

Dépistage des Maladies Génétiques en Population Enjeux et Tensions

Ségolène Aymé

INSERM SC11

segolene.ayme@inserm.fr

Médecine prédictive: un vieux concept

- Notion de facteur de risque née avec l'épidémiologie
 - Tabac et cancer du poumon
 - Hypertension artérielle et maladies cardio-vasculaires
 - Hypercholestérolémie et infarctus du myocarde
- Méthode d'identification des facteurs de risque
 - Examen clinique
 - Mesure du poids, de la tension artérielle, de la glycémie
 - Test génétique

Médecine prédictive ou médecine probabiliste ?

- Notion de facteur de risque née avec l'épidémiologie
 - Contribution du facteur à la survenue de l'évènement
 - Notion quantitative: part attribuable
 - Notion temporelle: délai entre exposition et évènement
- Transposition à la génétique
 - Contribution de certaines mutations à certains phénotypes
 - Part attribuable de 1% à 100%
 - Notion temporelle: délai peut être très long

Seule la médecine prédictive génétique fait peur: pourquoi?

- Surestimation de la valeur prédictive des tests
 - Caractère inéluctable du patrimoine génétique
 - Croyance en l'impossibilité de moduler l'expression des gènes
- Image négative des mutations car les maladies génétiques connues sont graves
 - Notion de terrain familial
- Confusion entre tests diagnostics et tests de dépistage
- Confusion entre risque populationnel et risque individuel

Le contexte ...

- Explosion de tests moléculaires et biochimiques disponibles
- Forte pression du marché et des professionnels concernés
- Perception que dépistage = bénéfique systématique
- Faible culture de Santé Publique en France
- Anarchie des initiatives

Les tensions éthiques en Génétique...

- Tests génétiques
- Mais aussi
 - Diagnostic prénatal / pre-implantatoire
 - Dépistages en population
 - Bases de données nominatives
 - Banques d'ADN
 - Thérapie génique
 - Brevets sur les gènes

Anomalies géniques: les faits

- Taux de mutation élevé
 - Radiations telluriques et cosmiques
 - misappariements
- Mécanisme variés
- Gradient du simple variant de la « normale » à la pathologie caractérisée
- 1% de la population exprime une maladie monogénique
- Chacun est porteur de 2 à 3 gènes majeurs pathologiques à effet récessif

Les connaissances actuelles

- 20 à 30 000 gènes dont 2 000 sont connus comme associés à des pathologies majeures chez l'homme
- 3 000 autres phénotypes se transmettant sur un mode mendélien = autant de gènes à découvrir
 - 2/3 apparaissent dès l'enfance
 - 1/3 ne s'expriment qu'à l'âge adulte
- Bases de connaissance: OMIM et Orphanet

Les connaissances actuelles

- Les gènes sont organisés en systèmes
- Le génome est plastique
- L'expression du génome est régulée par l'environnement
- La sélection naturelle et l'adaptation ont des effets conjoints de spécification de la génétique des populations + déséquilibre de liaison

La génétique des maladies

- Gènes mendéliens
 - Nécessaires et suffisants pour l'expression d'un caractère
 - 5 à 6 000 gènes
- Gènes majeurs de susceptibilité
 - Nécessaires mais pas suffisants (HLA)
 - nombre ?
- Gènes modificateurs
 - Ni nécessaires, ni suffisants
 - 10 à 20 000 gènes ?

Composante génétique des maladies multifactorielles

- Hétérogénéité
 - Plusieurs gènes et plusieurs variant de ces gènes sont impliqués
- Effets faibles
 - Effet de chaque gène faible – modèles complexes – pas d'extrapolation d'une population à l'autre
- Fréquence élevée
 - Allèles anciens à effet faible
 - gènes à effet fort sont rares: variants récents
- Risque relatif de 1.1 à 10 / attribuable faible

Figure: Risque attribuable à des variants génétiques

Prévalence du génotype à risque

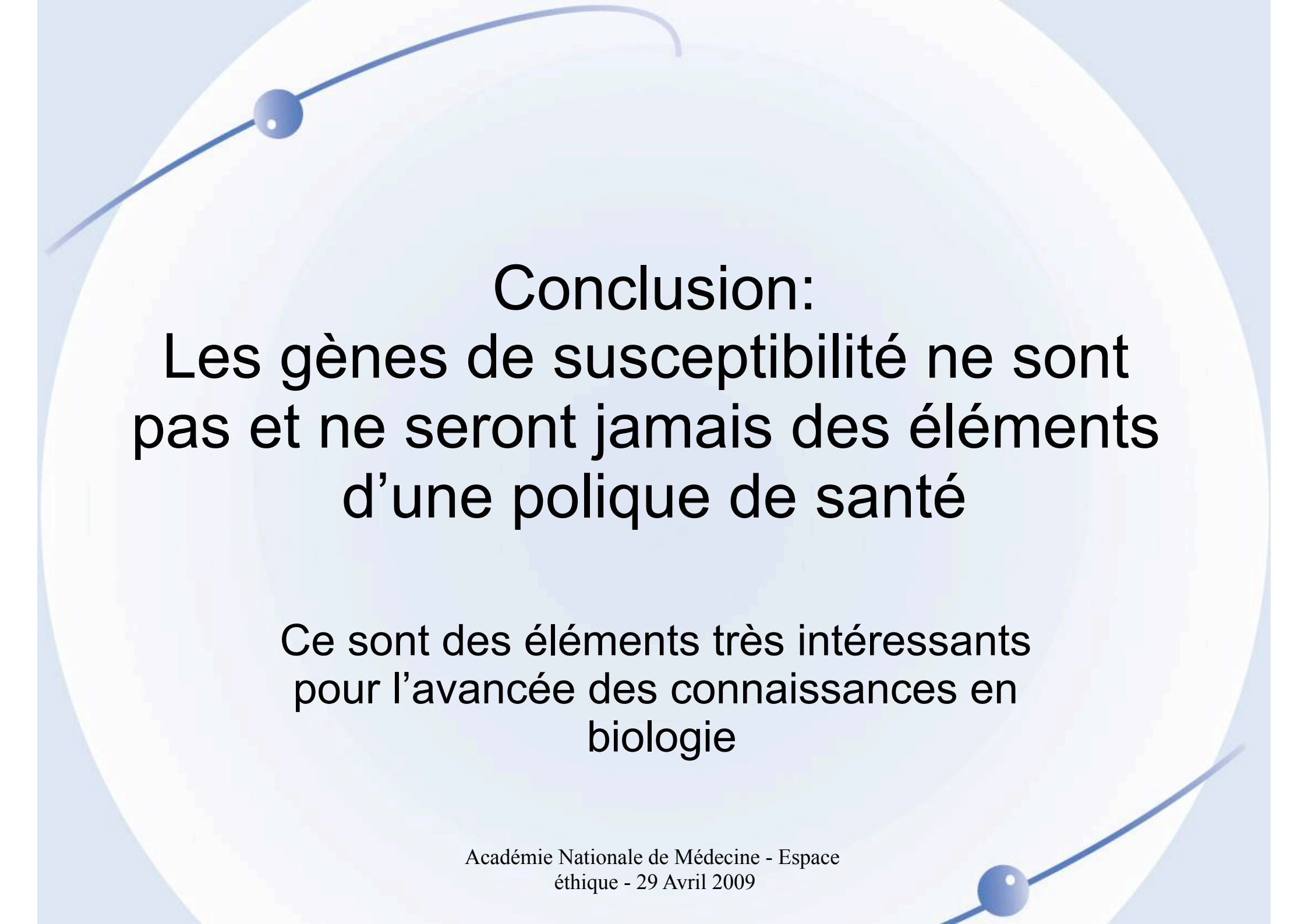
	0,001	0,01	0,1	0,5		
Risque relatif	1,5	0,05%	0,5%	5%	20%	<i>ACE I/D</i>
	3,0	0,2%	2%	17%	50%	<i>ApoEε4 et infarctus du myocarde</i>
	10,0	0,9%	8%	30%	82%	<i>ApoEε4 et maladie d'Alzheimer</i>
						<i>Hypercholestérolémie familiale et infarctus du myocarde</i>

Prothrombine G20210A et thrombose veineuse

Facteur V Arg506Gln et thrombose veineuse

Composante génétique des maladies multifactorielles

- Pléiotropie
 - Un variant affect plusieurs phénotypes
- Epistasie
 - Un même trait est influencé par plusieurs gènes
- Pénétrance
 - Probabilité faible que le caractère s'exprime si génotype
- Effets haplotypique
 - Co-présence de plusieurs variants sur un segment de chromosome: spécifique de populations
- Interaction entre gènes
- Interaction gène-environnement
- Interaction avec développement



Conclusion:
Les gènes de susceptibilité ne sont pas et ne seront jamais des éléments d'une politique de santé

Ce sont des éléments très intéressants pour l'avancée des connaissances en biologie

Les applications établies de la génétique en médecine

- Comprendre l'origine de maladies et leur physiopathologie
- Etablir le diagnostic chez des malades
- Diagnostiquer des maladies avant leur expression
- Dépister des personnes à risque éventuel si intervention possible ou prise de décision

1- Comprendre les maladies

- Etablir l'étiologie
- Identifier le(s) gène(s) en cause
- Étudier l'expression du gène
- Établir le processus par lequel la protéine anormale ou absente provoque l'anomalie observée
- Imaginer éventuellement une parade comme traitement

• 2- Etablir le diagnostic

- Test de certitude
 - si gène unique et nombre de mutations limité
 - Laboratoire disponible et coût acceptable
- Etape capitale pour les malades et leur famille
 - Permet d'inférer le mode de transmission
 - Permet de dépister les apparentés à risque
 - Permet éventuellement un diagnostic prénatal ou préimplantatoire

2- Diagnostic prénatal

- Objectifs
 - Informer les couples sur l'état de santé de l'enfant
 - Réduire le niveau d'anxiété des couples à risque
 - Donner la possibilité d'interrompre la grossesse
 - Assurer une prise en charge optimale
- Mise en œuvre et encadrement
 - Dans des centres de diagnostic prénatal pluridisciplinaire
 - Décision collégiale
 - Loi de Bioéthique de 1994

3- Diagnostiquer des maladies avant leur expression

- Possibilité de savoir à l'avance si une maladie va apparaître
 - Maladies neurodégénératives et cancers
 - Ex: maladie de Huntington
 - Cancer du sein ou du colon
- Motifs:
 - Informer la personne concernée sur son état de santé
 - Prévenir la survenue de la maladie
 - Traiter tôt
 - Eviter de transmettre la maladie
 - Adapter le mode de vie

3- Diagnostiquer des maladies avant leur expression (suite)

- Modalités de mise en œuvre du diagnostic présymptomatique
 - Approche pluridisciplinaire
 - Protocole sur plusieurs semaines
- Encadrement juridique
 - Laboratoires et consultations agréés
 - Exclusion des mineurs
- Conséquences sociales
 - Discrimination sociale/atteinte de la vie privée
 - Sélection embauche /assureurs

4- Dépister les personnes à risque...

- Dépistage
 - Offre collective / élément d'une politique de santé
 - Personne saine à risque faible
 - Non demandeuse
- Risque statistique
 - Risque estimé en probabilité ou risque relatif
 - Pas de possibilité de confirmer ou infirmer
 - Risque = Hauteur du risque + nature du risque

4- Motifs du dépistage

- Dépistage néonatal
 - Traiter précocément
 - Identifier les couples à risque
- Dépistage chez l'adulte jeune
 - Traiter précocément / Prévenir / choix de vie
 - Éviter de transmettre/recourir au diagnostic prénatal
- Dépistage prénatal
 - Offrir l'option d'interrompre la grossesse

Le dépistage en cascade

- Dépistage chez des personnes saines et non demandeuses
- Mais apparentées à des personnes malades
- Dépistage plus « rentables »
- En particulier en raison des nombreux gènes modificateurs
 - Ex: hémochromatose

Les bénéficiaires du dépistage

- **Le bénéfice est pour la personne testée**
 - traitement, prévention, choix de vie, info
 - Dépistage néonatal de la phénylcétonurie
- **Les bénéficiaires sont les parents**
 - DPN, reproduction, choix de vie, info
 - Ex: myopathie de Duchenne
- **Le bénéficiaire est la société**
 - Evitement des cas et diminution des coûts de santé
 - Rentabilité du dépistage de la trisomie 21

Raisons pour une multiplication des offres de test et une pression pour l'extension des dépistages

- Investissements massifs dans la génomique
 - Nécessité d'un retour sur investissement
- Conflits d'intérêt entre chercheurs, industriels et décideurs
- Pilotage de la demande par l'offre
 - Ex Thrombophilie et Facteur V Leiden

Les grands problèmes actuels

- Au niveau des laboratoires de test
 - Quasi absence de standardisation
 - Contrôle de qualité très insuffisant
 - Interprétation des tests absente ou partielle
 - Mondialisation de l'offre
- Au niveau de l'évaluation des tests
 - Marquage CE seulement
 - Pas d'évaluation de l'utilité clinique
 - Politique de remboursement incohérente

• Les grands problèmes

- Absence de conseil génétique
 - Calculer le risque
 - Transmettre l'information de façon compréhensible
 - Accompagner le processus d'appropriation et de décision éventuel
- Renchérissement des coûts de santé
 - Consommation +++ de tests inutiles
- Absence de prise en charge
 - Suivi des conséquences individuelles et familiales

Les solutions

- Mise en place de contrôle de qualité
- Evaluation des tests avant leur mise sur le marché par des instances indépendantes et prise en charge des seuls tests utiles
- Evaluation des politiques de dépistage
- Développement du métier de conseiller génétique
- Diffusion d'une information grand public sur les tests / protection du consommateur

The background features a large, light blue circle with a white center. Overlaid on this are several concentric circles in shades of light blue and white. Two dark blue curved lines, resembling orbits or paths, cross the frame. Each line has a small dark blue sphere with a white dot in the center, positioned at the top-left and bottom-right respectively.

Les tensions éthiques

Académie Nationale de Médecine - Espace
éthique - 29 Avril 2009

Ethique et Génétique: des particularités

Les principes fondamentaux de l'éthique appliqués à la génétique

- **Bénéficine:**

- Difficulté de définir clairement la bénéficine
- Point de vue du malade ?
- de sa famille ?
- de la société ?

Ethique et Génétique: des particularités

Les principes fondamentaux de l'éthique appliqués à la génétique

- **Non maléficienne :**

- Briser l'innocence: le droit de ne pas savoir
- Briser la confidentialité
- Effets indirects sur des tiers: dépistage en cascade

Ethique et Génétique: des particularités

- **Respect de l'autonomie**
 - Acceptation de tous les systèmes de valeur
 - Difficulté du consentement éclairé du fait de la complexité des concepts
 - Vers une éthique administrative (consentement signé)
- **Justice distributive et équité**
 - Maladies rares: des milliers
 - Fort impact en santé publique
 - Coûts élevés car pas de standardisation possible

Ethique et Génétique: des particularités

Problème spécifique: la dimension familiale

- Qui est le client ?

- L'homme? La femme? Le bébé à naître? Le couple? La famille élargie
- Qui a la priorité si conflits d'intérêt ?

Ethique et Génétique: des particularités

Problème spécifique: la dimension temporelle

- Garder des données pouvant servir aux générations futures
- Garder du matériel biologique ?
- Informatiser les données ?
- Obligation de re-contacter ?

Deux champs différents...

- Ethique des choix individuels
 - Condition du respect des choix individuels et encadrement des pratiques
- Ethique des choix collectifs
 - Politiques de remboursement des tests et de dépistage

Classification des offres de test

- A visée diagnostique
 - Demande individuelle
 - Maladie probable ou certaine
 - Élément d'une offre de soin
 - Financé par le système de remboursement des soins
- A visée de dépistage
 - Offre collective
 - Personnes saines à faible ou haut risque
 - Élément d'une politique de santé
 - Financé spécifique sur le budget prévention

Classification par objectif

- À visée thérapeutique
- À visée préventive
 - Retrait d'exposition/co-facteur
- Prise de décision
 - Choix de vie/travail
 - Procréation
 - Recours au diagnostic prénatal
- Information pure

Classification par age concerné

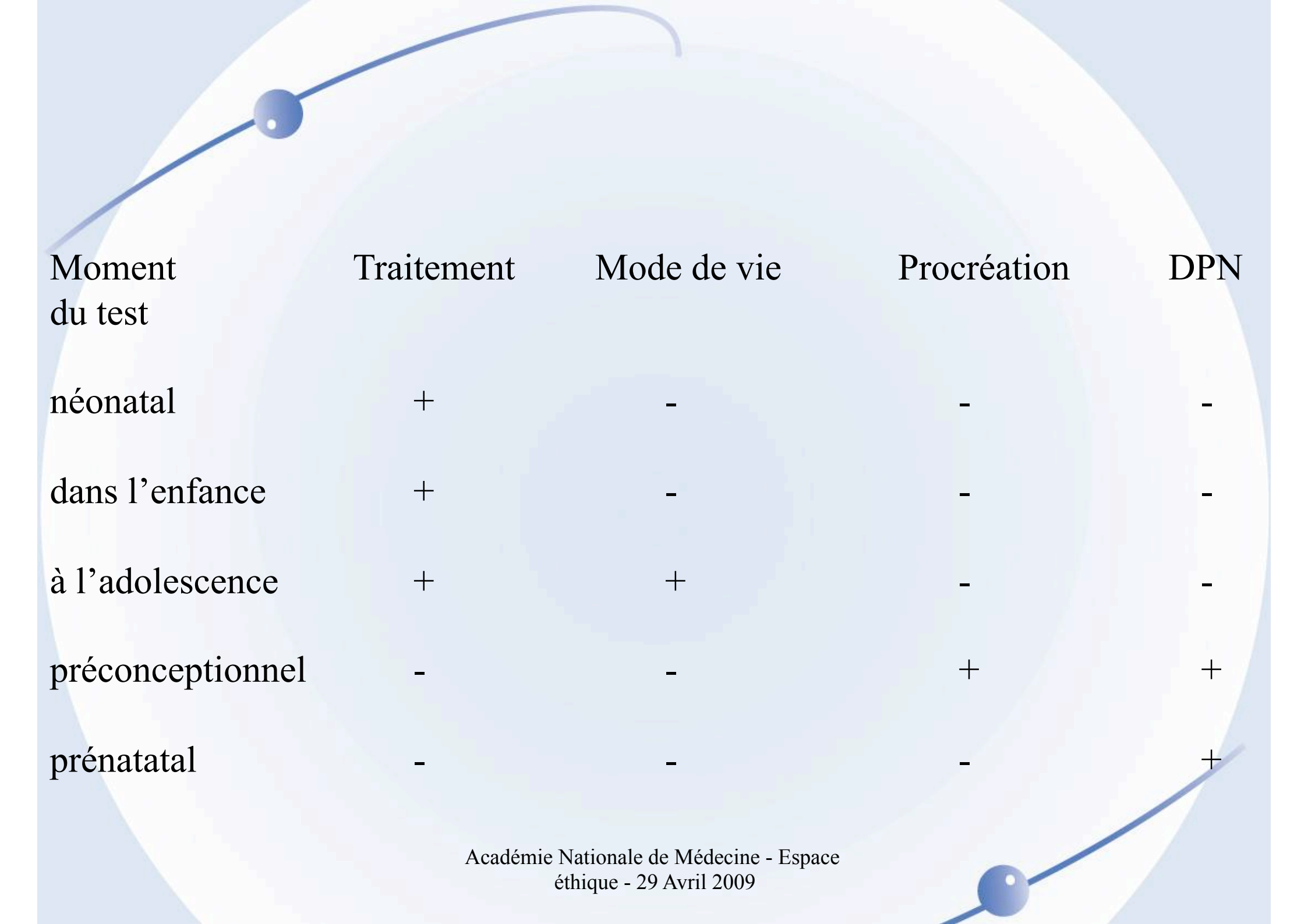
- - Dépistage anténatal
- - Dépistage néonatal
- - Dans l'enfance
- - Chez l'adulte jeune
- prénuptial
- préconceptionnel

Classification par stade clinique

- Diagnostic des personnes malades symptomatiques
- Dépistage des personnes pre-symptomatiques qui seront un jour malades
 - - Probabilité = 1 mais quand ?
- Dépistage des personnes ayant un probabilité augmentée de développer une maladie
 - - Risque statistique et quand ?
- Dépistage des transmetteurs potentiels
 - Heterozygotes + conductrices de mal. liées à l'X

Classification par bénéficiaire

- Le bénéfice est pour la personne testée
traitement, prévention, choix de vie, info
- Les bénéficiaires sont les parents
DPN, reproduction, choix de vie, info
- Le bénéficiaire est la société
 - Assureur santé: évitement des cas et diminution des coûts de santé



Moment du test	Traitement	Mode de vie	Procréation	DPN
néonatal	+	-	-	-
dans l'enfance	+	-	-	-
à l'adolescence	+	+	-	-
préconceptionnel	-	-	+	+
prénatal	-	-	-	+

Dépistage en population générale

Critères internationaux

- Accord général sur les bénéfices du point de vue des professionnels et des patients
- Problème de santé publique: nombre et/ou gravité
- Intervention efficace ou décision importante dépendante du résultat du test
- Test efficace et adapté

Dépistage en population générale

Recommandations

- bénéfice >>> risque
- bénéfice pour la personne dépistée et non pour des tiers ou la société
- bénéfice et risque évalués dans des programmes pilotes
- après avoir exploré toutes les autres options

Dépistage en population générale

Recommandations

- Des critères économiques seuls ne peuvent justifier un dépistage
- même si bénéfice $>$ risque, le test doit être optionnel
- le but et la population cible doivent être définis

Dépistage néonatal en Europe: programmes en population

- **Phénylcétonurie**

- Allemagne, Belgique, Chypre, Danemark, France, Grande-Bretagne, Grèce, Italie, Norvège, Pays-Bas, Portugal, Suède

- **Hypothyroïdie**

- Allemagne, Belgique, Chypre, Danemark, Finlande, France, Grande-Bretagne, Grèce, Italie, Norvège, Pays-Bas, Portugal, Suède

- **Galactosémie**

- Allemagne, Belgique, Italie, Suède

- **Mucoviscidose**

- France

Dépistage génétique chez l'adulte: programmes régionaux ou pilotes

- **Hémochromatose**
 - Finlande, Norvège, Grande-Bretagne
- **Facteur V Leiden**
 - Finlande
- **Hypercholestérolémie**
 - Norvège, Pays-Bas

CONCLUSION

- Pas de programme qui fasse l'unanimité sauf la phénylcétonurie et l'hypothyroïdie en période néonatale
- Les programmes existants sont largement pilotes ou réservés à des sous-populations à haut risque
- Quelques programmes ne répondent pas aux critères internationaux
- Pas d'instance d'évaluation en France

Les étapes de l'évaluation...

- Evaluation des techniques
 - performance du test
 - évaluation théorique de l'utilité (modèles)
 - Comparaison des modèles
- Evaluation des pratiques
 - performance du test en situation réelle
 - Évaluation de l'utilité clinique réelle
- Evaluation des politiques
 - - dont évaluation économique

Orphanet est à votre service...





Merci de votre attention !

Académie Nationale de Médecine - Espace
éthique - 29 Avril 2009