:
 - a.* exige une analyse génétique présymptomatique ou une analyse génétique ayant pour but de déterminer des caractéristiques personnelles qui n'ont pas de rapport avec la santé;
 - b.* exige les résultats d'une analyse génétique présymptomatique déjà effectuée ou exige ou utilise les résultats d'une telle analyse dans le cadre d'un examen effectué par le médecin-conseil.

Art. 40 Abus dans le domaine des assurances

Est puni de l'emprisonnement ou de l'amende quiconque dans le domaine des assurances, intentionnellement:

- a. exige une analyse génétique présymptomatique ou une analyse génétique prénatale, en violation de l'art. 26;
- b. exige les résultats d'une analyse génétique présymptomatique, d'une analyse génétique prénatale ou d'une analyse visant à établir un planning familial qui ont déjà été effectuées ou exige ou utilise les résultats d'une telle analyse dans le cadre de l'évaluation médicale d'un risque, en violation de l'art. 27.

Art. 41 Autorités compétentes et droit pénal administratif

- 1 La poursuite et le jugement des infractions à la présente loi sont du ressort des cantons.
- 2 Les art. 6 et 7 (infractions commises dans une entreprise) ainsi que 15 (faux dans les titres; obtention frauduleuse d'une constatation fausse) de la loi fédérale du 22 mars 1974 sur le droit pénal administratif¹² sont applicables.

Section 10: Dispositions finales

Art. 42 Autorisation d'effectuer des analyses génétiques

- 1 Quiconque doit obtenir une autorisation selon l'art. 8 doit en faire la demande à l'autorité fédérale compétente dans un délai de trois mois à compter de la date de l'entrée en vigueur de la présente loi.
- 2 Toute personne qui ne présente pas sa demande dans le délai prescrit doit suspendre son activité.

Art. 43 Dépistages

Les programmes de dépistage en cours lors de l'entrée en vigueur de la présente loi ne sont pas soumis à autorisation.

Art. 44 Référendum et entrée en vigueur

- 1 La présente loi est sujette au référendum.
- 2 Le Conseil fédéral fixe la date de l'entrée en vigueur.



Appendice

Auteurs

Prof. Dr Stylianos E. Antonarakis, Centre Médical Universitaire,
Service de Génétique Médicale, Genève

PD Dr Deborah Bartholdi, Institut für Medizinische Genetik, Université de Zurich

Dr Isabel Filges, Abteilung Medizinische Genetik, UKbB, Université de Bâle

Prof. Dr Sabina Gallati, Abteilung für Humangenetik, Universitätsklinik für Kinderheilkunde,
Hôpital de l'Île, Berne

Dr Patrick Imhasly, journaliste scientifique, Berne

Prof. Dr. Peter Miny, Abteilung Medizinische Genetik, UKbB, Université de Bâle

Prof. Dr Hansjakob Müller, Abteilung Medizinische Genetik, UKBB/DBM, Université de Bâle

Prof. Dr Andreas Papassotiropoulos, Molekulare Psychiatrie, Université de Bâle

Dr Rouven Porz, responsable Ethikstelle, Hôpital de l'Île, Berne

dipl. biol. Friedel Wenzel, Abteilung Medizinische Genetik, UKbB, Université de Bâle

Commission de rédaction

PD Dr Deborah Bartholdi, Institut für Medizinische Genetik, Université de Zurich

Prof. Dr Sabina Gallati, Abteilung für Humangenetik, Universitätsklinik für Kinderheilkunde,
Hôpital de l'Île, Berne

Prof. Dr Hansjakob Müller, Abteilung Medizinische Genetik, UKBB/DBM, Université de Bâle

Dr Hermann Amstad, ASSM, Bâle

Dr Katrin Cramer, ASSM, Bâle

Glossaire

ADN

Abréviation pour acide désoxyribonucléique. Molécule composée de deux brins, support de l'hérédité.

Allèle

Variante d'un gène ou, au sens large, d'une séquence d'ADN. S'il peut y avoir de nombreux allèles différents dans l'ensemble de la population, chaque personne normale possède au plus deux allèles: l'un hérité de la mère, l'autre du père. La version «normale» est appelée allèle de type sauvage.

Alpha-fœtoprotéine (AFP)

Protéine provenant du fœtus qui se trouve dans le liquide amniotique et le système sanguin de la mère. Elle donne des indications sur les malformations (en particulier les anomalies du tube neural) et les anomalies chromosomiques, en combinaison avec d'autres paramètres (hormones).

Amniocentèse

Ponction dans la cavité amniotique, afin de prélever du liquide amniotique dans lequel nagent les cellules fœtales.

Aneuploïdie

Anomalie du nombre normal de chromosomes et, à l'heure actuelle, à la présence de certains segments chromosomiques.

Aneusomie

Anomalie quantitative de matériel chromosomique dans un noyau cellulaire.

Anticipation

Manifestation plus précoce et plus grave d'une maladie héréditaire chez les générations suivantes.

ARN

Acide ribonucléique simple brin. Copie de l'ADN.

Autosome

Tout chromosome, à l'exception des chromosomes sexuels (gonosomes).

Chromosomes

Éléments du noyau de la cellule, composés de chromatine (protéines et ADN) et qui contiennent les caractères héréditaires. On différencie les autosomes et les gonosomes (chromosomes sexuels).

Chromosomes homologues

Conformes en ce qui concerne l'apparence et l'ordre des gènes, ils s'unissent avant la division cellulaire. Chaque cellule diploïde possède un jeu de chromosomes du père et un jeu de la mère, tous deux homologues (exception: chromosomes sexuels de l'homme).

Cordocentèse

Ponction transabdominale de vaisseaux sanguins du cordon ombilical, réalisée sous contrôle ultrasonographique.

Cytogénétique

Science et technologie de l'analyse chromosomique.

Diagnostic préimplantatoire

Analyse génétique, réalisée avant l'implantation d'un embryon, sur des globules polaires ou des cellules issues d'une biopsie embryonnaire.

Diploïde

Consistant en deux jeux de chromosomes homologues, l'un provenant du père et l'autre de la mère.

Dominant

En parlant du comportement d'un allèle, qui se manifeste clairement dans le phénotype à l'état hétérozygote.

Empreinte génomique

Dépendance de l'expression d'un gène, selon qu'il ait été transmis par les cellules germinales de la mère ou par celles du père.

Enzyme

Biocatalyseur qui accélère les réactions biochimiques et les fait s'accomplir dans une certaine direction.

Épigénétique

Science des processus s'opérant dans le patrimoine héréditaire et entraînant une transformation du phénotype, sans modification correspondante de la séquence nucléotidique de l'ADN.

Études d'association du génome GWAS

Études d'association couvrant l'ensemble du génome.

Expressivité

Manifestation variable d'une maladie héréditaire chez des personnes possédant la même prédisposition.

Gène

Facteur héréditaire, unité fonctionnelle de la transmission héréditaire. Porteur de l'information pour la synthèse d'une protéine ou d'une molécule d'ARN particulière. Un gène correspond à une séquence définie d'ADN.

Génétique moléculaire

Science et technologie de l'analyse de l'ADN et de l'ARN.

Génome

Ensemble des gènes d'un organisme ou d'une organelle.

Génotype

Totalité de l'information génétique d'un individu ou d'une cellule.

Gonosomes

Chromosomes sexuels: chromosomes X et Y.

Haploïde

En parlant d'une cellule, composé d'un jeu simple de chromosomes, d'un seul exemplaire de chaque chromosome. Les gamètes sont haploïdes.

Hémizygotie, hémizygote

Exemplaire unique d'un gène particulier dans un jeu chromosomique diploïde. Les sujets masculins ne peuvent avoir qu'un allèle d'un gène localisé sur le chromosome X; ils sont de ce fait hémizygotés, contrairement aux sujets féminins.

Héritabilité

Part de la variation, déterminée par des facteurs héréditaires, d'un trait (causé par des facteurs multiples) ou d'une prédisposition à la maladie.

Hétérogénéité

Deux ou plusieurs génotypes différents entraînant un phénotype d'apparence homogène.

Hétérozygotie

Présence de deux allèles différents sur les deux chromosomes homologues. Des allèles comprenant différentes mutations susceptibles de provoquer des maladies (hétérozygotie composite) peuvent être à l'origine de maladies transmises sur le mode récessif autosomique.

Hétérozygotie composite

Présence de gènes comprenant différentes mutations sur le même locus.

Histones

Protéines fortement basiques associées à l'ADN dans les chromosomes. Elles jouent un rôle particulier lors de la condensation de la chromatine.

Holandrique

Concerne la transmission d'un gène localisé sur le chromosome Y.

Homozygotie

Présence du même allèle sur les deux chromosomes homologues.

Hybridation de cellules

Fusion de cellules d'origine diverse.

Hybridation de l'ADN

Appariement, spécifique à la séquence, de brins d'ADN complémentaires.

Interférence ARN

Blocage de l'expression génétique par de petites molécules d'ARN.

Marqueur génétique

Caractéristique génétique servant à marquer des locus génétiques particuliers.

Microaneuploïdie

Petite aberration chromosomique non détectable au microscope optique.

Monogénique

Déterminé par un seul gène.

Monosomie

Présence d'un seul exemplaire d'une paire de chromosomes homologues ou d'un seul de ses segments, chez un individu ou dans une cellule.

Mosaïcisme

Présence, chez une personne, d'au moins deux lignées de cellules, dont les différences génétiques sont toutes issues du même zygote.

Multifactoriel

Causé par la présence de nombreux facteurs concomitants: génétiques, externes et internes (par ex. le vieillissement).

Mutation

Transformation durable au sein du patrimoine héréditaire (chromosome, gène); en principe, elle peut être transmise de manière héréditaire.

Paire de bases (pb):

Deux bases purines ou pyrimidines se trouvant face à face dans l'ADN. La taille d'une séquence d'ADN est exprimée en pb. (kb = kilobase = 1'000 pb).

PCR (abréviation de Polymerase Chain Reaction) ou réaction en chaîne par polymérase

Procédé consistant à multiplier des milliards de fois de petites séquences d'ADN pour pouvoir les analyser.

Pénétrance

Fréquence avec laquelle l'allèle se manifeste chez les individus porteurs, au sein d'une famille ou d'une population.

Phénotype

Apparence extérieure (et caractère) d'un individu, d'une cellule ou d'une molécule; il est déterminé par le génotype et d'autres influences.

Polygénique

En parlant du phénotype, déterminé par plusieurs gènes.

Polyploïdie

Présence de plus de deux jeux de chromosomes.

Prélèvement des villosités choriales

Prélèvement d'un échantillon de tissu du chorion (en anglais: chorion villus sampling, CVS).

Prénatal

Qui précède la naissance.

Récessif

En parlant du comportement des allèles, qui ne se manifeste dans le phénotype qu'à l'état homozygote.

Risque de base

Risque général d'apparition d'une maladie ou d'un handicap au sein d'une population.

SNPs (se prononce: «Snips»)

Polymorphismes nucléotidiques de l'ADN (en anglais: single nucleotide polymorphisms).

Sonde ADN

ADN à brin simple, radioactif ou marqué avec un colorant fluorescent qui se fixe sur un ADN complémentaire et le rend ainsi visible (mise en évidence de segments de gènes ou de segments de chromosomes).

Technique d'hybridation fluorescente in situ (FISH)

Technique permettant l'identification de chromosomes ou de segments de chromosomes pendant la division cellulaire ou dans l'interphase, au moyen de sondes marquées avec une substance fluorescente.

Technique de coloration en bandes, technique de bandes

Méthode de coloration faisant apparaître des profils de bandes reproductibles sur les chromosomes, permettant de les identifier clairement et de caractériser les aberrations structurales.

Télomère

Terminaison d'un chromosome.

Trisomie

Présence en trois exemplaires d'un chromosome particulier, chez un individu ou dans une cellule.

Variabilité

Distribution de fréquence de certains génotypes dans la population.

Sites Internet comprenant des informations complémentaires et adresses de contact

Internet regorge d'informations sur les maladies et les tests génétiques, mais il est souvent difficile d'évaluer la fiabilité de ces informations. Les sites Internet mentionnés ci-dessous sont considérés comme fiables et de haute qualité sur le plan international.

Génétique en général

National Institute of Health, USA

Informations importantes sur pratiquement tous les aspects de la génétique:
www.nhgri.nih.gov

Projets génome

Informations générales et spécifiques concernant différents projets du génome:
www.nature.com/genomics, www.genome.ucsc.edu

Indications concernant les maladies et tests génétiques

OMIM

Base de données sur les gènes humains, leurs mutations connues et répercussions cliniques. Poursuite de la collecte de données génétiques fondée par Victor McKusick, Mendelian Inheritance of Man: www.ncbi.nlm.nih.gov/omim

GeneTests / GeneClinics

GeneTests contient des indications sur des laboratoires proposant des tests de génétique moléculaire, en vue de déceler des prédispositions particulières à des maladies, dans le cadre de tests de routine ou de projets de recherche. GeneClinics contient des articles concernant des maladies génétiques spécifiques. Les deux bases de données se trouvent sur le même portail Internet depuis 2003: www.genetests.org, www.geneclinics.org

Orphanet

Contient des informations sur des maladies rares, qu'elles soient d'origine génétique ou non: www.orpha.net

European Directory of DNA Laboratories

Laboratoires ADN européens, ainsi que leurs offres; inclut les pays non germanophones: www.eddnal.com

Sociétés médicales

Société Suisse de Génétique Médicale

Comprend des informations sur les institutions de génétique médicale en Suisse: www.sgmng.ch

Deutsche Gesellschaft für Humangenetik

Informations sur la génétique humaine en Allemagne, incluant des services de conseil et organisations d'entraide: www.gfhev.de

Société européenne de génétique humaine

Informations de fond et recommandations relatives aux analyses génétiques et à la prise en charge en génétique médicale: www.eshg.org

Fondation Kosch

Kosch est l'organisation faîtière des centres de contact régionaux pour les groupes d'entraide en Suisse. Informations et adresses de groupes d'entraide en Suisse et au Liechtenstein: www.kosch.ch

Centres universitaires de génétique médicale

Bâle

Abteilung für Medizinische Genetik, UKBB/DBM

Burgfelderstr. 101 (Haus J), 4055 Bâle, T 061 704 12 60, F 061 704 12 61

www.ukbb.ch/de/ukbb/das-spital/abteilungen/medizinische-genetik.html

Berne

Abteilung für Humangenetik, Universitätsklinik für Kinderheilkunde, Hôpital de l'Île, 3010 Berne,
T 031 632 94 46, F 031 632 94 84

www.kinderkliniken.insel.ch/de/kinderkliniken/kinderheilkunde/kiheil-humangenetik/

Genève

Division de Génétique Médicale, CMU 1, rue Michel-Servet, 1211 Genève 4,

T 022 72 57 07, 022 702 57 06

<http://medgen.unige.ch/>

Lausanne

Service de génétique médicale, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, 1011 Lausanne,

T 021 314 33 84, F 021 314 33 85

www.chuv.ch/dml/home/dml_lge_home.htm

Zurich

Institut für Medizinische Genetik der Universität Zürich, Schorenstrasse 16,

8603 Schwerzenbach, T 01 655 70 51, F 01 655 72 20

www.medgen.uzh.ch/index.html



SAMW

Schweizerische Akademie
der Medizinischen
Wissenschaften

ASSM

Académie Suisse
des Sciences Médicales

ASSM

Accademia Svizzera delle
Scienze Mediche

SAMS

Swiss Academy
of Medical Sciences