

Tests génétiques

LES ENJEUX DU NOUVEAU
MILLÉNAIRE

SCIENCE ET INNOVATION



OCDE 

© OCDE, 2000

© Logiciel, 1987-1996, Acrobat, marque déposée d'ADOBE.

Tous droits du producteur et du propriétaire de ce produit sont réservés. L'OCDE autorise la reproduction d'un seul exemplaire de ce programme pour usage personnel et non commercial uniquement. Sauf autorisation, la duplication, la location, le prêt, l'utilisation de ce produit pour exécution publique sont interdits. Ce programme, les données y afférentes et d'autres éléments doivent donc être traités comme toute autre documentation sur laquelle s'exerce la protection par le droit d'auteur.

Les demandes sont à adresser au :

Chef de la division des Publications
Direction des relations publiques et de la communication
2, rue André-Pascal
75775 Paris, Cedex 16, France.

Conférences de l'OCDE

Tests génétiques

LES ENJEUX
DU NOUVEAU MILLÉNAIRE



ORGANISATION DE COOPÉRATION ET DE DÉVELOPPEMENT ÉCONOMIQUES

ORGANISATION DE COOPÉRATION ET DE DÉVELOPPEMENT ÉCONOMIQUES

En vertu de l'article 1^{er} de la Convention signée le 14 décembre 1960, à Paris, et entrée en vigueur le 30 septembre 1961, l'Organisation de Coopération et de Développement Économiques (OCDE) a pour objectif de promouvoir des politiques visant :

- à réaliser la plus forte expansion de l'économie et de l'emploi et une progression du niveau de vie dans les pays Membres, tout en maintenant la stabilité financière, et à contribuer ainsi au développement de l'économie mondiale ;
- à contribuer à une saine expansion économique dans les pays Membres, ainsi que les pays non membres, en voie de développement économique ;
- à contribuer à l'expansion du commerce mondial sur une base multilatérale et non discriminatoire conformément aux obligations internationales.

Les pays Membres originaires de l'OCDE sont : l'Allemagne, l'Autriche, la Belgique, le Canada, le Danemark, l'Espagne, les États-Unis, la France, la Grèce, l'Irlande, l'Islande, l'Italie, le Luxembourg, la Norvège, les Pays-Bas, le Portugal, le Royaume-Uni, la Suède, la Suisse et la Turquie. Les pays suivants sont ultérieurement devenus Membres par adhésion aux dates indiquées ci-après : le Japon (28 avril 1964), la Finlande (28 janvier 1969), l'Australie (7 juin 1971), la Nouvelle-Zélande (29 mai 1973), le Mexique (18 mai 1994), la République tchèque (21 décembre 1995), la Hongrie (7 mai 1996), la Pologne (22 novembre 1996) et la Corée (12 décembre 1996). La Commission des Communautés européennes participe aux travaux de l'OCDE (article 13 de la Convention de l'OCDE).

Also available in English under the title:

Genetic Testing

POLICY ISSUES FOR THE NEW MILLENNIUM

© OCDE 2000

Les permissions de reproduction partielle à usage non commercial ou destinée à une formation doivent être adressées au Centre français d'exploitation du droit de copie (CFC), 20, rue des Grands-Augustins, 75006 Paris, France, Tél. (33-1) 44 07 47 70, Fax (33-1) 46 34 67 19, pour tous les pays à l'exception des États-Unis. Aux États-Unis, l'autorisation doit être obtenue du Copyright Clearance Center, Service Client, (508)750-8400, 222 Rosewood Drive, Danvers, MA 01923 USA, ou CCC Online : <http://www.copyright.com/>. Toute autre demande d'autorisation de reproduction ou de traduction totale ou partielle de cette publication doit être adressée aux Éditions de l'OCDE, 2, rue André-Pascal, 75775 Paris Cedex 16, France.

AVANT-PROPOS

Le présent rapport résume les sujets, questions et considérations de principe abordées au cours de l'atelier OCDE sur les « Tests génétiques : Les enjeux du nouveau millénaire ». L'atelier s'est tenu à Vienne du 23 au 25 février 2000, sous le parrainage conjoint de la Commission européenne et des gouvernements autrichien et britannique. Il a réuni quelque 150 experts et délégués des 29 pays de l'OCDE.

Les principaux buts et objectifs de l'atelier étaient les suivants :

- Examiner la situation actuelle des tests génétiques et évaluer l'incidence des nouvelles techniques génétiques sur les pratiques de soins dans les prochaines années.
- Examiner l'incidence de la mise sur le marché de nouvelles techniques génétiques sur l'économie de la santé et sur l'offre de tests génétiques.
- Examiner les meilleures pratiques et faire des déclarations de principe sur les points suivants :
 - Importance du conseil génétique.
 - Stockage et confidentialité des échantillons et des données génétiques.
 - Facilitation de l'accès aux tests génétiques.
 - Participation judicieuse des associations de consommateurs et de malades à l'élaboration de la politique, de la réglementation et de la surveillance.
 - Réalisation des tests dans des établissements agréés.
- Évaluer les avantages de l'harmonisation internationale dans les domaines suivants :
 - La réglementation de la validation des tests génétiques.
 - La reconnaissance internationale des projets d'assurance qualité externe.

- La définition de normes d'enregistrement des données génétiques.
- L'analyse de l'efficacité des nouveaux tests génétiques et des nouvelles techniques.
- La reconnaissance internationale de l'agrément des laboratoires.

Dans ce cadre, quatre grands sujets d'importance internationale ont été abordés à travers 24 exposés :

- L'accès aux tests génétiques.
- L'assurance qualité des laboratoires.
- Les conséquences du libre jeu du marché et du progrès technologique sur la disponibilité et la fourniture des services et sur le conseil génétique.
- Les aspects éthiques, juridiques et sociaux.

Le rapport a été établi par Madame Elettra Ronchi, membre du Secrétariat de l'OCDE, avec le concours de Doranne Lecercle pour l'édition et l'aide de Sonia Guiraud, Alysia Ritter et Stella Horsin pour le secrétariat. Il s'appuie sur les exposés, les transcriptions écrites des débats entre experts et les commentaires faits à l'occasion de l'atelier de Vienne. Il a été mis à jour pour y intégrer des éléments importants de rapports récents et des informations sur l'évolution des réglementations nationales et internationale. L'assistance de l'équipe du Centre de Documentation et d'Information de l'OCDE et tout particulièrement d'Hilary Carroll et de Peter Raggett a été inestimable.

Le rapport a été soumis pour commentaires aux intervenants, présidents, membres des comités d'experts et rapporteurs qui ont participé à l'atelier OCDE de Vienne. Nous leur sommes redevables de leur aide précieuse et de leurs conseils. Le rapport a également été soumis au sous-groupe sur les biotechnologies liées à la santé humaine du groupe de travail sur la biotechnologie et a été débattu lors de la réunion du 2 octobre 2000.

Le programme de l'atelier figure à l'annexe 2. Plusieurs exposés seront reproduits intégralement dans la revue *Community Genetics* (S. Karger AG Basel ; http://www.karger.com/journals/cmng/cmng_jh.htm) sous la responsabilité de leurs auteurs. Les résumés des exposés paraîtront dans la revue *BioLaw and Business* (<http://www.biolaawbusiness.com/>) et ils peuvent être consultés sur le site Internet de l'OCDE : http://www.oecd.org/dsti/sti/s_t/biotech/prod/genetic_testing.htm.

Le rapport est publié sous la responsabilité du Secrétaire général de l'OCDE. Les points de vue qui y sont exprimés sont ceux exposés au cours de l'atelier et ne reflètent pas obligatoirement ceux de l'OCDE ou de ses pays Membres. La mention, dans le présent rapport, de sociétés, de noms de marque, de produits ou de procédés du commerce ne constitue ni un appui, ni une recommandation par l'OCDE ou par les organes cités plus haut.

TABLE DES MATIÈRES

Les tests genetiques : enjeux du nouveau millenaire	9
---	---

Partie I. Les tests génétiques : Nouveaux développements et impact socio-économique

Introduction	21
Qu'est-ce qu'un test génétique ?	21
Tests génétiques et pharmacogénétique : mise au point révolutionnaire de médicaments	23
Identification des gènes de sensibilité et PNS	23
« Le bon médicament pour le bon malade »	25
Programmes et services génétiques : conséquences probables de l'essor rapide des tests génétiques	27
Enseignements des programmes de dépistage	27
Diagnostic prénatal de la trisomie 21	27
Dépistage des hémoglobinopathies (thalassémie et drépanocytose)	28
Conseil génétique : prévoir les besoins	31

Partie II. Assurance de la qualité et de l'égalité d'accès

Recherche génétique des gènes de sensibilité	37
Décision de réalisation de tests	41
Assurance de la qualité des tests et des services génétiques	43
Comment garantir l'assurance de qualité des tests de génétique moléculaire ?	44

Partie III. Mesures d'encouragement et obstacles à la diffusion de nouveaux tests génétiques

Impacts des accords de licence restrictifs	53
Tendances probables de la demande : commercialisation directe auprès du patient/consommateur	55
Assurance privée et tests génétiques	58

Partie IV. Les banques d'ADN

Bases de données génétiques : tendances et questions de fond.....	63
Sécurité des banques de données d'ADN et de santé.....	64
Flux transfrontières de données, utilisation secondaire des données et consentement.....	67
<i>Annexe 1. La protection des plus vulnérables</i>	<i>71</i>
<i>Annexe 2. Programme de la Conférence.....</i>	<i>73</i>
<i>Annexe 3. Objectifs et portée de la Conférence.....</i>	<i>79</i>
<i>Annexe 4. Définition ad hoc des tests génétiques.....</i>	<i>82</i>

Liste des encadrés

1. Emploi des PNS dans les essais cliniques : faisabilité et implications pour l'action des pouvoirs publics.....	26
2. Hémoglobinopathies au Royaume-Uni	29
3. Estimation du risque cancéreux chez les porteurs de mutations BRCA1 et BRCA2.....	39
4. L'assurance qualité en Europe	46
5. Assurance qualité des tests génétiques aux États-Unis	48
6. Qu'est-ce que la cryptographie ?.....	66
7. La base de données du secteur de la santé islandais.....	70

LES TESTS GÉNÉTIQUES

ENJEUX DU NOUVEAU MILLÉNAIRE

*«et je ne crois pas
qu'il y avait de telles maladies
à l'époque d'Asclépios »
Platon, La République, Livre III*

Résumé

Le quasi-achèvement de la cartographie du génome humain a été annoncé le 26 juin 2000. Cette étape, tout comme les autres avancées scientifiques et techniques majeures, comme l'établissement d'une carte haute résolution des marqueurs génétiques ou des polymorphismes nucléotidiques simples (PNS), la mise au point de méthodes de traitement en parallèle à haut rendement (puces géniques, etc.), la robotique et la bio-informatique, vont faire progresser considérablement les tests génétiques. Les connaissances tirées de la cartographie du génome humain et de la carte des PNS conduiront au recensement systématique de presque tous les gènes responsables de maladies et à la mise au point de tests destinés à déceler les mutations responsables de maladies monogéniques, les sensibilités à de nombreuses affections courantes et les différences héréditaires de réaction aux traitements. L'arrivée des puces géniques et autres méthodes de traitement à haut rendement permettra l'étude en parallèle de nombreux marqueurs et mutations génétiques.

Les tests génétiques naissent à une cadence extraordinaire et nombre d'entre eux sont déjà sur le marché. La complexité du processus à mettre en œuvre pour déterminer les tests à adopter et à rembourser, le moment auquel ils doivent être réalisés, les personnes qui doivent en bénéficier et les modes d'élaboration de stratégies de conseil et de traitement appropriées constitue un défi majeur.

La participation active du secteur privé entraîne une croissance sans précédent de services commerciaux de tests génétiques et de leur commerce, services qui s'appuient sur des techniques diagnostiques et génétiques brevetées. Les répercussions potentielles sur les systèmes de santé des pays de l'OCDE, sur la réalisation et la vente de services génétiques et sur l'évolution des soins sont importantes. Les tests sont maintenant proposés à l'échelle internationale et les échantillons humains, avec les données correspondantes, sont de plus en plus échangés à l'échelle internationale, notamment à des fins de recherche, parfois à l'insu des donneurs. Ces échantillons et l'information génétique qu'ils recèlent peuvent être stockés dans des banques de données et exploités pour des besoins de santé publique ou pour approfondir la recherche et le développement.

Cependant, le cadre international nécessaire pour tirer profit des tests génétiques, garantir leur valeur analytique et clinique, protéger la sécurité, la vie privée et la confidentialité des informations génétiques stockées et pour égaliser les conditions de concurrence dans le commerce international des services et des produits génétiques, n'a pas encore été clairement défini. L'évolution des tests génétiques semble avoir dépassé les cadres réglementaire et éthique actuels.

C'est dans ce contexte que s'est tenu l'atelier de l'OCDE sur les « Tests génétiques : Les enjeux du nouveau millénaire », qui a été organisé et accueilli par les gouvernements britannique et autrichien à Vienne du 23 au 25 février 2000, avec le concours de la Commission européenne. Cet atelier a réuni des experts de 17 pays de l'OCDE et des représentants d'associations de malades, du milieu professionnel, d'organisations non gouvernementales et de l'Organisation mondiale de la santé (OMS).

L'objectif global de l'atelier était « d'examiner si les procédures des pays Membres de l'OCDE sont adaptées et mutuellement compatibles en matière de tests génétiques »

Parmi les nombreuses questions qui touchent aux tests génétiques et qui ont été posées par le groupe d'orientation de l'OCDE, les participants en ont retenu un grand nombre qu'ils ont traitées de façon approfondie au cours des sessions correspondantes (cf. annexe 3). Au vu des exposés présentés, des tables rondes, des documents d'orientation et des articles scientifiques diffusés dans les pays membre de l'OCDE, ils ont estimé qu'une action internationale coordonnée était urgente dans cinq domaines interdépendants :

- Mise au point de pratiques exemplaires, reconnues à l'échelle internationale et mutuellement compatibles, pour la validation analytique et clinique des tests génétiques, y compris l'assurance qualité et l'agrément des services génétiques.
- Exploration de stratégies d'amélioration des services de conseil, de la formation en génétique et de l'information du public (avec la mise au point de systèmes d'information électroniques compatibles en génétique), destinées en particulier à donner aux particuliers des informations exactes et à protéger leur autonomie.
- Examen des conséquences potentielles des pratiques restrictives en matière de concession de licences.
- Conseils sur la façon dont les principes actuels relatifs à la vie privée, à la sécurité et à la cryptographie peuvent être appliqués aux tests génétiques, notamment pour garantir la sécurité nécessaire des bases de données génétiques.
- Exploration des implications plus larges du développement de la pharmacogénétique et des méthodes de traitement à haut rendement.

En abordant ces questions d'importance globale, l'OCDE continue à renforcer la coopération en biotechnologie avec les autres organisations internationales, notamment l'OMS, comme en témoigne l'accord-cadre de coopération signé entre les deux organisations le 16 décembre 1999.

Cette synthèse rend compte des principales réflexions qui sont contenues dans le rapport joint et qui sous-tendent le consensus sur l'urgence d'une coopération internationale dans ces domaines.

Mise au point de pratiques exemplaires, reconnues à l'échelle internationale et mutuellement compatibles, pour la validation analytique et clinique des tests génétiques, y compris l'assurance qualité et l'agrément des services génétiques

Aujourd'hui, les laboratoires de biologie et les prestataires de services génétiques sont confrontés à une prolifération de tests de génétique moléculaire, à la multiplication des méthodes de détection des mutations génétiques isolées et à de multiples possibilités d'exprimer les résultats de laboratoire. Toutefois, dans les pays de l'OCDE, la plupart des réglementations auxquelles doivent se conformer les laboratoires ne sont pas spécialement prévues pour les tests de génétique moléculaire. Souvent, les laboratoires de biologie réalisant ces tests

ne sont pas véritablement tenus de garantir la qualité globale des tests de génétique moléculaire. En conséquence, bien que de nombreux pays de l'OCDE aient mis en place une surveillance ou une autorité pour légiférer sur les pratiques des laboratoires en matière de diagnostic, les tests de génétique moléculaire échappent à cette surveillance. Les erreurs sont en général plus fréquentes qu'on ne le pense et les taux d'erreurs actuellement signalés pourraient bien avoir des conséquences fâcheuses et irréversibles pour les sujets testés, en particulier dans le domaine des tests prédictifs.

Le contrôle de compétences ne fait pas partie de la procédure d'habilitation obligatoire dans tous les pays de l'OCDE. Pour remédier à cette situation, la plupart des pays de l'OCDE ont mis en œuvre un certain nombre de dispositifs d'assurance qualité externe (AQE) au cours des cinq dernières années. Ceux-ci sont largement inspirés des recommandations professionnelles et prévoient la participation volontaire des intéressés ; seuls quelques pays de l'OCDE ont un dispositif d'assurance qualité externe imposé par le gouvernement (États-Unis). L'assurance qualité externe et les contrôles de compétence permettent de contrôler les performances d'un laboratoire, de façon indépendante en fonction d'un « étalon or » externe. Les dispositifs actuels d'assurance qualité sont pour la plupart volontaires car, étant donné le rythme rapide du progrès technologique, on estime que la qualité des tests de génétique moléculaire s'améliorera davantage en favorisant le consensus parmi les professionnels qui interviennent directement dans ce domaine. L'intérêt de cette procédure réside dans le fait que ceux qui mettent au point et jugent ces méthodes sont bien placés pour observer les différentes techniques utilisées ainsi que les évolutions technologiques et pour apprécier, au cas par cas, celles qui donnent les meilleurs résultats. Son inconvénient est que l'autorité exécutive nécessaire fait défaut.

Ces considérations, et la tendance croissante à l'exportation de ces tests, incitent à une approche internationale de l'évaluation de la qualité, à l'harmonisation et à la reconnaissance mutuelle des dispositifs nationaux et régionaux. Cependant, les importantes lacunes observées dans l'analyse des politiques et des données pourraient bien faire obstacle à une action internationale éclairée. Par conséquent, les premières mesures utiles pour atteindre cet objectif pourraient être les suivantes :

- Recueillir des données de base pour savoir quels sont les systèmes d'assurance qualité et de contrôle des compétences en vigueur dans les pays de l'OCDE et dans les laboratoires de biologie qui proposent des tests de génétique moléculaire et pour comparer ces pratiques.

- Recenser les domaines de coopération internationale en mettant au point des normes, des contrôles de compétences et des critères d'interprétation.
- Élaborer des lignes directrices internationales sur les principes généraux.
- Faciliter la collaboration internationale entre consortiums propres à chaque maladie, notamment pour l'étude des maladies rares.

Exploration de stratégies d'amélioration des services de conseil, de la formation en génétique et de l'information du public

Si les nouvelles connaissances prouvées par les tests génétiques peuvent donner de l'espoir aux malades, elles peuvent aussi créer des problèmes et susciter des craintes si elles ne sont pas utilisées de façon judicieuse et efficace. La principale préoccupation des malades est de savoir ce que les informations procurées par les tests génétiques vont signifier pour eux. Seront-elles de qualité suffisante, exprimées sous une forme compréhensible et assez exhaustive pour leur permettre de prendre des décisions au sujet de leur état de santé et de leur bien-être et, le cas échéant, de ceux de leurs enfants ?

Le conseil génétique est destiné à répondre à ces préoccupations en fournissant aux individus et aux familles présentant des troubles héréditaires des renseignements précis, complets et sans équivoque et à leur proposer une aide dans le processus de décision et pour affronter le diagnostic. Cependant, devant le nombre croissant de tests à leur disposition sur le marché (aussi bien pour les maladies rares que courantes), la mise au point de techniques moléculaires plus simples et meilleur marché et la tendance croissante des médecins à recourir à ce type de technique pour remplacer des moyens de diagnostic plus classiques, la demande de tests génétiques risque de dépasser l'offre en conseillers et en services génétiques. La plupart des pays de l'OCDE ne pensent pas avoir assez de conseillers pour faire face à la croissance prévisible de cette demande. La capacité de chaque système de santé à faire face à la demande accrue de tests et de services génétiques dépendra cependant de plusieurs facteurs : le type de système de santé et les ressources financières, le cursus des facultés de médecine, la formation permanente et l'organisation des services génétiques. Toutefois, la plupart des responsabilités de formation des professionnels de la médecine et de préparation de la population aux implications des tests génétiques incomberont forcément au système d'éducation.

C'est pourquoi il faut aborder un certain nombre de questions urgentes touchant à l'enseignement et au conseil dans le domaine de la génétique. Ces questions concernent notamment l'élaboration de programmes de formation et d'éducation destinés aux conseillers en génétique, aux professionnels de la santé et au personnel paramédical. Il sera peut-être aussi nécessaire de redéfinir le rôle des prescripteurs de soins de première intention, en tant que « gardiens » pour orienter les patients vers des services génétiques, ainsi que dans la fourniture de tests génétiques. En outre, étant donné le volume des informations disponibles et afin de donner un conseil sur mesure pour des pathologies d'origine génétique particulières, les bases de données automatisées et les ordinateurs et logiciels puissants deviennent une caractéristique fondamentale des services génétiques, et l'impact des systèmes informatiques qui fournissent aux malades et aux médecins des informations sur les maladies génétiques et les programmes d'étude et de dépistage va devoir être évalué. Les besoins des services génétiques en technologie de l'information augmentent avec nos capacités de test. Le personnel médical et les médecins auront besoin d'une mise à jour permanente de leurs connaissances en génétique et d'un accès direct aux sources d'information, sur les mutations génétiques et les autres domaines, conçues pour eux et pour leurs malades.

Pour relever ces défis, les participants de l'atelier ont recensé deux domaines particuliers où une collaboration internationale serait extrêmement utile :

- La conclusion d'accords internationaux sur les programmes et la terminologie génétiques pour permettre et favoriser le développement de technologies informatiques de pointe et les échanges électroniques afin de pourvoir aux besoins des malades, du personnel médical et infirmier.
- L'analyse comparative des modèles émergents d'organisation des services génétiques dans les pays de l'OCDE pour faciliter la compréhension des facteurs qui influent sur la disponibilité des tests et des services génétiques et sur les actions à engager pour répondre à l'accroissement prévisible de la demande.

Examen des conséquences potentielles des pratiques restrictives en matière de concession de licences

Quel que soit l'aspect envisagé des tests génétiques, il est quasiment impossible de ne pas reconnaître l'importance de la participation du secteur

privé à la mise au point des tests et des bases de données et au développement commercial des services génétiques.

La conséquence évidente de cette participation se traduit par le fait que de nombreux tests génétiques sont protégés par des brevets et ne peuvent être réalisés qu'en vertu d'accords de licence. Avec le dépôt et l'obtention de brevets pour le séquençage du génome humain, les polymorphismes nucléotidiques simples ou les marqueurs de séquences exprimées objectivant les maladies, cette tendance risque de se poursuivre. Si les participants à l'atelier ont reconnu la nécessité d'une protection par brevet pour encourager l'investissement dans la R-D, certains ont néanmoins exprimé des craintes quant aux pratiques récentes d'homologation exclusive et restrictive de brevets génétiques à large spectre, qui restreignent l'exploitation complète et la diffusion large de ces tests. Ces pratiques peuvent avoir des conséquences – encore difficiles à évaluer – sur l'accès aux tests génétiques et sur les infrastructures actuelles de prestation des services génétiques dans les pays de l'OCDE.

Ces préoccupations s'inscrivent dans le cadre des discussions internationales actuelles sur les lois et les réglementations qui régissent la brevetabilité du matériel génétique. Il s'agit d'ailleurs d'un débat international important et controversé. Les questions principales concernent les conditions dans lesquelles la législation des différents pays permet de breveter les séquences génétiques (gènes) en plus des éléments traditionnellement brevetables et du matériel nouveau tiré de ces informations.

Le manque de cohérence des régimes internationaux de délivrance de brevets en biotechnologie et des pratiques en matière de concession de licences aurait de graves effets négatifs sur le développement économique, le commerce, la santé et la recherche fondamentale. Une initiative destinée à examiner et à recenser les principaux aspects à l'origine de la controverse et des préoccupations actuelles pourrait faciliter le débat international.

Conseils sur la façon dont les principes actuels relatifs à la vie privée, à la sécurité et à la cryptographie peuvent être appliqués aux tests génétiques, notamment pour garantir la sécurité nécessaire des bases de données génétiques

Le développement de la génétique et de l'épidémiologie moléculaire dans la santé publique, allié aux tendances dans la bio-informatique et les technologies du commerce à collecter, stocker, extraire et gérer l'ADN a suscité un regain d'intérêt pour la collecte et le stockage de l'ADN et des données génétiques correspondantes. Le Comité de politique publique et professionnelle

de la Société européenne de génétique humaine a souligné, lors d'un récent congrès, combien les banques d'ADN sont devenues indispensables pour la recherche scientifique et médicale.

Toutefois, que les échantillons soient identifiables, codés ou anonymes, la conservation de l'ADN et des informations génétiques soulève des questions épineuses : accessibilité, consentement éclairé, vie privée et confidentialité des données génétiques, libertés individuelles, droits de propriété industrielle et des brevets. La question centrale concernant la conservation des informations génétiques est de savoir si des tiers non habilités peuvent avoir accès aux profils génétiques ou aux résultats des examens simples sur l'ADN. Savoir si les échantillons ou les données sont exploités à des fins autres que celles prévues à l'origine constitue une préoccupation analogue.

Au sujet de la première préoccupation, malgré le très vaste consensus des organes internationaux et des organismes professionnels sur la nécessité d'adopter des « mesures techniques appropriées » pour protéger les données, il apparaît que l'on a peu avancé dans la définition du terme « approprié » et des moyens à mettre en œuvre pour atteindre cet objectif.

L'avenir des banques de données génétiques et des bases de données du secteur sanitaire dépendra étroitement des politiques de cryptage et de protection de la vie privée, comme le montre un débat récent sur la base de données du secteur sanitaire islandais. Les méthodes de cryptographie doivent être fiables pour inspirer confiance pour le stockage et l'exploitation des données génétiques et sanitaires sensibles. La réglementation, l'habilitation et l'application de ces méthodes par les pouvoirs publics pourraient contribuer à accroître la confiance de la population. L'évaluation des méthodes actuelles, en fonction des critères d'acceptation du marché, pourrait aussi rassurer. L'OCDE pourrait tirer parti de l'expérience acquise au fil des ans dans son travail sur la protection de la vie privée et la cryptographie pour envisager les besoins propres à ce secteur particulier.

En particulier, l'OCDE pourrait examiner comment ses *lignes directrices régissant la protection de la vie privée et les flux transfrontaliers de données de caractère personnel*, les *lignes directrices régissant la sécurité des systèmes d'information* et les *lignes directrices régissant la politique de cryptographie* pourraient s'appliquer au contexte des tests génétiques. Les moyens envisageables pourraient être :

- L'échange d'informations pour déterminer les pratiques en vigueur actuellement pour protéger la vie privée et garantir une sécurité adéquate.

- La communication de conseils pratiques (par échange d'informations) sur la façon de mettre en œuvre les *lignes directrices* de l'OCDE sur la vie privée, la sécurité et la cryptographie dans le contexte des tests génétiques.

Lors de la discussion sur l'exploitation des données ou des échantillons humains dans la recherche secondaire, ou postérieurement à celle-ci, les participants sont convenus que cet aspect relevait au plus haut point des débats actuels sur le consentement éclairé, le droit à l'information du sujet sur le but de la recherche, la durée du stockage des données et le droit du sujet à supprimer ou modifier ses données personnelles. Ces considérations soulignent l'importance d'un débat international réaliste et ouvert sur les informations nécessaires au consentement, sur un fond d'alliances mondiales accrues entre la recherche publique et privée, et la probabilité qu'auront les données de franchir de plus en plus les frontières et d'être exploitées à des fins secondaires.

Exploration des implications plus larges du développement de la pharmacogénétique et des méthodes de traitement à haut rendement

La pharmacogénétique a trait au recensement des mutations génétiques et des polymorphismes responsables de la variabilité des réponses aux médicaments : métabolisme et devenir du produit dans l'organisme et mise au point de ce que l'on dit être « le bon médicament pour le bon malade ».

L'identification des polymorphismes, singulièrement des polymorphismes nucléotidiques simples (PNS), peut être utile pour découvrir les gènes de sensibilité aux maladies et pour corréliser les données génétiques d'un malade à sa réaction thérapeutique probable. À l'heure actuelle, on a recensé très peu de gènes de sensibilité aux pathologies courantes et génétiquement complexes, comme le diabète. Toutefois, on pense que les mutations des séquences d'ADN qui confèrent une sensibilité à certaines maladies sont surtout des remaniements mineurs modifiant légèrement l'activité d'un gène. S'il en est ainsi, les études de sensibilité n'auraient qu'à rechercher une ou plusieurs variantes particulières de séquence d'ADN lors des études sur un gène particulier. Un certain nombre d'exams spéciaux simples sur des dizaines de gènes de sensibilité ou de PNS différents pourraient peut-être être exécutés sur une seule puce génique pour cartographier la sensibilité globale d'une personne à une maladie donnée. L'interprétation dépendrait des données épidémiologiques et génétiques qui définissent le risque conféré par chaque combinaison de facteurs. Cette approche est très prometteuse pour la prescription d'un traitement sur mesure à chaque individu, donc pour personnaliser la médecine.

Les progrès scientifiques et technologiques prévisibles soulèvent toutefois plusieurs autres questions et pourraient mettre à mal le cadre réglementaire actuel qui régit les essais cliniques. Les répercussions de modifications de la conception et des pratiques des essais cliniques et de la surveillance post-AMM et la nécessité de vérifier que les profils de PNS extraits ne divulguent pas d'information sur une caractéristique génétique autre que la réponse thérapeutique seront capitales. Enfin, pour qu'un système de cartographie des PNS soit utile à l'industrie, il doit absolument être étalonné, facilement accessible et soumis aux règles de bonnes pratiques de laboratoire (BPL). Il en va de même pour la technologie qui permettra en définitive l'exploitation et l'examen des PNS ainsi que les méthodes de traitement en parallèle à haut rendement (puces géniques, etc.).

Les participants de l'atelier sont convenus qu'il serait utile d'explorer plus avant les implications du développement de la pharmacogénétique et des méthodes de traitement à haut rendement.

PARTIE I

**LES TESTS GÉNÉTIQUES : NOUVEAUX
DÉVELOPPEMENTS ET IMPACT
SOCIO-ÉCONOMIQUE**

Introduction

Les tests génétiques sont un domaine dont on ne peut sous-estimer l'importance et l'impact sur la médecine et la société. Comme le montrera ce rapport, la découverte des médicaments et la pratique de la médecine subissent actuellement de profondes mutations du fait des informations recueillies par le projet de cartographie du génome humain et des avancées de la science et de la technologie dans ce domaine.

Ces nouvelles connaissances serviront à terme à mieux comprendre l'état de santé de chaque individu et l'évolution sanitaire de populations entières. Elles permettront de prescrire des traitements adaptés aux besoins de chaque malade et de concevoir des thérapeutiques pour les patients dont l'étiologie est commune. Au fur et à mesure des progrès de la connaissance sur la prédisposition génétique à certaines pathologies, les techniques diagnostiques et les traitements préventifs vont se développer. En même temps, avec la mise sur le marché de nouveaux tests génétiques, le processus de décision et les questions intéressant les thérapeutes deviennent de plus en plus complexes.

Il appartient aux responsables politiques de mettre en place les moyens de contrôle et d'assurance de la qualité appropriés pour établir l'efficacité, l'efficience et l'utilité des nouvelles techniques et des nouveaux services prédictifs sur le marché. Toutefois, les préoccupations quant aux éventuelles implications sociales, juridiques et économiques sont également importantes. Il ne suffit pas de savoir qu'une technique est sans risque ou qu'elle donne ce que l'on attend d'elle. Il convient de savoir si elle apporte un avantage supplémentaire par rapport à une technique plus ancienne et de meilleurs résultats pour l'individu et la société entière.

Compte tenu de ces éléments de réflexion, le principal objectif de l'atelier de Vienne était d'examiner si les différentes approches des pays Membres de l'OCDE en matière de tests génétiques sont adaptées et mutuellement compatibles. Comme le souligne le présent rapport, les participants des pays Membres de l'OCDE ont mis en évidence un certain nombre de domaines d'action nécessitant une coordination internationale et la mise en œuvre de politiques internationales cohérentes.

Qu'est-ce qu'un test génétique ?

Il existe plusieurs interprétations et définitions possibles de la notion de test génétique. Afin de délimiter les aspects à aborder durant l'atelier, le groupe

d'orientation de l'OCDE chargé de l'organisation de l'atelier a mis au point une **définition de travail ad hoc** accompagnée des notes explicatives suivantes :

« Les tests génétiques consistent à rechercher les variations de séquence de l'ADN de la lignée germinale ou les produits et effets résultant du remaniement des séquences transmissibles héréditairement, qui sont prédictives d'un effet significatif sur la santé ».

- Il s'agit d'une définition de travail destinée à fixer les limites des questions à débattre pendant l'atelier.
- Elle est formulée de façon à pouvoir aborder des points allant au-delà des aspects scientifiques et technologiques.
- Elle exclut spécifiquement le typage génétique et les remaniements acquis de l'ADN chez un individu.
- Elle couvre les tests génétiques à visée diagnostique pour une maladie ou pathologie particulière ainsi que les tests génétiques à caractère prédictif réalisés avant l'apparition des signes cliniques de la maladie ou de la pathologie.
- Elle renvoie à la recherche des modifications de la lignée germinale chez l'individu.
- Elle peut concerner aussi bien l'individu examiné que sa famille au sens le plus large ou ses descendants.

En tant que telle, la définition n'inclut pas les tests pratiqués pour l'analyse de nombreuses mutations non transmissibles héréditairement dans les gènes de cellules cancéreuses, dans les recherches de paternité, les examens médico-légaux et lors de l'analyse de l'ADN de micro-organismes responsables de maladies humaines. Ces tests, bien qu'importants, ne soulèvent pas les mêmes questions d'éthique et de société. Ils ne se différencient pas en général de la plupart des autres contrôles médicaux alors que les tests génétiques, tels que définis plus haut, sont susceptibles de s'en distinguer. Ils peuvent révéler d'importantes informations, non seulement sur l'individu étudié, mais aussi sur les membres de sa famille et risque d'avoir en fin de compte un impact important sur la vie d'un individu et sur son mode de vie, choix de reproduction compris. En outre, les informations génétiques ont un caractère de permanence ; ce n'est pas quelque chose dont on puisse se remettre. Elles peuvent influencer la parenté d'un individu, vivante ou à naître, longtemps après la mort de cet individu. De plus, nombre de ces tests peuvent mettre en évidence la prédisposition d'un individu « pré-symptomatique » ou sain à tomber malade.

Ces tests génétiques soulèvent des questions fondamentales qui n'ont pas encore été débattues ou résolues. La définition de travail comprend une autre application des tests génétiques, en l'occurrence l'utilisation des tests pour prévoir le type de réaction d'un individu à un traitement ou à une cure, comme on le verra dans le chapitre suivant.

Les tests génétiques peuvent donc signifier des choses différentes pour des personnes différentes et le terme, selon les applications et la finalité de la technique, pourra avoir plusieurs acceptions possibles. L'une ou l'autre pourra mieux convenir dans tel ou tel contexte et pourra soulever des questions éthiques, juridiques et sociales différentes.

Tests génétiques et pharmacogénétique : mise au point révolutionnaire de médicaments

Les termes « pharmacogénomique » et « pharmacogénétique » sont fréquemment interchangeables dans leur emploi. Toutefois, le concept de pharmacogénomique renvoie à l'emploi des outils moléculaires de la recherche au développement, y compris mais non limitativement, l'expression différenciée des gènes (EDG), la protéomique, l'immuno-pathologie et l'histopathologie tissulaire, etc. La pharmacogénétique renvoie au recensement des mutations génétiques et aux polymorphismes responsables de la variabilité de la réponse thérapeutique, du métabolisme et du devenir du médicament dans l'organisme et à la mise au point de ce que l'on nomme souvent « le bon médicament pour le bon malade ».

Le recensement des polymorphismes,¹ notamment des polymorphismes nucléotidiques simples (PNS), peut aussi être très utile à la découverte des gènes de sensibilité aux maladies.

Identification des gènes de sensibilité et PNS

Certaines mutations sur un simple gène modifient suffisamment son fonctionnement pour entraîner un phénotype ou une maladie particulière (maladies monogéniques). Cependant, il apparaît que de nombreuses maladies humaines courantes sont dues à des modifications de plusieurs gènes et de l'environnement, c'est-à-dire qu'elles sont le résultat d'interactions complexes

1. Le polymorphisme génétique suit les règles de la transmission héréditaire mendélienne et se caractérise par la présence dans la population d'au moins deux phénotypes, dont la fréquence pour chacun est d'au moins 1 %.

entre différents gènes et facteurs de l'environnement. Avec les méthodes actuelles et en s'appuyant sur les antécédents familiaux et sur les échantillons d'ADN, il est possible de recenser efficacement les mutations géniques responsables des maladies monogéniques. La détermination des remaniements génétiques intervenant dans les maladies polygéniques ou multifactorielles les plus courantes (gènes de sensibilité) est plus complexe. En général, les scientifiques sont, au mieux, capables de prévoir une zone de liaison relativement large avec des limites vagues. Ces larges zones de liaison peuvent comprendre des centaines de gènes et leurs variantes, que l'on examine en général une à une pour voir si elles sont associées à la maladie. Ces variantes peuvent être très fréquentes dans une population donnée et sont alors nommées polymorphismes. Aujourd'hui, nous savons que les individus sont susceptibles de porter des variantes, même au niveau d'une simple base nucléotidique, c'est-à-dire dans la plus petite molécule ou formation du génome. Ces petites variantes s'appellent des polymorphismes nucléotidiques simples (PNS) ; elles peuvent donner lieu à une version particulière d'un gène et être utilisées comme marqueurs « génétiques » en raison de leur haute densité et de leur répartition homogène dans tout le génome. Le premier polymorphisme observé chez l'homme est le groupe sanguin ABO, découvert par Landsteiner en 1900². Bien que la raison de la différence fût obscure à l'époque, nous savons maintenant que la variabilité des allèles A, B et O tient à quelques substitutions d'ADN au niveau de bases simples³.

Les polymorphismes ou PNS tels que ceux qui ont donné naissance aux différents groupes sanguins sont fréquents dans le génome. On estime qu'il y a un PNS pour 1 000 paires de bases. On sait maintenant identifier des centaines de milliers de ces PNS et les ordonner précisément sur une carte. La carte peut être exploitée pour recenser les gènes de sensibilité aux maladies et ainsi corréler les informations génétiques d'un malade à sa réaction thérapeutique probable au médicament.

En 1999, un consortium PNS a été créé. L'objet de ce consortium, fondé par le groupe Wellcome, un certain nombre de sociétés pharmaceutiques et d'entreprises de bio-informatique, est d'établir une carte PNS à haute résolution du génome humain qui sera mise dans le domaine public pour promouvoir la

-
2. Landsteiner, K. (1900), « Zur Kenntnis der antifermentativen, lytischen und agglutinierenden Wirkungen des Blutserums und der Lymphe », *Zbl. Bakt.* 27, pp. 357-362.
 3. Yamamoto, F., H. Clausen, T. White, J. Marken et S. Hakomori (1990), « Molecular genetic basis of the histo-blood group ABO system », *Nature* 345, pp. 229-233.

recherche clinique. La carte PNS sera utilisée pour recenser les gènes responsables des maladies monogéniques et complexes, pour mettre au point de nouveaux outils de diagnostic et personnaliser le traitement en fonction des profils de PNS qui prévoient la réponse thérapeutique. En avril 2000, le consortium⁴ avait recensé 64 000 PNS candidats et avait mis 41 209 PNS dans le domaine public (cf. encadré 1).

« *Le bon médicament pour le bon malade* »

La réponse thérapeutique d'un malade peut dépendre d'un ou de plusieurs facteurs qui varient selon ses allèles. Ces facteurs sont l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination, la concentration au niveau du site cible, etc. Pourra-t-on utiliser des tests génétiques pour identifier les malades qui répondront bien au traitement concerné ? Pourra-t-on identifier les malades qui auront des effets indésirables s'ils prennent un traitement donné ? Pourra-t-on le faire à un coût raisonnable à l'aide d'une carte génétique normalisée ?

Avec les informations tirées du projet de cartographie du génome humain et des PNS, il sera de plus en plus possible de comprendre et de définir l'hétérogénéité des causes de pathologie et de la réponse thérapeutique à un médicament. Plusieurs variantes de gènes qui codent les enzymes responsables du métabolisme des médicaments susceptibles d'agir sur la dose active d'un produit ou donner lieu à des effets indésirables ont déjà été recensées. Dans certains cas, la réponse thérapeutique au médicament pourra être corrélée aux variantes de gène intervenant dans le mode d'action du produit. La recherche de ces variantes pourrait permettre au médecin d'établir ses ordonnances en fonction de la prédisposition génétique du malade à bien tolérer certains médicaments et d'éviter ainsi les produits risquant d'être inactifs ou toxiques, ce qui pourrait avoir des répercussions considérables sur le système de santé. Le sous-dosage, le surdosage et les erreurs de dosage des médicaments représentent plus de USD 100 milliards par an en hospitalisations, perte de productivité et mortalité prématurée, notamment dans la population âgée⁵.

4. Les données PNS du Consortium ainsi que les demandes de détermination de la fréquence des allèles de PNS dans les grandes populations sont disponibles sur le site Web du Consortium (<http://snp.cshl.org/>).

5. Larkin, M. (1998), « 'Personalised' drug therapy could be near », *The Lancet* 351, p. 1937.

**Encadré 1. Emploi des PNS dans les essais cliniques :
faisabilité et implications pour l'action des pouvoirs publics**

Si l'on suppose qu'il faut une cartographie PNS complète du génome, de 15 Ko de densité, pour établir le profil d'un malade, cela représenterait environ 200 000 PNS. Il faudrait à chaque génotype de PNS au moins deux réactions, une pour chaque allèle, soit 400 000 tests par personne. Dans les essais cliniques de phase II portant sur 500 malades dont 100 sont bons répondeurs au traitement, il faudrait 200 millions de génotypes. Cette étude seule, à 0.01 dollar l'unité, coûterait USD 200 millions. Pour que de telles études soient financièrement possibles dans les premières phases de développement des médicaments, il faudrait que le coût et la cadence du génotypage soient significativement différents de ce que permettent les méthodes actuelles. L'objectif actuel est de pouvoir mesurer 200 000 PNS chez 500 personnes pendant une durée de 2 semaines, à un prix raisonnable, étant donné que les laboratoires pharmaceutiques réalisent en général plus de 25 de ces essais cliniques par an. Les avancées technologiques du traitement à haut rendement, illustrées par le génotypage des PNS à haut rendement, les puces géniques, la robotique et la bio-informatique, seront capitales pour la réduction des coûts car les méthodes de biologie moléculaire actuelles reposent généralement sur le principe « un gène pour une étude », ce qui signifie que le rendement est très limité et que les coûts sont très élevés. Ces dernières années, une nouvelle technique de traitement en parallèle, appelée micropuce d'ADN, a suscité un grand intérêt chez les biologistes.

Une puce est un dispositif ordonné d'échantillons d'ADN. Les micropuces ou puces d'ADN sont fabriquées par des robots à grande vitesse, généralement sur des substrats en verre, mais parfois aussi en nylon. Elles sont ensuite expérimentées à l'aide de sondes dont l'identité est connue pour déterminer une liaison complémentaire, permettant ainsi l'expression parallèle des gènes et les études de recherche de gènes. Une expérience réalisée à l'aide d'une seule puce d'ADN peut fournir au chercheur des informations sur des milliers de gènes, d'où l'augmentation spectaculaire du rendement.

Cependant, ces évolutions scientifiques et technologiques prévisibles soulèvent un certain nombre de questions nouvelles et pourraient mettre à mal le cadre réglementaire actuel régissant la réalisation des essais cliniques. Les répercussions et conséquences de la modification du plan et des pratiques des essais cliniques et de la surveillance après AMM, ainsi que la nécessité de vérifier que les profils de PNS extraits ne divulguent pas d'informations sur une caractéristique génétique autre que la réponse thérapeutique, seront capitales. Enfin, pour qu'un système de cartographie des PNS soit utile à l'industrie, il devra absolument être étalonné, facilement accessible et soumis aux règles de bonnes pratiques de laboratoire (BPL). Il en va de même pour la technique qui permettra en définitive l'exploitation et l'examen des PNS ainsi que les méthodes de traitement en parallèle à haut rendement.

Programmes et services génétiques : conséquences probables de l'essor rapide des tests génétiques

Enseignements des programmes de dépistage

Le diagnostic prénatal de la trisomie 21 et du risque de reproduction génétique des hémoglobinopathies est largement pratiqué depuis une quinzaine d'années. Ces dépistages offrent une excellente occasion d'étudier et d'évaluer les besoins de la population en services génétiques et les raisons qui expliquent la variabilité de l'intérêt et des performances de ces services.

Diagnostic prénatal de la trisomie 21

La trisomie 21, qui concerne une naissance sur 700, survient lorsque trois exemplaires du chromosome 21 au lieu de deux sont transmis par l'hérédité. Cette pathologie est la cause la plus courante de l'arriération mentale et la cause première des cardiopathies congénitales. Elle se traduit par une grande variété de troubles du développement et de problèmes de santé. Le diagnostic prénatal de la trisomie 21 a été effectué pour la première fois au milieu des années 70 pour les couples à haut risque, conscients de leur état et de ses conséquences. Dans les années 80, le diagnostic prénatal a été adopté dans de nombreux pays et proposé plus ou moins systématiquement aux femmes de 35 ans et plus. Peu après, avec l'arrivée de l'échographie et le dépistage par les marqueurs du sérum, la possibilité de surveiller les grossesses à haut risque a été étendue aux femmes plus jeunes.

Malgré la disponibilité des techniques nécessaires, les pratiques et les politiques varient fortement d'un pays à l'autre. En Europe, certains pays font un large usage du diagnostic prénatal, mais ne font pas de recommandations claires ; d'autres ont une politique nationale et d'autres encore ne font les tests que sur demande. En conséquence, le taux de détection varie de 18 à 70 % en Europe. Le taux d'interruptions volontaires de grossesse à l'issue du diagnostic prénatal de la trisomie 21 varie de 67 à 95 %, ce qui traduit le fait que la culture, la religion, les prestations de service et les législations nationales sont différentes et influencent les réactions des individus vis-à-vis de l'interruption volontaire de grossesse et des infirmes. Il est donc important d'organiser des programmes de dépistage pour proposer des services équitables et fournir des informations adéquates, et de développer des services médicaux et sociaux pour les infirmes, sans ignorer le besoin d'autres solutions et en respectant totalement les différences de vues.

En l'absence de politique claire, les points capitaux – accessibilité des tests, choix de tests universels ou ciblés, qualité des informations délivrées, qualité des méthodes de dépistage, conseil et options pour les malades dont les résultats d'examen sont positifs – restent à résoudre. Il peut en résulter des problèmes d'acceptation de la technologie, d'inégalité d'accès et de variabilité des résultats des programmes de prévention, ce qui peut influencer sur le niveau sanitaire des populations.

Dépistage des hémoglobinopathies (thalassémie et drépanocytose)

Les problèmes liés à l'information, à l'accès et au choix s'expriment aussi dans le dépistage des hémoglobinopathies, groupe de maladies sanguines héréditaires. Chaque année, environ 325 000 enfants naissent atteints d'hémoglobinopathies graves de par le monde : 250 000 porteurs de drépanocytose et 60 000 de thalassémie grave. La thalassémie survient le plus fréquemment chez les individus d'origine méditerranéenne, du Moyen-Orient, du sud et du sud-est asiatique. La drépanocytose est fréquente chez les individus d'origine africaine. Ces pathologies sont transmises par hérédité récessive. Parmi la population originaire des zones citées plus haut, 3 à 25 % sont des porteurs sains d'une seule variante de gène. Lorsque les deux parents d'un couple sont porteurs de l'anomalie, chaque enfant a une chance sur quatre d'hériter d'une variante de gène de ses deux parents : dans la plupart des cas, cet enfant souffrira d'une forme grave d'anémie héréditaire, de thalassémies majeures ou de drépanocytose⁶.

Il est possible de dépister les porteurs d'hémoglobinopathies par des examens sanguins simples, peu onéreux et fiables et de proposer aux couples porteurs un conseil génétique comprenant un diagnostic prénatal avant d'avoir des enfants.

Lorsqu'il est réalisé suivant les recommandations⁷, le dépistage des hémoglobinopathies est un moyen de dépistage presque idéal. Sa sensibilité est de 100 % pour les anomalies hémoglobiniques courantes et de plus de 96 % pour les thalassémies ; quant à sa spécificité, celle-ci est de 100 % pour les deux. De plus en plus de pays (dont l'Italie, la Grèce, Chypre, Cuba, Iran, Singapour et les Maldives) ont une politique nationale prévoyant un dépistage des porteurs et des conseils. Il n'existe aucune politique nationale officielle,

6. Aux États-Unis, la thalassémie majeure est aussi appelée maladie de Cooley d'après le médecin qui, le premier, en a fait état en 1925.

7. L'OMS a édité des recommandations pour les programmes de dépistage.

mais le dépistage est systématique au Royaume-Uni et dans de nombreux pays de l'OCDE. La prestation de ce service génétique a récemment fait l'objet d'un audit au Royaume-Uni (cf. encadré 2).

Encadré 2. Hémoglobinopathies au Royaume-Uni

Au Royaume-Uni, 7 % de la population et 11 % des enfants nés sont porteurs de l'anomalie. En 1999, il y avait environ 9 000 malades atteints de drépanocytose et 800 de β -thalassémie. Chaque année, environ 75 000 enfants naissent de femmes appartenant à des groupes ethniques à risque d'hémoglobinopathie (11 % du total) : environ 7 120 de ces femmes sont porteuses d'hémoglobinopathie ainsi que 870 de leurs partenaires ; 25 % de ces grossesses à risque (environ 218 par an) sont atteintes et se terminent par la naissance d'un enfant vivant atteint ou par une interruption volontaire de grossesse à l'issue du diagnostic prénatal. Environ 20 % des enfants nés vivants ont une thalassémie majeure. Ce sous-groupe d'enfants atteints apparaît dans les registres nationaux, ce qui permet de contrôler les performances du service génétique complet.

S'il existe une politique claire et une coopération pluridisciplinaire, il est possible d'identifier pratiquement tous les couples à risque lors de leur première grossesse. Toutefois, cette identification intervient rarement avant le deuxième trimestre*. Cela concerne tout particulièrement la thalassémie car il y a une forte demande pour ce type de service et une nette préférence de la part des parents pour la détection du risque et le diagnostic prénatal à un stade aussi précoce que possible de la grossesse.

* Modell, B., R. Harris, B. Lane et M. Khan, M (2000), « Informed choice in genetic screening for thalassaemia during pregnancy: audit from a national confidential inquiry », *BMJ*; 320, pp. 337-341.

Un enfant atteint de β -thalassémie tombe malade entre le 3^{ème} et le 18^{ème} mois. Il devient pâle et ne mange plus, dort ou grandit mal. Sa rate peut s'hypertrophier. S'ils ne sont pas convenablement traités, les enfants atteints de β -thalassémie deviennent des malades chroniques et meurent entre 2 et 7 ans. Le traitement suppose des transfusions sanguines mensuelles régulières pour maintenir les concentrations d'hémoglobine dans les limites de la normale. Les transfusions régulières améliorent considérablement la qualité de vie du malade, mais provoquent une surcharge ferrique transfusionnelle. Non traitée, celle-ci entraîne la mort du sujet par complications cardiaques entre le 12^{ème} et le 24^{ème} mois. On peut la traiter par perfusion sous-cutanée nocturne de desferrioxamine, agent chélateur du fer, à l'aide d'une seringue électrique portable. Les malades nés aujourd'hui sont censés avoir une espérance de vie presque normale avec cette association de traitements, mais presque 50 % d'entre eux ne supportent pas les perfusions sous-cutanées. Dans les pays

développés, la principale cause de décès par thalassémie de nos jours est la non-acceptation du traitement.

La drépanocytose provoque une anémie autour du 6^{ème} mois, une sensibilité accrue aux infections et des crises douloureuses très violentes et imprévisibles dans tous le corps. Il peut y avoir éventuellement des lésions osseuses, articulaires, visuelles voire une attaque cérébrale. La maladie est imprévisible. Il existe un risque de mort subite, mais dans les pays développés la plupart des malades survivent à leur vingtième année et la moitié d'entre eux atteignent l'âge de 45 à 50 ans.

Pour des raisons médicales et éthiques, il est important de fournir des informations complètes et des conseils aux malades. Il se peut que différentes mutations interagissent et aient des effets nuls ou bénins. On pourra utiliser l'informatique pour mettre en place à l'échelle nationale (et internationale) un conseil génétique précis, spécifique à la mutation concernée, pour ces maladies. Pour fournir des informations complètes sur ces situations génétiques complexes, il est possible d'établir des matrices des différentes mutations sur des fiches techniques pour les cas particuliers et d'en autoriser l'accès à tous les intéressés (malades, personnel médical et médecins). Cependant, pour les hémoglobinopathies, une matrice relativement « simple » 12 * 12 (un parent par rapport à l'autre, 12 mutations) peut produire un ensemble de 507 documents, avec des informations sur les différentes combinaisons. Il s'agit d'une tâche qui représente un défi et il faudra des bases de données automatisées, avec des ordinateurs et des logiciels puissants, pour donner des conseils « à la carte » sur des combinaisons spécifiques.

La complexité des tests et des activités de conseil proposés pour la thalassémie n'est pas unique en son genre car de nombreuses affections humaines sont imputables à plusieurs mutations sur plusieurs gènes et résultent d'interactions génétiques complexes. Ainsi, plus nos capacités d'étude augmentent, plus les besoins informatiques en services génétiques s'accroissent. Pour répondre à ce défi, les médecins auront besoin d'une mise à jour permanente de leurs connaissances en génétique et d'avoir un accès rapide aux informations relatives aux mutations génétiques et aux autres éléments prévus pour eux-mêmes et leurs malades. Un cadre international de nature à permettre et à poursuivre le développement des technologies informatiques de pointe et des échanges électroniques, assorti d'accords internationaux sur la terminologie génétique, pourrait énormément faciliter ce processus.

Conseil génétique : prévoir les besoins

Le conseil génétique fournit aux individus et aux familles atteints de troubles héréditaires des renseignements précis, complets et sans équivoque et leur propose une aide dans le processus de décision⁸. C'est un processus complexe qui s'oppose aux principes de l'eugénisme et cherche à aider les familles à réagir devant le diagnostic de maladie héréditaire, à faire face à ses implications et à prendre des décisions en fonction de leurs choix médicaux et non médicaux. Étant donné que les tests génétiques interviennent dans le diagnostic des maladies héréditaires, le conseil en fait intégralement partie. Il vise à encourager l'autonomie des intéressés et à atténuer les conséquences négatives des tests. Le besoin de conseil tient aux éléments suivants : *i*) la particularité des informations génétiques comparativement aux autres tests biologiques, notamment en raison de leur caractère prédictif et complexe ; *ii*) le vide à combler entre les possibilités de diagnostic et de traitement des maladies héréditaires ; *iii*) la valeur sociale accordée aux caractéristiques héréditaires ; et *iv*) les problèmes psychosociaux et éthiques survenant fréquemment dans les situations de test. Le conseil est traditionnellement proposé par les professionnels de la santé spécialement formés à utiliser des méthodes différentes de celles qui sont utilisées dans la pratique quotidienne.

Le nombre croissant des tests (pour les maladies rares et courantes), la mise au point de techniques moléculaires plus simples et moins onéreuses et la tendance accrue des médecins à recourir à ce type de test pour remplacer ou compléter d'autres techniques diagnostiques plus classiques amplifient le nombre de demandes de test génétique au-delà du contingent des conseillers et des services génétiques. Tous les pays de l'OCDE sont confrontés à ce problème car le pourcentage des professionnels de la santé, formés et certifiés en génétique médicale ou en conseil génétique, n'a pas évolué au même rythme que les découvertes génétiques. Certaines études⁹ affirment que le dépistage d'une seule maladie, par exemple de la mucoviscidose, chez les porteurs de la population pourrait saturer tout le système.

8. Commission ad hoc sur le conseil génétique (1975), « Report to the American Society of Human Genetics », *Am. J. Hum. Genet* 27, pp. 240-242. Marteau, T.M. et B.B. Biesecker (1999), The future of genetic counselling: An international perspective, *Nature Genetics*, vol. 22, n° 2, pp. 133-137.

9. Wilfond, B.S. et N. Fost (1990), « The cystic fibrosis gene: Medical and societal implications for heterozygote detection », *JAMA* 263, pp. 2777-2783.

La capacité de chaque système de santé à répondre à la demande accrue de tests et de services génétiques dépendra de différents facteurs : type de système de santé et ressources financières, cursus de génétique dans les facultés de médecine, formation permanente et organisation des services génétiques. A cet égard, les données relatives aux services génétiques dans les pays de l'OCDE sont relativement rares et souffrent de multiples limites. L'analyse des modèles émergents d'organisation des prestations génétiques pourrait aider à comprendre les facteurs qui influencent la disponibilité des tests et des services, et les politiques à mettre en œuvre pour réagir à l'augmentation prévisible de la demande.

Récemment, une petite enquête des organismes de maîtrise des dépenses de santé aux États-Unis indique que les directeurs médicaux comptent sur les prescripteurs de soins de première intention pour servir de « gardiens » pour orienter les patients vers des services génétiques¹⁰. Ce modèle semble se répandre dans les pays de l'OCDE.

Eu égard à l'effectif limité des généticiens et des conseils en génétique, on compte sur les praticiens de première intention et autres prescripteurs non généticiens pour aider à faire face à la demande accrue de tests génétiques. Bien que les médecins généralistes soient formés aux sensibilités génétiques transmissibles héréditairement, ils peuvent ne pas être préparés à conseiller leurs patients, notamment en cas de diagnostic pré-symptomatique ou prénatal, lequel pose souvent des problèmes psychologiques et éthiques complexes¹¹.

Cela montre combien il est important de mettre au point des programmes de formation ciblés pour les professionnels de la santé et le personnel paramédical, d'une part, et d'accroître les programmes de formation destinés aux professionnels du conseil, d'autre part. Toutefois, toute solution viable à long terme nécessitera d'analyser les solutions possibles pour surmonter les problèmes prévisibles de prestations de conseils génétiques. L'analyse comparée des modèles existants dans les pays de l'OCDE et la mise en place

-
10. Musial, A. (1995), « A movement towards managed health care and the role of the genetic providers: A survey of medical directors of managed care programmes in New York state », présentation d'affiches à l'assemblée de l'American Society of Human Genetics, Minnéapolis, Minnesota.
 11. Maylick, S.J., M.P. Eiff, L. Carpenter et J. Steinerger (1998), « Primary care physicians' utilization and perception of genetic services », *Genet. Mod.* 1, pp. 13-22.

dans chaque pays d'un comité consultatif sur les tests génétiques¹² pourrait aider les responsables politiques à relever ce défi.

12. Harper, P.S. (1997), « What do we mean by genetic testing? », *J. Med. Genet.* 34, pp. 749-752.

PARTIE II

**ASSURANCE DE LA QUALITÉ ET
DE L'ÉGALITÉ D'ACCÈS**

Recherche génétique des gènes de sensibilité

La découverte des gènes responsables des syndromes cancéreux héréditaires illustre comment la recherche génétique peut contribuer à améliorer le traitement des malades. En même temps, elle offre un exemple frappant des questions éthiques et politiques soulevées par les gènes qui confèrent une sensibilité aux maladies et de la nécessité de préserver des normes de qualité rigoureuses.

Le BRCA1, premier gène héréditaire de sensibilité au cancer du sein, a été isolé en 1994¹³. Fin 1995, on trouvait le BRCA2. Leur découverte a d'énormes implications pour le diagnostic et le traitement du cancer du sein car 5 à 10 % des cancers du sein sont provoqués par des mutations génétiques. Rien qu'aux États-Unis, on estime que chaque année 183 000 femmes développent un cancer du sein dont 41 000 en mourront. Le poids économique est estimé à plus de USD 10 milliards.

Globalement, on estime que les mutations des deux gènes représentent environ 70 % des familles à haut risque de cancer du sein. Les familles à haut risque sont généralement celles dont plusieurs membres (plus de quatre) sont touchés sur plusieurs générations. Dans certaines populations génétiquement différentes, par exemple chez les juifs ashkénazes, le taux global de mutations BRCA1 et BRCA2 dépasse 2 %¹⁴.

Cependant, même dans ce cas, l'interprétation des résultats du dépistage du BRCA1-2 n'est pas toujours simple¹⁵. Bien qu'un résultat positif signale un risque majoré de cancer, il n'indique pas quand le cancer est susceptible de se déclarer. En outre, la grosseur des gènes BRCA1 et BRCA2, la localisation dispersée des 700 mutations identifiées à ce jour¹⁶ et le défaut d'analyse

13. Miki, Y. *et al.* (1994), *Science* 266, pp. 120-122.

14. Roa, B.B., A.A. Boyd, K. Volcik et C.S. Richards (1996), « Ashkenazi Jewish population frequencies for common mutations in BRCA1 and BRCA2 », *Nat. Genet.* 14, pp. 185-187.

15. Hubbard, R. et R.C. Lewontin (1996), « Pitfalls of Genetic Testing », *New Engl. J. Med.* 334, pp. 1192-1193.

16. Couch, F.J. et B.L. Weber (1996), « Mutations and polymorphisms in the familial early-onset breast cancer (BRCA1) gene. Breast cancer information core », *Hum. Mutat.* 8, pp. 8-18; Tavtigian, S.V., J. Simard, J. Rommens *et al.* (1996), « The complete BRCA2 gene and mutations in chromosome 13q-linked kindreds », *Nat. Genet.* 12, pp. 333-337. http://www.nhgri.nih.gov/Intramural_research/Lab_transfer/Bic/.

fonctionnelle font obstacle à l'estimation directe du taux de porteurs et du risque cancéreux dans la population générale¹⁷. Récemment mises au point, les nouvelles méthodes d'analyse génétique telles que le traitement en parallèle à haut rendement et le séquençage automatique rapide pourront permettre de vaincre nombre de ces obstacles.

Quelle est alors l'efficacité des tests génétiques et du traitement préventif pour les femmes dont les résultats sont positifs vis-à-vis de ces mutations génétiques ? Qui doit faire l'objet des examens ? L'une des approches a consisté à utiliser une modélisation informatique pour déterminer la rentabilité économique du dépistage du BRCA1-2 dans une population où la fréquence des mutations est élevée, par exemple chez les juifs ashkénazes (cf. encadré 3)¹⁸ ; l'autre a été de comparer les avantages et la rentabilité économique de la prévention du cancer du sein chez les femmes dont les résultats sont positifs vis-à-vis de ces mutations (soit par prévention chimiothérapique ou par intervention chirurgicale à visée prophylactique). Les avantages ont été exprimés en nombre d'années épargnées. Les résultats des études de dépistage montrent que dans la population juive ashkénaze dont la fréquence de mutations BRCA1-2 est élevée, le dépistage génétique augmente la survie moyenne (jusqu'à 4 ans) et peut, suivant les coûts et stratégies de dépistage/traitement, être économiquement rentable d'après les normes acceptées des tests de dépistage du cancer (pour que les stratégies soient économiquement rentables, les femmes examinées doivent être favorables à l'intervention chirurgicale si leurs résultats sont positifs). Le modèle de la seconde approche suggère que, bien que la chirurgie puisse être plus rentable sur le plan économique et du point de vue de la survie, les aspects de qualité de vie peuvent faire que la prévention chimiothérapique est une solution plus attrayante pour les jeunes femmes à haut risque. Les estimations méritent toutefois confirmation lors d'essais cliniques car elles ont de larges implications pour les politiques et les malades.

17. Struewing, J.P., P. Hartge, S. Wacholder *et al.* (1997), « The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews », *New Engl. J. Med.* 336, pp. 1401-1408.

18. Grann, V.R. (1999), « Benefits and costs of screening Ashkenazi Jewish women for BRCA1 and BRCA2 », *J. Clin. Oncol.* 17, pp. 494-500; Grann, V.R. (2000), « Prevention with tamoxifen or other hormones versus prophylactic surgery in BRCA1/2-positive women: A decision analysis », *Cancer J. Sci. Am.*, vol. 6, n° 1, pp. 13-20; Grann, V. (2000), « Benefits and costs of genetic testing: The case of breast cancer » présentation faite à l'atelier OCDE Vienne 2000.

Encadré 3. Estimation du risque cancéreux chez les porteurs de mutations BRCA1 et BRCA2

Dans la population générale, le cancer du sein est rare à l'âge de 50 ans, 12 % de femmes le contractant avant l'âge de 80 ans. Cependant, chez les porteurs du BRCA1/BRCA2, le cancer primitif du sein peut atteindre entre 56 et 87 % de femmes avant 70 ans et entre 33 et 50 % avant la cinquantaine (tableau 1). Chez les juifs ashkénazes, les chiffres sont de 40 % à la cinquantaine et de 50 % à 80 ans chez les porteurs des mutations. Le risque relativement élevé de la population ashkénaze paraît dû à deux variantes spécifiques ou mutations ancestrales des gènes BRCA, le BRCA1 185delAG et le BRCA2 6174delT, qui apparaît dans la population générale à la fréquence de 1 % et à une troisième mutation, le BRCA1 538InsC qui se produit à la fréquence de 0.11 %.*

Bien qu'une proportion significative des cancers du sein et des ovaires chez les juifs ashkénazes soit imputable à ces mutations, environ 52 % des familles à haut risque de cancer du sein ou des ovaires ne portent pas ces mutations.**

La connaissance des mutations spécifiques pourra aider les médecins à envisager les mesures préventives adaptées, mais le résultat et la rentabilité des interventions prophylactiques pourront varier considérablement et soulever des questions d'éthique majeures. La prophylaxie pourra être de nature chimique (tamoxifène, raloxifène ou contraception orale) et/ou chirurgicale, par exemple mastoïdectomie à titre prophylactique. Chez les juifs ashkénazes, il apparaît que le nombre d'années de vie gagnées est de 1.6 an pour le tamoxifène, de 2.2 ans pour le raloxifène, de 0.9 an pour les contraceptifs oraux, de 3.4 ans pour la mastoïdectomie à titre prophylactique et de 4.2 ans pour la mastoïdectomie à titre prophylactique avec ablation des ovaires. Cumulativement, le nombre d'années gagnées serait d'environ 10 % avant la quarantaine. On estime que la mastoïdectomie à titre prophylactique avec ablation des ovaires à la trentaine donne 4.5 années de vie supplémentaire (également à la quarantaine) à un individu porteur des mutations appropriées du BRCA1 ou BRCA2.***

* Roa *et al.*, *op. cit.*

** Levy-Lahad, E, R. Catane, S. Eisenberg, B. Kaufman, G. Hornreich, E. Lishinsky, M. Shohat *et al.* (1997), « Recurrent BRCA1 and BRCA2 mutations in Ashkenazi Jews in Israel: Frequency and differential penetrance in ovarian cancer and in breast-ovarian cancer families », *Am. J. Hum. Genet.* 60, pp. 1059-1067.

*** Grann, V. (2000), « Benefits and costs of genetic testing: The case of breast cancer », présentation faite à l'atelier OCDE Vienne 2000.

Tableau 1. Estimations publiées du risque cancéreux pour les porteurs de mutation BRCA1

Siège	Risque	Réf.
Sein	<p>Risque de cancer primitif du sein :</p> <p>BRCA1 et BRCA2 : 56 %-87 % avant 70 ans 33 %-50 % avant 50 ans</p> <p>Risque de cancer controlatéral du sein:</p> <p>BRCA1- risque de 48 % avant 50 ans, de 64 % avant 70 ans BRCA2- 37 % avant 50 ans, de 50 % avant 70 ans BRCA1-20 % dans les 5 ans suivant le premier diagnostic BRCA2-12 % dans les 5 ans suivant le premier diagnostic</p>	<p>[1,2,] [2,3]</p> <p>[1] [12] [10] [14]</p>
Ovaires	<p>BRCA1 : 28 %-44 % avant 70-80 ans BRCA2: 27 % avant 70 ans</p> <p>Risque décuplé après un cancer du sein 16 % après cancer du sein (BRCA2)</p>	<p>[1,5] [4] [11] [12]</p>
Côlon	Études récentes : aucune majoration apparente du risque	[13]
Prostate	BRCA2 : multiplication du risque relatif par 3 à 7 8 % avant 70 ans, 20 % avant 80 ans.	[1,6,12]
Cancer du sein chez l'homme	BRCA2 : 6 %	[6,7]
Cancer du pancréas	BRCA2 : multiplication du risque relatif par 3 à 4 Cancer du pancréas 1-2 % avant 70 ans	[8,9,12]

Références (source : T.S. Frank, Myriad Genetic Laboratories) :

1. Ford, D., D.F. Easton, D.T. Bishop *et al.* (1994), « Risks of cancer in BRCA1-mutation carriers », *Lancet* 343, pp. 692-695 (risque de cancer du sein avant 70 ans : 87 %) (risque de cancer des ovaires : 44%) (risque de cancer controlatéral du sein avant 50 ans : 48% ; avant 70 ans : 64%).
2. Struewing, J.P., P. Hartge, S. Wacholder *et al.* (1997), « The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews », *New England Journal of Medicine* 336, pp. 1401-1408 (risque de cancer du sein avant 50 ans : 33% ; avant 70 ans : 56%).
3. Easton, D.F., D. Ford, D.T. Bishop *et al.* (1995), « Breast and ovarian cancer incidence in BRCA1-mutation carriers », *Am. J. Human. Genet.* 56, pp. 265-271 (risque de cancer du sein avant 50 ans : 50%).
4. Ford, D., D.F. Easton, M. Stratton *et al.* (1998), « Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families », *Am. J. Hum. Genet.* 62, pp. 676-689.
5. Whittemore, A.S., G. Gong, J. Itnyre (1997), « Prevalence and contribution of BRCA1 mutations in breast cancer and ovarian cancer: Results from three U.S. population-based case-control studies of ovarian cancer », *Am. J. Hum. Genet.* 60, pp. 496-504 (risque de cancer des ovaires : 28%).
6. Easton, D.F., L. Steele, P. Fields *et al.* (1997), « Cancer risks in two large breast cancer families linked to BRCA2 on chromosome 13q12-13 », *Am. J. Hum. Genet.* 61, pp. 120-128.
7. Couch, F.J., L.M. Farid, M.L. DeShano *et al.* (1996), « BRCA2 germline mutations in male breast cancer cases and breast cancer families », *Nature Genetics* 13, pp. 123-125.
8. Goggins, M., M. Schutte, J. Lu *et al.* (1996), « Germline BRCA2 gene mutations in patients with apparently sporadic pancreatic carcinomas », *Cancer Res.* 56, pp. 5360-5364.
9. Phelan, C.M., J.M. Lancaster, P. Tonin *et al.* (1996), « Mutation analysis of the BRCA2 gene in 49 site-specific breast cancer families », *Nature Genetics* 13, pp. 120-122.
10. Verhoog, L.C., C.T.M. Brekelmans, C. Seynaeve *et al.* (1998), « Survival and tumour characteristics of breast-cancer patients with germline mutations of BRCA1 », *Lancet* 351, pp. 316-321 (risque de cancer controlatéral du sein : 20%).
11. Frank, T.S., S.A. Manley, O. Olopade *et al.* (1998), « Sequence analysis of BRCA1 and BRCA2: Correlation of mutations with family history and ovarian cancer risk », *J. Clin. Oncol.* 16, pp. 2417-2425 (risque de cancer des ovaires décuplé après cancer du sein).
12. The Breast Cancer Linkage Consortium (1999), « Cancer Risks in BRCA2 Mutation Carriers », *JNCI* 15, pp. 1310-1316.
13. Lin, K.M., C.A. Terment, D.R. Adams *et al.* (1999), « Colorectal cancer in hereditary breast cancer kindreds », *Dis. Colon. Rectum.* 42, pp. 1041-1045.
14. Verhoog, L.C., C.T.M. Brekelmans, C. Seynaeve *et al.* (1999), « Survival in hereditary breast cancer associated with germline mutations of BRCA2 », *J. Clin. Oncol.* 17, pp. 3396-3402.

Décision de réalisation de tests

Si la recherche génétique donne de l'espoir aux malades par les nouvelles connaissances qu'elle apporte, elle peut aussi créer des problèmes et susciter des craintes si elle n'est pas exploitée correctement et efficacement. Un certain nombre de questions devront être abordées afin que les applications bénéfiques de ces nouvelles connaissances profitent à tous ceux qui en ont besoin et, en même temps, empêchent les abus et les discriminations injustes. En outre, il conviendra d'étudier suffisamment les préoccupations exprimées par les malades et par le grand public, comme l'a indiqué le groupe de l'*European Alliance of Genetic Support* lors de l'atelier Vienne 2000 (annexe 1).

Le principal souci des malades est de savoir ce que leur apporteront les informations provenant de leurs tests. Seront-elles de qualité suffisante et exprimées sous une forme intelligible et suffisamment exhaustive pour leur permettre de prendre des décisions quant à leur état de santé ou leur bien-être et, éventuellement, celui de leurs propres enfants¹⁹ ? Il y a aussi la question de l'accessibilité de ces services et de l'aide nécessaire pour tirer parti de ces informations. Pour les responsables politiques, les questions critiques sont les suivantes : Quels tests adopter ? Comment garantir l'accès aux tests, leur précision, la qualité des soins et la rentabilité économique ? Ces questions sont d'autant plus aiguës que la plupart des maladies humaines courantes sont dues à plusieurs gènes et sont le résultat d'interactions complexes entre différents gènes. Dans bien des cas, ces maladies sont aussi principalement provoquées par des facteurs liés à l'environnement et au mode de vie comme le tabagisme, la malnutrition ou les infections. Par ailleurs, certains gènes peuvent être très courants dans une population, d'autres rares.

Si la fréquence de la mutation dans la population considérée est faible dès lors que l'on dispose de moyens préventifs et thérapeutiques suffisants, le diagnostic génétique de toute cette population est irréaliste car il faut dépister des centaines de milliers d'individus pour trouver un vrai positif, généralement parmi un grand nombre de faux positifs. Par conséquent, il est plus sage de

19. Ceci est particulièrement important dans le contexte des diagnostics prédictifs, comme le dépistage du BRCA1/2, qui sont communiqués au malade en termes statistiques ou de probabilité de survenue de la maladie et pour des pathologies pour lesquelles il n'existe pas de traitement. Les arguments de la recherche indiquent que si les informations génétiques sont de nature probabiliste, les perceptions humaines ont tendance à être binaires, c'est-à-dire qu'un fait se produit ou ne se produit pas. Cf. Lippman-Hand, A. et F. Fraser (1979a), « Genetic counseling: Provision and perception of information », *Am. J. Med. Genet.* 3, pp. 113-127.

rechercher des mutations dans les familles (où elles sont concentrées) plutôt que dans la population générale.

La pénétrance²⁰ est un autre facteur déterminant. La pénétrance est la probabilité qu'un phénotype de maladie ou de pathologie se réalise effectivement lorsqu'un génotype donné connu pour produire le phénotype est présent. Si chaque personne qui porte un gène transmis selon le mode dominant a le phénotype mutant, le gène est dit avoir une pénétrance de 100 %. De même, si seulement 30 % de ceux qui portent le mutant présentent le phénotype mutant, la pénétrance est de 30 %.

Il apparaît que de nombreux gènes associés au cancer ont moins de 100 % de pénétrance. Pour les conseillers en génétique, cela rend la question des tests génétiques plus complexe que pour un gène complètement pénétrant²¹. La

20. Petit glossaire des termes utilisés dans ce chapitre : *Pénétrance* : proportion d'individus qui présentent un génotype spécifique et qui l'expriment au niveau du phénotype. *Expressivité* : qui présentent le degré auquel s'exprime un génotype particulier dans le phénotype. L'expressivité indique aussi le degré d'expression d'un trait génétiquement contrôlé. *Phénotype* : *i*) forme prise par certains caractères (ou groupes de caractères) ou gènes chez un individu particulier ; *ii*) manifestations extérieures décelables d'un génotype particulier ; *iii*) attributs observables d'un organisme. *Génotype* : gènes que possède un organisme, composition allèle particulière d'une cellule.

21. « Supposons que nous ayons deux traits génétiques différents, l'un de faible pénétrance (1.4 % du risque vital cumulé chez les porteurs) et l'autre de forte pénétrance (37 % du risque cumulé). Supposons aussi que le dépistage nous permette de réduire le risque cancéreux de 58 % dans les deux cas. Cela signifie que le risque absolu descend à six pour mille dans la catégorie A et à 15.5 % dans la catégorie B, soit respectivement une réduction de huit pour mille et 21.5 %. Le nombre nécessaire de sujets à traiter (NNT) est l'inverse de ces chiffres, soit 125 dans la catégorie A alors qu'il suffit de traiter 4.5 personnes dans la catégorie B pour obtenir le même résultat. Il s'agit du nombre nécessaire d'individus à traiter après avoir recensé les porteurs. Pour recenser les porteurs, il faut évidemment dépister beaucoup plus de sujets. (Les gènes peu pénétrants ont tendance à présenter de fréquents polymorphismes. Par exemple, les polymorphismes du GSTM1, gène codant l'isoenzyme dénommée glutathione-s-transférase, responsable du métabolisme des médicaments, ont une fréquence de 50 %, de sorte que le nombre nécessaire d'individus à dépister double approximativement par rapport au NNT.) En revanche, les mutations fortement pénétrantes ont une faible fréquence dans la population générale (moins de 1 %), ce qui signifie que le nombre nécessaire de sujets à dépister est de 100 ou plus élevé que le NTT. Dans les familles où la prévalence est élevée, le nombre nécessaire d'individus à dépister est nettement plus proche du NNT ». Vineis, P. (2000),

variabilité de l'expressivité, c'est-à-dire la probabilité que les symptômes puissent s'exprimer différemment entre individus présentant les mêmes génotypes, complique encore la décision de faire des tests. Tous ces facteurs ainsi que les moyens thérapeutiques et préventifs mis à la disposition des malades doivent permettre de guider la décision de procéder ou non à des tests.

Assurance de la qualité des tests et des services génétiques

L'avènement des tests de génétique moléculaire dans les laboratoires de biologie médicale a conduit à la mise sur le marché d'une extraordinaire panoplie de tests pour des centaines de troubles génétiques. Avec l'achèvement du projet de cartographie du génome humain, il est à prévoir que ce nombre augmentera considérablement car l'une des premières applications cliniques de la connaissance des bases moléculaires d'une affection particulière est la possibilité de mettre au point des techniques de diagnostic. Comme toute nouvelle technologie médicale, les nouveaux tests génétiques doivent faire l'objet d'une validation approfondie avant d'être proposés aux médecins généralistes. De même, les laboratoires chargés de réaliser ces tests devront répondre à des normes de qualité particulière dont le respect des droits du malade au consentement éclairé et à la confidentialité de ses informations.

Toutefois, bien souvent, les laboratoires de biologie médicale qui réalisent ces tests agissent en l'absence de dispositions particulières pour garantir la qualité globale des tests de génétique moléculaire. L'une des raisons en est que la plupart des réglementations que doivent respecter les laboratoires ne sont pas spécialement prévues pour les tests de génétique moléculaire. Par ailleurs, on fait beaucoup de travaux de génétique moléculaire dans les centres de recherche ou dans les laboratoires pour passer du stade de la recherche à celui de l'application pratique. Les centres de recherche ne sont pas soumis aux mêmes règles que les laboratoires d'analyse médicale et peuvent même souvent ne pas connaître ces réglementations. Un autre problème vient du fait que les laboratoires de génétique médicale des pays de l'OCDE opèrent dans des conditions différentes de travail et de respect de normes. Par exemple, tous les laboratoires de génétique n'ont pas besoin d'un agrément ou d'un contrôle de compétences, et l'encadrement par un personnel scientifique et médical spécialement formé peut varier considérablement dans les laboratoires de diagnostic et d'analyse. En outre, les « tests-maison », qui sont surtout faits dans les laboratoires de recherche clinique, en particulier ceux qui concernent les maladies rares et leur normalisation, de même que l'adéquation de l'interprétation des résultats et le défaut de matériel de référence homologué par

« Genetic screening for cancer: False positives and predictability », présentation faite à l'atelier OCDE Vienne 2000.

une structure indépendante pour servir de témoin lors des tests soulèvent des problèmes et suscitent des préoccupations.

Comment garantir l'assurance de qualité des tests de génétique moléculaire ?

La validation est le moyen de déceler, apprécier et analyser les éventuelles erreurs dans une procédure de diagnostic afin de réduire au minimum le risque de résultat erroné. Plus précisément, la validation d'un test prouve au moyen d'analyses biologiques systématiques que celui-ci répond bien à l'objectif visé, c'est-à-dire que ses performances (spécificité, sensibilité et robustesse) sont susceptibles de produire des résultats qui répondent aux exigences du problème analytique²². Toutefois, la conception du processus de conseil dépend aussi des performances de la méthode, notamment en matière de test de génétique moléculaire. La raison en est que les tests de génétique moléculaire nécessitent une interprétation complexe, comme il a été indiqué plus haut. Ainsi, dans le contexte de la mucoviscidose, l'interprétation d'un résultat négatif à un test courant dépend étroitement de l'origine ethnique du sujet, des antécédents familiaux de mucoviscidose et de l'existence éventuelle de symptômes pertinents. Le plus souvent, les malades attendent que les tests soient fiables à 100 %. Toutefois, les erreurs peuvent être plus fréquentes qu'on ne le pense généralement, comme le révèle une enquête réalisée récemment (encadrés 4 et 5).

Les erreurs trouvées ont trait au traitement des informations et des échantillons : elles sont d'ordre technique (témoins, interprétation) ou inhérentes aux réactifs ou dosages utilisés ou bien tiennent aux conclusions générales de l'interprétation au vu des données cliniques. Les erreurs les plus courantes correspondent à des défaillances techniques ou à des erreurs d'interprétation²³. Par conséquent, pour valider un test génétique, une attention particulière doit être accordée au conseil génétique avant et après l'examen. L'examen proprement dit n'est qu'une partie de la méthode expérimentale et ne peut pas se valider entièrement de lui-même. Il s'ensuit que le processus de validation doit aborder la définition de normes techniques et d'interventions de conseil, éventuellement par une collaboration entre professionnels de la médecine, profanes et pouvoirs publics.

22. Saunders, G.C. et H.C. Parkes (dir. publ.) (1999), *Analytical Molecular Biology Quality and Validation*, LGC Teddington.

23. Dequeker, E. et J.J. Cassiman (2000), « Genetic testing and quality control in diagnostic laboratories » *Nature Genetics*, Vol. 25, pp. 259-260.

Sur le plan technique, l'assurance de qualité du processus de diagnostic complet comporte l'agrément, l'assurance qualité externe (AQE), le contrôle de qualité interne, le respect des bonnes pratiques (procédures opérationnelles types) et la comparaison aux autres tests à caractère prédictif. La plupart des pays de l'OCDE ont mis au point une certaine forme de réglementation adaptée pour que l'assurance qualité repose sur des recommandations professionnelles ou sur une réglementation gouvernementale. Les aspects de l'assurance qualité concernant les tests génétiques peuvent être facilement incorporés dans la réglementation générale actuelle des laboratoires d'analyse médicale (normes EN 45001 et ISO 17025). Toutefois, d'autres aspects dépendront étroitement de la coopération internationale eu égard à la nature même du domaine. Un grand nombre de maladies génétiques sont rares, ce qui rend difficile l'approche nationale de l'assurance qualité car celle-ci repose sur la possibilité de comparer les pratiques et, par conséquent, sur la participation d'un nombre minimum de centres et sur un volume critique de tests. Pour ces raisons et du fait de la tendance croissante des tests à franchir les frontières nationales, une politique internationale de l'assurance qualité, l'harmonisation et la reconnaissance mutuelle des dispositifs nationaux et régionaux devraient être encouragées. Un premier pas positif dans cette direction consisterait à élaborer des recommandations internationales fondées sur des principes généraux.

Encadré 4. L'assurance qualité en Europe

L'assurance qualité externe (AQE) et le contrôle de compétence donnent un aperçu indépendant des capacités d'un laboratoire, jugées d'après un « étalon or » externe. Plusieurs dispositifs d'AQE sont apparus ces cinq dernières années dans les pays de l'OCDE. En Europe, certains systèmes d'AQE ont adopté différentes formules, notamment l'agrément des professionnels*, pour évaluer le processus d'analyse entier. Ces systèmes d'AQE reposent sur une approche spécifique qui vérifie les capacités du laboratoire à produire des résultats exacts, mais aussi à interpréter les résultats du génotype dans un contexte clinique particulier et à publier des rapports clairs. L'interprétation et le compte rendu des tests permettent aussi de définir et d'appliquer des lignes directrices indiquant les meilleures pratiques et d'encourager la convergence des méthodes et des pratiques. Par exemple, en Allemagne, un dispositif d'assurance qualité portant sur des tests de cytogénétique et de génétique moléculaire a été mis en place en 1993 par le *Berufsverband Medizinische Genetik* et regroupe des laboratoires autrichiens et suisses. Le dispositif repose sur trois piliers principaux : *i*) définition des qualifications professionnelles des directeurs de laboratoire ; *ii*) publication de recommandations générales et spécifiques pour les tests génétiques dans la revue *Medizinischer Genetik* ; *iii*) mise en place d'un dispositif d'assurance qualité externe.

Au Royaume-Uni, l'expérience résultant de la mise en place de dispositifs pilotes d'AQE en génétique moléculaire s'est concrétisée par la tenue d'ateliers, destinés à aboutir à un consensus, au cours desquels les représentants de chaque laboratoire d'étude se sont mis d'accord sur l'élaboration de lignes directrices indiquant les meilleures pratiques pour un trouble héréditaire particulier. Le compte rendu de ces ateliers forme le cadre d'élaboration d'une série de lignes directrices publiées sur le site Internet de la *Clinical Molecular Genetics Society* (www.cmgs.org). Ces lignes directrices conseillent sur les bons motifs de l'orientation des patients, contiennent des liens avec des références bibliographiques essentielles et avec des sites fournissant des informations détaillées sur les amorces, les mutations et les aspects cliniques. De façon pertinente, les lignes directrices donnent aussi des conseils sur la manière d'interpréter et d'exprimer des résultats. Elles constituent désormais une ressource à laquelle les laboratoires peuvent se référer le moment venu et qui guide les experts de l'assurance qualité externe dans leur travail.

.../...

Encadré 4. L'assurance qualité en Europe (suite)

Ces lignes directrices ont désormais été adoptées comme références de base par le Réseau européen d'assurance qualité en génétique moléculaire (EMQN) (www.emqn.org ; EMQN) pour définir des lignes directrices européennes. L'EMQN est un réseau fondé par la Commission européenne pour mettre au point des dispositifs d'assurance qualité externe ou des contrôles de compétences spécifiques pour les laboratoires en Europe. L'un des principaux objectifs est de faciliter l'harmonisation des dispositifs nationaux d'assurance qualité préexistants. La méthode utilisée consiste à organiser des ateliers et à rechercher un consensus sur les meilleures pratiques. L'EMQN a également adopté une approche destinée à aider à la mesure de la qualité dans l'ensemble du processus d'analyse (interprétation des données dans leur contexte clinique et exactitude de l'interprétation des résultats du génotype**). Malgré les résultats obtenus à ce jour, l'AQE souffre de quelques imperfections. L'AQE peut aussi bien mesurer qu'encourager l'amélioration des performances et elle fait partie intégrante de la gestion de la « qualité totale » du laboratoire. Toutefois, il faut aussi des dispositifs d'assurance qualité pour la définition des tests et leur validation avant l'entrée en phase clinique et pour les maladies rares qui pourraient ne pas être représentées dans le réseau. Par ailleurs, l'assurance qualité externe repose largement sur une adhésion volontaire. Cette approche postule qu'en raison du rythme rapide du progrès technologique, la meilleure façon d'améliorer la qualité des tests de génétique moléculaire consiste à favoriser le consensus entre les professionnels directement concernés par les tests génétiques.

L'avantage de cette approche est que ceux qui mettent au point et jugent ces dispositifs sont les mieux placés pour observer les différentes techniques utilisées et les progrès de la technologie et pour juger au cas par cas des techniques qui donnent les meilleurs résultats. Son inconvénient est que les laboratoires ne sont pas obligés de prévoir et financer une AQE ni d'intégrer les modifications éventuellement suggérées dans la pratique ou les méthodes de diagnostic. L'instauration d'un agrément ou d'une habilitation d'exercice professionnel, à travers les systèmes existants, comme le CLIA (États-Unis), l'agrément d'anatomo-pathologie (*Clinical Pathology Accreditation* ; Royaume-Uni) ou la norme ISO 17025, pourrait contraindre les laboratoires à se plier à des dispositifs reconnus d'AQE et à les financer, permettant ainsi à des dispositifs bien adaptés et administrés de voir le jour. A l'heure actuelle, le contrôle de compétences est un processus entièrement lié à la formation. Il est utile lorsqu'il y a des niveaux différents entre les centres. Cependant, seul l'agrément confèrera aux organisateurs de l'AQE l'autorité nécessaire pour sanctionner les centres qui ont des résultats médiocres. Cela impliquerait donc que les organisateurs internationaux de l'AQE soient officiellement reconnus par les autorités officielles des pays participants.

* Voir le compte rendu de l'atelier de la CEE intitulé : « Les tests génétiques en Europe : Harmonisation des normes et réglementations », 30 octobre 1998, Vienne.

** Pour l'EMQN, l'assurance qualité des tests de génétique moléculaire comprend l'évaluation externe de la qualité, notamment la détermination des performances techniques comparativement à un « étalon or » validé et l'évaluation des résultats par un groupe d'experts, ainsi qu'une assurance qualité interne (protocoles ou procédures standard, réactifs et comptes rendus), établie par les meilleures pratiques opérationnelles.

Encadré 5. Assurance qualité des tests génétiques aux États-Unis

Aux États-Unis, les laboratoires qui pratiquent le dépistage des maladies génétiques au moyen de tests chromosomiques, biochimiques ou génétiques reposant sur l'ADN sont agréés conformément à la législation de 1988 qui régit l'amélioration des laboratoires de biologie médicale dite *Clinical Laboratory Improvement Amendments* (CLIA) dont le caractère est fédéral. Elle dispose de subventions de l'Administration américaine de financement de la santé (HCFA) et des centres d'épidémiologie (CDC) (mais non de la FDA). La réglementation s'applique à tous les laboratoires qui effectuent un retour d'informations cliniques aux médecins, qu'ils soient commerciaux, cliniciens ou chercheurs. La réglementation CLIA s'inspire d'un modèle de complexité des tests. Les tests biologiques de génétique moléculaire sont classés dans la catégorie « très complexe » ; les tests qui peuvent être réalisés au cabinet du généraliste sont dits « simples » et les analyses comme les examens biochimiques du sang sont classés dans la catégorie « difficulté moyenne ». La réglementation porte sur le personnel et prévoit des inspections bisannuelles, le contrôle des compétences (ne concernant pas les généticiens et les cytogénéticiens) et les exigences relatives à la spécialité pour laquelle le laboratoire est habilité. Les dispositifs prévus au niveau des États peuvent éventuellement être considérés comme satisfaisants sous réserve qu'ils dépassent les exigences du CLIA.

A titre d'exemple, la réglementation de l'État de New York porte sur la qualification des directeurs, les exigences en matière de formulaires de consentement éclairé, d'approbation de chaque examen réalisé et d'affiliation à un professionnel de la génétique.

Un certain nombre d'organismes professionnels volontaires ont édicté des recommandations et travaillent à l'amélioration de la qualité des tests. Parmi ceux-ci, on compte le Collège des anatomo-pathologistes américains (CAP) qui a un programme sur les examens de cytogénétique et de génétique moléculaire, l'Association d'anatomo-pathologie moléculaire qui gère l'échange des échantillons pour les tests PCR (réaction en chaîne polymérase) et le Collège américain de génétique médicale qui définit un certain nombre de normes pour l'assurance qualité. L'Organisation internationale de normalisation (ISO) a un programme d'assurance qualité interne et externe et prévoit dans ses lignes directrices une comparaison entre laboratoires. Néanmoins, il apparaît que certains problèmes se sont manifestés* récemment pour les « tests-maison », leur normalisation, la justesse de leur interprétation, la qualité des tests, le coût du processus réglementaire, notamment pour les tests pratiqués à petite échelle qui doivent néanmoins être maintenus et les questions annexes comme la confidentialité, le consentement éclairé et le conseil.

.../...

Encadré 5. Assurance qualité des tests génétiques aux États-Unis (suite)

Une enquête d'assurance qualité a été entreprise sous les auspices des centres d'épidémiologie pour vérifier le respect des normes minimales**. Celle-ci a pris en compte 245 laboratoires et a porté sur le cadre du laboratoire, le personnel, la nature et le nombre de tests pratiqués, les pratiques d'assurance qualité, la nature des échantillons, les compétences et les habilitations, puis a abordé certaines questions cliniques. Parmi les laboratoires étudiés, 64 % fonctionnaient dans un cadre hospitalier, 18 % dans la recherche et 18 % dans un cadre indépendant ou commercial. Tous les chefs de laboratoire avaient au minimum un doctorat et la plupart d'entre eux avaient un certificat de spécialité. Le nombre de tests proposés variait d'un seul à 27 (moyenne 4.68) et le nombre de tests effectués annuellement, de 10 à 31 500 (moyenne 872) ; 59 % d'entre eux réalisaient moins de 225 tests par an et 8 % plus de 1 600. Une note d'assurance qualité leur a été attribuée en fonction des normes minimales définies par le Comité des bonnes pratiques de laboratoire du Collège américain de génétique médicale. Les résultats montrent qu'un certain nombre de laboratoires ont reçu des notes d'AQ qui pouvaient laisser supposer des pratiques de laboratoire non optimales. Les notes (qui auraient dû atteindre les 100 % étant donné que les critères sont minima) étaient comprises entre 44 et 100 %, la moyenne étant de 90 %. Les laboratoires de recherche avaient les plus mauvais résultats. La mise en place du dispositif de contrôle des compétences ou de l'agrément CLIA a entraîné l'amélioration des résultats et du volume des tests. Les questions relatives au conseil et au consentement éclairé ont également été abordées ; 70 % des laboratoires prévoyaient l'accès à un conseil génétique, 69 % d'entre eux avaient une politique de confidentialité et 45 % exigeaient un consentement éclairé avant de faire les tests.

Au vu de ces résultats, les centres d'épidémiologie ont récemment financé un colloque et réuni un groupe d'experts sur les tests de génétique moléculaire (TGM). Le groupe a recensé trois besoins immédiats pour l'assurance qualité des TGM : *i*) mise en place d'échantillons et de témoins positifs ; *ii*) mise en place de programmes de contrôle des résultats pour les maladies et les méthodes non prévues par le Collège des anatomo-pathologistes américains ; et *iii*) établissement de consortiums axés sur les laboratoires et propres à chaque maladie.

Il a été reconnu que la collaboration internationale et l'échange d'informations faciliteraient la mise au point de programmes pour ces deux dernières recommandations, d'autant plus qu'elles portent sur les tests concernant des maladies rares.

.../...

Encadré 5. Assurance qualité des tests génétiques aux États-Unis (suite)

En juin 1999, le Comité consultatif sur les tests génétiques (SACGT)^{***} a été chargé de procéder à une évaluation détaillée, en consultation avec le public américain, de l'efficacité du contrôle exercé en matière de tests génétiques. Une des principales recommandations formulées à l'issue de cette évaluation^{****} est que l'Administration des produits alimentaires et pharmaceutiques (FDA) soit l'agence responsable de l'examen, de l'approbation et de l'étiquetage de tous les nouveaux tests génétiques qui ont dépassé le stade de la recherche. Le SACGT a aussi recommandé que la FDA, en collaboration avec d'autres agences et des organismes compétents du secteur privé, élabore des procédures d'examen novatrices pour les tests génétiques, de manière à réduire au maximum la durée et le coût des examens, sans compromettre la qualité des évaluations de la validité des tests. En ce qui concerne la qualité des laboratoires réalisant les tests génétiques, le SACGT recommande que les réglementations du CLIA soient étoffées afin de prévoir des dispositions plus spécifiques concernant les tests génétiques. Des activités liées à la mise en œuvre de cette recommandation sont en cours.

* Holtzman, N.A. et M.S. Watson (dir. pub.) (1997), *Promoting Safe and Effective Genetic Testing in the United States: Final Report of the Task Force on Genetic Testing*, The National Human Genome Institute.

** McGovern, M.M., M.O. Benach, S. Wallenstein, *et al.* (1999), « Quality assurance in molecular genetic testing laboratories », *JAMA*, Vol. 281, pp. 835-840. Dans cette enquête, les pratiques d'assurance qualité sont analysées suivant les normes définies par le comité des bonnes pratiques de laboratoire du Collège américain de génétique médicale (<http://www.arvo.org/genetics/acmg>). Ces recommandations établissent des normes minimales pour chacune des méthodes courantes employées dans les tests biologiques de génétique moléculaire.

*** Le SACGT a été créé par le Ministère de la santé et des services sociaux afin de donner des avis sur les problèmes médicaux, scientifiques, éthiques, juridiques et sociaux soulevés par la mise au point et l'utilisation des tests génétiques.

**** SACGT, (2000) *Enhancing the Oversight of Genetic Tests: Recommendations of the Secretary's Advisory Committee on Genetic Testing*.

PARTIE III

**MESURES D'ENCOURAGEMENT
ET OBSTACLES A LA DIFFUSION DE
NOUVEAUX TESTS GÉNÉTIQUES**

Impacts des accords de licence restrictifs

Plusieurs pays de l'OCDE ont récemment fait part de leur préoccupation concernant la limitation de l'accès aux matériels et procédés indispensables à la recherche, du fait des restrictions imposées à l'octroi des licences.²⁴ La possibilité de délivrer des brevets – par milliers – portant sur des SNP (polymorphismes de nucléotides simples) ou des EST (étiquettes de séquences exprimées)²⁵ qui révèlent une maladie²⁶, et la pratique récente de l'attribution exclusive de brevets de grande portée relatifs à des gènes responsables de maladies en faveur d'un nombre limité de laboratoires cliniques ont suscité des inquiétudes du même ordre. Dans le dernier cas, les préoccupations sont liées à la possibilité d'une restriction de la pleine utilisation et de la diffusion à plus grande échelle de ces tests, engendrée par ces accords de licence. L'indexation des cas familiaux, par exemple, peut ne pas être autorisée du fait que la plupart

-
24. *Intellectual property restrictions on access to and use of research tools in biomedical research*, rapport du National Institutes of Health (NIH) Working Group on Research Tools (1994) présidé par R. Eisenberg. Disponible sur le site Web des NIH : <http://www.nih.gov./news/researchtools/index.htm#exec>.
 25. Plus de 10 000 demandes de brevets relatifs à des découvertes portant sur les fragments d'ADN appelés EST se sont accumulées depuis 1991 à l'USPTO. Toutefois, seules 7 000 environ de ces demandes auront des chances d'être satisfaites. Cela s'explique du fait de la subdivision des demandes relatives aux EST en trois groupes : 500 à 600 demandes de première génération concernent des fragments d'ADN, et sont susceptibles d'être rejetées aux termes des nouvelles lignes directrices de l'USPTO du fait que les demandeurs en ont affirmé l'utilité par une « communication précipitée » non spécifique. Pour environ 2 500 demandes de deuxième génération, les scientifiques ont utilisé les EST pour découvrir des gènes complets ou des ADN complémentaires complets. Un quart de ces découvertes peuvent ne pas être brevetables en raison de la mauvaise description ou de la présentation incorrecte de l'utilité du gène ou du produit du gène. Les autres demandes, soit 7 000 environ, appartiennent à une troisième génération brevetable, pour laquelle les inventeurs disposaient d'informations correctes et complètes sur les gènes et les produits génétiques.
 26. Pour résoudre ces questions, l'USPTO, submergé par des milliers de demandes de brevets portant sur des gènes, propose actuellement de nouvelles lignes directrices aux termes desquelles il pourrait rejeter de nombreuses demandes en attente et à venir. En outre, le Congrès américain a récemment décrété la révision la plus large jamais réalisée depuis 1984 sur la législation des brevets. Il est par conséquent fort possible que les nouvelles lignes directrices visant l'examen de l'utilité et la description écrite de l'USPTO, de même que les lignes directrices révisées portant sur l'examen par l'Office européen des brevets auront une incidence et empêcheront un grand nombre d'attributions de brevets.

des laboratoires ont pour domaine d'activité l'analyse des séquences complètes et pourraient être peu enclins à autoriser un dépistage des nouvelles mutations, susceptible d'aboutir à de nouveaux tests diagnostiques et à des applications commerciales soumises au jeu de la concurrence. En outre, les laboratoires fixent habituellement un droit pour l'utilisation de leurs tests sauf si ces derniers servent à la recherche ; et même dans ce cas, les restrictions et les droits s'appliquent souvent. Les droits prélevés pour les divers tests pourraient se cumuler et rendre la recherche clinique, qui fonctionne généralement avec des budgets restreints, prohibitive. Il peut en résulter un monopole de fait sur les tests et la recherche. De nombreux scientifiques et cliniciens ont donc demandé la modification d'un système qui, d'après eux, leur dénie un accès abordable aux gènes liés à des maladies, voire les empêcher d'y accéder.

A l'échelle internationale, les restrictions en matière de licence peuvent avoir d'autres conséquences – non encore définies – sur les services de génétique des pays de l'OCDE, de même que sur la concurrence au niveau mondial dans ce secteur. De nombreux pays de l'OCDE offrent traditionnellement des services de génétique complets, proposés soit dans des centres régionaux spécialisés, soit, de façon plus générale, dans des services cliniques. L'octroi des licences exclusives peut s'accompagner des effets suivants sur les infrastructures, à des degrés variables :

- Les tests génétiques peuvent finir par être concentrés dans un petit nombre de centres (centres d'excellence).
- Les centres peuvent être autorisés à effectuer des tests uniquement destinés à des gènes spécifiques à certaines maladies, aboutissant à un morcellement des services de génétique en centres de tests spécialisés dans certaines maladies.
- Étant donné qu'une même entreprise commerciale ne peut détenir la licence correspondant à tous les gènes impliqués dans une maladie donnée, il pourrait en résulter une spécialisation encore plus poussée des services de génétique et la nécessité de multiplier les demandes de consultation.

L'impact potentiel sur les performances des services de génétique et sur les résultats des soins connexes n'est pas connu. Dans certains pays, notamment aux Pays-Bas, les tests génétiques sont fournis par quelques centres agréés. Toutefois, ces centres sont rattachés à des centres de recherche et de génétique cliniques et ils proposent généralement des tests pour toutes les pathologies connues d'origine génétique.

Un autre problème concerne les restrictions que certaines entreprises pourraient imposer sur les tests portant sur des séquences complètes. Comme il

a été mentionné plus haut, une entreprise pourrait conserver les droits sur certaines étapes clés du test, par exemple la recherche des mutations causales dans une famille. Puisqu'il est probable que les tests seront effectués à une échelle internationale, des échanges transfrontières accrus d'échantillons humains auront lieu. Il sera nécessaire, pour protéger les droits des patients, d'établir des accords clairs sur le transfert du matériel, des normes internationales pour l'assurance qualité et des accords sur la protection de la vie privée et la confidentialité, en particulier sur le consentement éclairé et sur l'utilisation et la diffusion des données. Une autre conséquence des restrictions imposées à la commercialisation ou aux échanges internationaux de tests génétiques est qu'au bout du compte, les connaissances, de même que le savoir-faire, pourraient rester aux mains d'un petit nombre d'entreprises ou de centres, très probablement situés dans les rares pays de l'OCDE qui dominent d'ores et déjà la concurrence dans ce domaine. A long terme, cela aurait des répercussions sur la R&D et sur les compétences.

De tels sujets soulèvent des questions importantes concernant l'avenir des services de test génétique, la diffusion de la technologie et la nécessité de mettre en place des politiques internationales cohérentes.

Tendances probables de la demande : commercialisation directe auprès du patient/consommateur

En 1997, le groupe d'étude sur les tests génétiques, créé par le groupe de travail sur les implications éthiques, légales et sociales (ELSI) de la recherche sur le génome humain des Instituts nationaux de la Santé (NIH) et du Ministère de l'énergie (DOE), a déclaré que dès 1995, plus de 50 entreprises de biotechnologie aux États-Unis mettaient au point ou fournissaient des tests pour diagnostiquer des troubles d'origine génétique ou pour prédire le risque de leur survenue future. Une proportion importante de ces entreprises développaient ou proposaient des tests pour trois des pathologies complexes les plus fréquentes (maladie d'Alzheimer, cancer du sein et cancer colorectal héréditaire sans polyposé). Les autres étaient destinés à identifier des troubles fréquents liés à un seul gène (mucoviscidose, syndrome de l'X fragile, myodystrophie).

A ce jour, la plupart des entreprises américaines qui ont développé des tests génétiques pour prédire ou diagnostiquer des troubles complexes fréquents commercialisent ces tests en tant que services et ciblent leur marketing vers les généticiens, les conseillers en génétique et les médecins généralistes, de même que les organismes de gestion intégrée des soins de santé. Peu d'entreprises commercialisent directement ces tests auprès des patients et des consommateurs. Toutefois, cette tendance va probablement s'accroître.

Ces dernières années, en réponse aux préoccupations concernant l'escalade des dépenses publiques de santé, la plupart des pays de l'OCDE ont encouragé l'introduction de la concurrence et le libre jeu des mécanismes du marché dans le secteur des biens et services liés aux soins de santé. Cela a eu des répercussions sur le partage public/privé des responsabilités dans ce secteur. Une stratégie couramment utilisée a consisté à renforcer la règle du partage des coûts spécifiée dans les polices d'assurance en augmentant le taux de participation des malades aux frais médicaux. Une autre stratégie a consisté à demander aux assurés de prendre eux-mêmes en charge les cotisations nécessaires à l'acquisition d'une couverture maladie complémentaire. Ces mesures partent de l'hypothèse que la prise de conscience des coûts de la part des consommateurs est un élément important de restriction des dépenses. Ces mesures ont changé la relation classique entre médecins et patients et encouragent l'autonomie des patients.

Les patients d'aujourd'hui sont mieux informés et mieux éduqués. La nouvelle « autonomisation » des patients a amené ces derniers à adopter le concept d'automédication et de disponibilité accrue des médicaments vendus sans ordonnance, surtout pour le traitement ou le diagnostic des pathologies les moins graves. Parmi les produits vendus sans ordonnance figurent les kits de dépistage, conditionnés pour être utilisés sous la forme d'un seul test pour un grand éventail de maladies. La tendance la plus marquée concerne l'expansion du marché des tests à domicile, qui couvrent une diversité croissante de types de tests reconnus, et l'apparition de nouveaux tests pour mesurer le cholestérol, l'antigène prostatique spécifique et le sang occulte dans les selles. On observe, dans le cadre de cette expansion, une augmentation du marketing direct auprès des consommateurs de médicaments génériques, ainsi que des services de diagnostic sur le Web et des tests vendus par correspondance.

La poursuite de l'expansion de ce marché et l'intégration prochaine des kits de tests génétiques dépendront de plusieurs facteurs, parmi lesquels figurent les tendances en termes de préférences, le degré d'intervention des pouvoirs publics pour autoriser ou limiter le marketing direct auprès des consommateurs et les tests génétiques en vente libre, ainsi que le prix des tests et services, *notamment* le remboursement éventuel des tests, de même que les options disponibles et le prix des solutions de remplacement.

La préférence du public peut être évaluée grâce à des enquêtes. Les plus récentes indiquent que dans les différents pays, le public apprécie unanimement l'application du génie génétique à la recherche médicale, notamment pour les tests génétiques, plus que son utilisation dans d'autres domaines d'activité. L'*Eurobaromètre* de la Commission européenne, par exemple, réalise régulièrement des enquêtes d'opinion sur diverses questions. Les données

relatives à 1998²⁷ indiquent que 80 % environ de la population européenne admettait l'utilité de nouveaux tests génétiques, mais que 60 % s'inquiétait aussi des conséquences du diagnostic. Cependant, les données relatives à 1999, peut-être dans le contexte de la controverse sur les aliments transgéniques, mettent en évidence une baisse de 11 % dans la réponse positive globale concernant l'utilité des tests génétiques, ramenant le pourcentage à 72 % (*Eurobaromètre 2000* : 52.1).

L'absence de traitement est un élément de dissuasion pour de nombreux patients et le risque de divulgation de l'information à des tiers est une autre raison de l'ambivalence observée quant aux tests génétiques, encore que cette deuxième raison puisse favoriser l'apparition d'un marché des « kits de dépistage » vendus sans ordonnance.

Des enquêtes au Japon analysées par Macer indiquent que 88 % du public japonais a une opinion positive sur les applications médicales de la biotechnologie. Aux États-Unis, 93 % des personnes interrogées en 1998 approuvaient les tests génétiques. Il est intéressant de noter qu'il ne semblait pas y avoir de relation entre l'approbation des tests génétiques et la possibilité de traiter la maladie ou l'anomalie. Les possibilités accrues de prévention des maladies étaient considérées comme une raison suffisante pour procéder à des tests. Au total, cela indique que l'ampleur de la demande dépendra de la force des associations démontrables entre les résultats des tests génétiques et la maladie (validité clinique), des preuves de l'innocuité et de l'efficacité des interventions visant à réduire le risque et/ou à améliorer les résultats (utilité) et, en définitive, de la confiance du public dans le contrôle exercé par les pouvoirs publics dans ce domaine et dans d'autres applications de la biotechnologie. La volonté des organismes d'assurance-maladie et des régimes de sécurité sociale de couvrir les tests génétiques prédictifs aura également une incidence sur la demande, qui sera cependant influencée aussi par les données sur la validité et l'utilité²⁸.

En même temps, dans la plupart des pays de l'OCDE, les pouvoirs publics sont intervenus, ou sont susceptibles d'intervenir, pour régler l'utilisation

27. Durant, J., M. Bauer et G. Gaskell (dir. publ.) (1998), *Biotechnology in the Public Sphere: A European Sourcebook*, Science Museum, Londres.

28. Schoonmaker, M.M., B.A. Bernhardt et N.A. Holtz, (2000), « Factors influencing health insurers' decisions to cover new genetic technologies », *Int. J. Tech. Assess. Health Care*, vol. 16, n° 1, pp. 178-189.

des tests génétiques, en particulier pour les gènes de sensibilité²⁹. Toutefois, les préférences du public, notamment si certains seulement des tests devaient être inscrits sur la liste des produits remboursables, pourraient dicter en définitive la tendance.

Assurance privée et tests génétiques

Une question embarrassante concernant les tests génétiques tient à la possibilité qu'ont les employeurs et les organismes d'assurance maladie, vie et invalidité d'utiliser ces informations pour refuser la couverture, la limiter, ou majorer les primes. L'assurance privée est une industrie, qui vend une couverture financière contre des événements préjudiciables ou dommages imprévus. L'assurance privée peut couvrir l'invalidité, les soins de longue durée, les produits de rente, l'assurance-vie, etc. Pour la plupart des gens, l'assurance-vie est liée à l'achat d'un logement et à la protection des personnes à charge. Par conséquent, la possibilité de souscrire une assurance à un prix abordable, notamment en ce qui concerne l'assurance-vie, intéresse un grand nombre de personnes.

L'assurance est fondée sur l'incertitude, et les compagnies ont mis au point des méthodes d'évaluation et de prévision du risque, dont beaucoup sont basées sur des modèles actuariels et des analyses stochastiques. Un principe fondamental de l'assurance privée est que les personnes appartenant à la même catégorie de risque doivent s'acquitter de la même prime. Il en résulte que les compagnies d'assurance privées demandent la divulgation des informations médicales connues afin d'évaluer le risque. La plupart des examens médicaux « traditionnels » ont pour objectif de fournir la preuve d'un processus pathologique déjà existant. En présence de symptômes ou de maladie grave, les assureurs privés peuvent, dans les cas extrêmes, rejeter la demande ou majorer fortement la prime. On considère que les contrats d'assurance engagés sur cette base reflètent la bonne foi absolue (*uberrima fides*) des deux parties.

Dans ce contexte, le problème de la sélection adverse ou antisélection est sérieux. La sélection adverse est un terme utilisé par les assureurs pour décrire les situations dans lesquelles les candidats à la souscription d'une police n'ont pas communiqué aux assureurs toutes les informations en leur possession sur leur état de santé. C'est le cas, par exemple, d'une personne qui, à la suite d'un test génétique positif relatif à une maladie grave, exploite cette information pour

29. Un aperçu de l'évolution des réglementations actuelles dans les pays de l'OCDE est disponible sur le site Web de l'OCDE : http://www.oecd.org/dsti/sti/s_t/biotech/act/healthhome.htm.

souscrire une assurance-vie pour un capital supérieur à ce qu'il devrait être. La proposition inverse est également possible, dans la mesure où les compagnies d'assurance pourraient choisir les souscripteurs en fonction de leurs propres objectifs et besoins stratégiques, si l'accès aux informations correspondantes leur était autorisé. Dans un autre cas de figure encore, les personnes qui seraient en mesure de prouver leur bonne santé grâce à des tests génétiques pourraient exploiter cette information pour accroître leurs chances d'obtenir une réduction du montant de leurs cotisations. Par exemple, une personne ayant des antécédents familiaux de maladie de Huntington, sur lesquels les assureurs se sont fondés pour prendre une décision défavorable à son encontre, pourrait se servir d'un test génétique favorable pour changer radicalement la perception des assurances sur sa catégorie de risque³⁰.

Les compagnies d'assurance ont donc toutes les raisons de souhaiter la divulgation d'informations existantes sur les tests génétiques qui soient exactes, cliniquement valables et pertinentes pour la couverture ou le produit demandés. Des informations inexactes seront, de toutes façons, préjudiciables à ce secteur d'activité. En revanche, le degré de divulgation qui doit être autorisé suscite de vives préoccupations, notamment, comme c'est le cas aux États-Unis, quand il existe une corrélation étroite entre l'emploi et la mise à disposition d'assurances-santé.

C'est pourquoi plusieurs pays européens, le Conseil de l'Europe et l'UNESCO ont récemment promulgué des lignes directrices sur l'utilisation des informations génétiques. Aux États-Unis, plus de la moitié des États ont imposé des restrictions considérables à l'utilisation des informations génétiques par les organismes d'assurance maladie³¹. En 1996, une loi fédérale connue sous le nom de HIPAA (*Health Insurance Portability and Accountability Act*) a interdit aux compagnies d'assurance maladie collective d'appliquer des clauses d'exclusion pour cause de « maladie pré-existante » à des maladies génétiques uniquement caractérisées par des tests génétiques et non par des manifestations symptomatiques. En février 2000, le Président des États-Unis, Bill Clinton, a signé, lors d'une manifestation qui s'est déroulée à l'*American Association for the Advancement of Science*, un décret interdisant aux agences et services fédéraux américains d'utiliser des informations de caractère génétique dans toute action de recrutement ou de promotion. Cette mesure garantit que les informations relatives à la santé issues de tests génétiques ne seront pas utilisées

30. Toutefois, cela ne peut pas se traduire par des taux préférentiels (inférieurs aux taux de référence).

31. Hall, M.A. et S.S. Rich (2000), « Laws restricting health insurers' use of genetic information: Impact on genetic discrimination », *Am. J. Hum. Genet.* 66, pp. 293-307.

à l'encontre du personnel fédéral. Le Président a également approuvé le *Genetic Non-discrimination in Health Insurance and Employment Act* de 1999, qui élargit cette protection au secteur privé et aux personnes qui souscrivent une assurance-maladie. Cette action législative a une double finalité : empêcher l'utilisation impropre ou abusive des informations génétiques et encourager les tests génétiques à des fins médicales et de recherche.

Depuis quelques années, on constate en Europe une tendance à autoriser l'accès, dans des circonstances clairement définies, à certains tests, pour des produits ou utilisations spécifiques. Ainsi, l'*Association of British Insurers* a établi des lignes directrices et un code des usages régissant les modalités d'utilisation des informations génétiques et de demande de divulgation des tests génétiques connus par les bureaux affiliés. Cette mesure répondait à la nécessité de prendre en compte le fait que les tests génétiques, bien que considérés comme ayant relativement peu d'impact sur l'assurance-vie, pourraient avoir des répercussions sérieuses sur d'autres types d'assurances dans les années à venir – les assurances couvrant les honoraires médicaux et les soins de longue durée ont été citées comme étant des cas particuliers.

Cependant, la législation est fragmentaire, et promulguée avec une rapidité variable d'un pays de l'OCDE à l'autre. Cela a une incidence à la fois sur le secteur de l'assurance, qui craint une concurrence déloyale et une réglementation floue, notamment à une époque où il est possible de souscrire une assurance-maladie à l'échelle mondiale, et sur les personnes, dont les droits fondamentaux risquent d'être menacés en l'absence de politiques claires.

PARTIE IV

LES BANQUES D'ADN

Bases de données génétiques : tendances et questions de fond

Les dépôts d'échantillons biologiques existent depuis des décennies dans les laboratoires de recherche publics et privés, les services d'anatomopathologie et les services de soins cliniques. Toutefois, la valeur perçue des échantillons et des matériels humains stockés, en particulier de l'ADN humain, est récemment montée en flèche. Les progrès réalisés en génétique de santé publique et en épidémiologie moléculaire, conjugués à l'évolution de la bioinformatique et des technologies disponibles sur le marché pour la collecte, le stockage, l'extraction et la gestion de l'ADN, relancent l'intérêt pour la collecte et le stockage de l'ADN. Récemment, le *Public and Professional Policy Committee* de la Société européenne de génétique humaine a bien montré, lors d'un atelier, à quel point la constitution de banques d'ADN à des fins médicales et de recherche est devenue indispensable³².

Toutefois, les banques d'ADN, que les échantillons soient identifiés, codés ou anonymes, posent des problèmes d'ordre éthique et juridique extrêmement ardues relatifs à l'accès, au consentement éclairé, à la protection de la vie privée et à la confidentialité des informations génomiques, aux libertés civiles, de brevetage et aux droits de propriété.

Ces dernières années, plusieurs organisations internationales, associations professionnelles et organes consultatifs ont élaboré des lignes directrices visant à répondre aux préoccupations d'ordre éthique et juridique liées à l'évolution de la situation concernant les banques d'ADN. L'UNESCO, le Conseil de l'Europe et le Comité ELSI (*Ethical, Legal and Social Issue Committee*) de la *Human Genome Organisation* (HUGO)³³ ont réalisé des travaux particulièrement importants dans ce domaine.

L'objectif de ce chapitre n'est pas de traiter de questions déjà bien connues, mais de faire progresser le débat international et la compréhension de certains aspects, notamment la protection des données (et des personnes concernées), l'incidence de l'usage commercial et le transfert transfrontières des données.

32. Workshop on DNA Banking, 7-8 avril 2000, EUROGAPPP Project 1999-2000.

33. Une liste des principales publications et des sites URL de ces entités est disponible sur le site Web de l'OCDE : http://www.oecd.org/dsti/sti/s_t/biotech/prod/genetic_testing.htm.

Sécurité des banques de données d'ADN et de santé

En 1996, le Comité d'éthique de HUGO a publié une déclaration sur les principes à suivre pour mener la recherche génétique (*Statement on the Principled Conduct of Genetic Research*) (<http://www.gene.ucl.ac.uk/hugo/conduct.htm>) qui contient une série de recommandations. En ce qui concerne la nécessité de mettre au point une technologie de cryptage adéquate et les mécanismes connexes de contrôle, le Comité ELSI-HUGO formule les recommandations suivantes :

- La reconnaissance de la vie privée et la protection contre l'accès non autorisé doivent être garanties par la confidentialité des informations génétiques. Le codage de ces informations, les procédures de contrôle de l'accès et les dispositions visant le transfert et la conservation des échantillons et des informations doivent être élaborés et mis en place avant le prélèvement des échantillons. Il convient d'accorder une attention particulière aux intérêts véritables ou potentiels des membres de la famille.
- Un examen, un contrôle et un suivi continuel sont essentiels à la mise en œuvre de ces recommandations. Un tel examen doit faire intervenir, autant que possible, des représentants des participants à cette recherche. En effet, faute d'une évaluation continue, le risque d'exploitation, de duplicité, de cession et d'utilisation abusive par tous ne peut être ignoré. Tout comme la compétence, l'examen permanent est impératif pour le respect de la dignité humaine dans la recherche génétique internationale conjointe.

Des déclarations analogues ont été faites par le Conseil de l'Europe, dans ses Recommandations relatives à la protection des données médicales (1997)³⁴,

34. Selon la Recommandation du Comité des Ministres aux États membres relative à la protection des données médicales (1997) : « Des mesures techniques et d'organisation appropriées doivent être prises pour la protection des données à caractère personnel traitées conformément à la présente recommandation contre la destruction – accidentelle ou illicite – et la perte accidentelle ainsi que contre l'accès, la modification, la communication ou toute autre forme de traitement non autorisés. Ces mesures doivent assurer un niveau de sécurité approprié compte tenu, d'une part, de l'état de la technique et, d'autre part, de la nature sensible des données médicales et de l'évaluation des risques potentiels. » Recommandation No. R. (97)5 de la Commission ministérielle du Conseil de Europe aux États membres, février 1997. Disponible sur le site Web du Conseil de l'Europe (<http://www.nih.gov/news/researchtools/index.htm#exec>).

par l'*American College of Medical Genetics* (1994)³⁵, par l'UNESCO, et plus récemment par la *US National Bioethics Advisory Commission*³⁶.

Bien que les instances internationales, tout comme les organisations professionnelles, se soient massivement prononcées en faveur de l'adoption de « mesures techniques appropriées » pour protéger les données, on n'est pas encore parvenu à déterminer au juste ce que doit signifier le terme « appropriées » ni comment atteindre concrètement cet objectif. En outre, les conséquences possibles des mesures visant à conférer un caractère anonyme irréversible aux données clés sur la santé, et à l'opportunité véritable de cette démarche, n'ont guère prêté à discussion.

Un rapport de 1997 adressé au Ministre de la santé et des services sociaux des États-Unis sur la protection de la vie privée et la recherche liée à la santé³⁷ présente une analyse convaincante des problèmes de sécurité. Comme ce document le souligne : « la sécurité revêt de nombreux aspects ; la particularité du défi (dans le secteur de la santé) tient à ce qu'il s'agit de maintenir l'isolement des données et de protéger leur intégrité, tout en veillant à ce que les utilisateurs autorisés qui ont un besoin légitime d'en faire usage puissent les consulter ».

L'OCDE, qui développe son expertise dans le domaine de la protection de la vie privée et de la confidentialité depuis plus d'une décennie, traite ces questions en suivant une approche fondée sur une démarche scientifique et des règles de droit. Des principes faisant référence en matière de protection des données ont été élaborés par l'OCDE en 1980³⁸ et intégrés dans les lois et réglementations de nombreux pays. Les principes de l'OCDE concernent : la limitation en matière de collecte, la qualité des données, la spécification des

-
35. American College of Medical Genetics, Laboratory Practice Committee, Quality Assurance Subcommittee (1994), *Standards and Guidelines: Clinical Genetics Laboratories*, Bethesda, Maryland.
 36. US National Bioethics Advisory Commission (1999), « Research involving human biological materials: Ethical issues and policy guidance », http://bioethics.gov/cgi-bin/bioeth_counter.pl.
 37. W.W. Lowrance (1997), « Privacy and Health Research », rapport adressé au *US Secretary of Health and Human Service*.
 38. OCDE (1980), « Recommandations du Conseil concernant les Lignes Directrices régissant la protection de la vie privée et les flux transfrontières de données de caractère personnel » ; et OCDE (1992), « Lignes directrices régissant la sécurité des systèmes d'information », (<http://www.oecd.org/dsti/sti/it/secur/prodpriv-en.htm>).

finalités, la limitation de l'utilisation, les garanties de sécurité, la transparence, la participation individuelle et la responsabilité. Tous s'appliquent aux données génomiques. Ces principes ont été intégrés dans la « Convention pour la protection des personnes à l'égard du traitement automatisé des données de caractère personnel » du Conseil de l'Europe (1981) et dans la « Directive relative à la protection des données » de l'Union Européenne (1995) [95/46/EC].

En se fondant sur ces principes, l'OCDE a élaboré en 1997 une série de lignes directrices sur la politique de cryptographie³⁹ (cf. encadré 6), qui fournissent une approche globale de la politique de cryptographie internationale en identifiant les principes fondamentaux que les pouvoirs publics doivent prendre en considération lors de l'élaboration des politiques de cryptographie. En 1998, l'OCDE a poussé plus loin ces travaux en enquêtant sur les instruments internationaux et nationaux en rapport avec les contrôles exercés sur l'exportation, l'importation et l'utilisation interne des technologies de cryptographie dans les pays Membres de l'OCDE.

Encadré 6. **Qu'est-ce que la cryptographie ?**

La cryptographie désigne l'ensemble des principes, moyens et méthodes de transformation des données destinés à dissimuler leur contenu, établir leur authenticité, empêcher que leur modification passe inaperçue, prévenir leur répudiation et empêcher et/ou prévenir leur utilisation non autorisée. C'est l'un des moyens technologiques d'assurer la sécurité des données dans les systèmes d'information et de communication. Elle est fondée sur l'élaboration d'algorithmes mathématiques complexes visant à transformer les données de manière à les rendre inintelligibles par quiconque ne possède pas certaines informations secrètes (la clé cryptographique) indispensables pour « déchiffrer » les données. La cryptographie peut être utilisée pour protéger la confidentialité de données, telles que données de caractère financier ou personnel, qu'il s'agisse de données mémorisées ou de données en transit. La cryptographie peut aussi servir à vérifier l'intégrité des données en révélant les cas d'altération et en identifiant la personne ou le dispositif qui est l'auteur de l'envoi. Les personnes ou entités qui possèdent, contrôlent, consultent, utilisent ou stockent ces données peuvent avoir la responsabilité de préserver la confidentialité et l'intégrité de ces données, et donc d'utiliser des méthodes cryptographiques appropriées.

Extraits de l'OCDE (1998), *La politique de cryptographie. Les lignes directrices et les questions actuelles*.

39. OCDE (1997), *Lignes directrices régissant la politique de cryptographie*.

Il va de soi que l'avenir des banques de données génétiques, tout comme celui des bases de données du secteur de la santé, dépend notamment de politiques de cryptage bien pensées, comme l'ont mis en évidence les récents débats sur la base de données du secteur de la santé de l'Islande (voir ci-dessous). Les méthodes de cryptographie doivent être fiables, afin d'engendrer la confiance s'agissant du stockage et de l'utilisation d'informations génétiques et médicales sensibles. La réglementation officielle, l'octroi de licences et l'utilisation de ces méthodes peuvent aussi favoriser la confiance des utilisateurs. L'évaluation des méthodes actuelles, notamment au regard des critères admis par le marché, peut également susciter la confiance. L'OCDE pourrait tirer parti de l'expérience acquise au fil des ans dans ses travaux sur la vie privée et la confidentialité, et en particulier sur la cryptographie, pour répondre aux besoins spécifiques de ce secteur particulier.

Flux transfrontières de données, utilisation secondaire des données et consentement⁴⁰

A l'heure actuelle, la plupart des recherches (fondamentale, clinique, épidémiologique, etc.) sont réalisées sur la base de données transférées, et eu égard à la grande variété des technologies électroniques existantes, on s'attend à ce que cette pratique se généralise. La recherche basée sur des données transférées est habituellement considérée comme une recherche de deuxième niveau si elle implique la réutilisation de données à des fins soit analogues à celles pour lesquelles les données ont été collectées à l'origine, soit différentes d'elles. Les avis portés quant à la similitude des objectifs par rapport aux finalités initiales (et donc quant au respect des principes de l'OCDE de « spécification des finalités » et de « limitation de l'utilisation ») peuvent être contestés, de même que les jugements portés sur la nécessité ou non d'obtenir à nouveau le consentement des personnes concernées.

A mesure que la « distance » qui sépare une nouvelle utilisation du moment initial de la collecte des données ou du sujet concerné s'accroît, il devient probablement plus difficile de garantir le respect des droits des personnes concernées. La recherche secondaire et l'utilisation ultérieure des données ou des échantillons humains sont des questions qui s'inscrivent parfaitement dans le cadre des débats actuels sur les conditions requises et le champ d'application du consentement éclairé, le droit des sujets à être informés

40. Une partie de ce chapitre est tirée de W.W. Lowrance (1999), « Data protection in transborder flows of health research data », rédigé pour l'OCDE.

sur l'objectif de la recherche, la durée du stockage des données et notamment le droit des sujets à retirer ou supprimer des données de caractère personnel.

Les avis sur ces questions divergent, bien qu'il existe apparemment un certain consensus sur le fait que les mesures à prendre varieront selon que les données ou les échantillons seront identifiables et/ou traités et rendus anonymes, ou qu'ils seront archivés. En outre, il convient de faire une distinction lors de l'élaboration des politiques relatives aux données médicales, par exemple entre données obtenues à partir de dossiers médicaux et celles issues d'échantillons biologiques. La plupart des données relatives à la santé sont, à l'origine, des données identifiées. Elles peuvent cependant redevenir anonymes :

- Soit de façon irréversible, en éliminant les éléments d'identification ou en procédant à l'agrégation (moyenne) d'ensembles de données.
- Soit de façon réversible, en enlevant les éléments d'identification et en attribuant un pseudonyme arbitraire (habituellement un code), en reliant les données concrètes aux éléments d'identification (codage par clé) et en sauvegardant la clé séparément.

Dans le cas d'informations réversibles, plusieurs associations professionnelles, telles que l'*American Society for Human Genetics*⁴¹, considèrent qu'un consentement global couvrant tous les futurs projets de recherche génétique est inapproprié. Toutefois, il faut reconnaître qu'il serait sans doute difficile d'accorder un consentement parfaitement éclairé et spécifique pour une recherche secondaire future. Une autre solution peut consister à recommander des temps de stockage limités ou à inclure des dispositions pour la destruction spécifique des échantillons à la demande des personnes auxquelles appartiennent les échantillons ou les données. Néanmoins, les deux solutions représentent des dilemmes éthiques ou techniques. Dans le premier cas, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) (1998) recommande que l'ADN soit stocké tant qu'il peut être utile à des parents en vie ou à la descendance future. Dans le deuxième cas, il semble clair que les échantillons ou les données qui ont été traités ou fournis à d'autres centres de recherche peuvent parfois n'être ni repérés ni détruits. Déterminer, sur le plan pratique, jusqu'à quel point les contrats sur les transferts de données peuvent préserver efficacement les droits des personnes concernées quand les données sont transférées hors du pays dans lequel les personnes se sont engagées auprès de la

41. American Society for Human Genetics (1996), « Statement on Informed Consent for Genetic Research », *Am. J. Hum. Genet.* 59, pp. 471-474.

personne chargée de la collecte des données, représente une autre source d'embarras⁴².

L'Islande élabore dans ce domaine un projet novateur, qui est axé sur divers problèmes éthiques et techniques situés au cœur du débat sur l'utilisation primaire et secondaire des données médicales et génétiques (*cf.* encadré 7). C'est pourquoi ce projet retient l'attention de nombreuses et diverses parties intéressées, notamment du fait que des initiatives semblables sont maintenant envisagées dans d'autres régions du monde, par exemple en Suède, en Estonie et au Royaume-Uni. L'exemple de l'Islande met en lumière certains des problèmes rencontrés par les responsables officiels sur cette question. La loi islandaise portant création d'une base de données sur le secteur de la santé contient des dispositions prévoyant que cette base de données puisse être reliée, à des fins de recherche fondamentale et appliquée, de relier cette base de données à une base de données généalogiques et à une base de données génétiques, à condition que les méthodes utilisées satisfassent aux normes de la Commission de protection des données visant à garantir la protection de la vie privée des personnes. Ces trois bases de données requièrent différentes formes de consentement. La base de données généalogique est une base de données démographiques publique qui ne requiert aucun consentement ; la base de données du secteur de la santé est fondée sur le consentement présumé, c'est-à-dire que pour ne pas y être intégré, il est impératif d'en faire la demande ; la base de données génétique requiert le consentement éclairé.

Cet exemple met en lumière l'importance d'un débat international concret et transparent sur les informations qui doivent faire l'objet d'un consentement, notamment dans le contexte de la multiplication des alliances de recherche entre le secteur public et le secteur privé à l'échelle mondiale, et donc de la probabilité que les données fassent de plus en plus l'objet de transferts transfrontières et d'utilisations à des fins secondaires.

42. W.W. Lowrance (1999), *op cit.*

Encadré 7. La base de données du secteur de la santé islandais

Le parlement islandais, l'*Althingi*, est l'un des parlements nationaux les plus anciens du monde. En 1998, un projet de loi visant à créer une base de données sur le secteur de la santé a été soumis aux parlementaires islandais. Cette législation avait pour objectif d'autoriser la création et le fonctionnement d'une base de données centralisée regroupant des données relatives à la santé non identifiables sur le plan personnel, afin d'approfondir les connaissances et d'améliorer la santé et les services connexes.

Au cours de la 122^{ème} session du parlement islandais en mars 1998, le projet de loi a été l'objet d'intenses débats parlementaires et n'a pas été voté. Un groupe de travail a été désigné par le Ministère de la santé et de la sécurité sociale pour réviser le projet de loi à la lumière de ces débats, et un nouveau projet de loi a été présenté au parlement au cours de sa 123^{ème} session en octobre 1998. Après quelques semaines de délibérations, tant au sein du Comité parlementaire sur la santé qu'au cours de la session générale, le parlement a voté le projet de loi le 17 décembre 1998. Avant ces délibérations, une enquête/référendum avait indiqué que 58 % de la population islandaise était favorable au projet, 23 % sans opinion et 19 % hostile au projet.

Aux termes de la législation, les personnes peuvent choisir de ne pas faire partie de la base de données du secteur de la santé, mais la collecte de données médicales non identifiables ne nécessite pas le consentement éclairé. Le 10 juillet 1999, 18 000 personnes avaient exercé ce droit. La législation prévoit des dispositions strictes sur le cryptage (<http://brunnur.stjr.is/interpro/htr/htr.nsf/Files/security>), encore que la question de savoir si la source d'informations dans la base de données du secteur de la santé est néanmoins identifiable ait fait couler beaucoup d'encre. La Commission de protection des données, qui est placée sous l'égide du Ministère de la justice, a été chargée d'assurer la protection des données de caractère personnel et intervient en cas de doute quant à la possibilité d'identification de ces données. Cette Commission a également le pouvoir d'arrêter le fonctionnement de la base de données et de détruire les données si nécessaire pour protéger la vie privée des personnes.

Conformément à la loi, un Comité de surveillance a été désigné pour superviser la création et la gestion de la base de données. En janvier 2000, le Ministère de la santé et de la sécurité sociale a attribué à une société de biotechnologie, de Code Génétiques, une licence exclusive de 12 ans pour créer, gérer et exploiter la base de données à des fins de recherche clinique appliquée. Le transfert de données dans la Base de données du secteur de la santé est également soumis au consentement des établissements de soins, qui conservent le droit de détenir et de stocker les dossiers médicaux originaux. Une fois la base de données opérationnelle, il sera possible, sous réserve de conformité aux normes de la Commission de protection des données, de la relier à une base de données généalogique appelée *Islendingabok* (Livre des Islandais) et à une base de données génétiques, obtenue grâce au consentement éclairé des personnes concernées. Les données stockées dans la base de données du secteur de santé sont codées par étapes successives, dont l'une est irréversible. L'utilisation de la base de données est placée sous la surveillance des comités d'éthique et de protection des données de l'Islande. Toutes les activités de la société sont menées en Islande.

Annexe 1

LA PROTECTION DES PLUS VULNÉRABLES

Alastair Kent

President of the European Alliance of
Genetic Support Groups

En tant qu'« utilisateurs finals » des résultats issus des travaux scientifiques visant à mieux comprendre l'incidence des facteurs génétiques sur leur santé et leur bien-être, les patients sont aussi le seul groupe qui ne peut se soustraire aux conséquences d'une existence soumise à des mutations responsables de maladies. D'où la nécessité impérieuse d'investir dans le développement des services, l'éducation et la formation professionnelles, la collaboration entre centres afin de garantir l'accès à des connaissances limitées (notamment pour les maladies très rares), la création de régimes réglementaires suffisamment souples pour réagir aux progrès scientifiques tout en protégeant les personnes vulnérables contre l'exploitation, l'application adéquate des principes de propriété intellectuelle pour assurer la mise au point de bons produits tout en encourageant la recherche-développement et l'application des mécanismes du marché selon des modalités qui favorisent l'accès de tous au lieu de le limiter aux nantis. Ces questions devraient être au cœur des travaux visant à élaborer des cadres destinés à guider l'application des tests génétiques.

L'atelier organisé par l'OCDE à Vienne en février 2000 arrivait à point nommé pour adresser un message aux gouvernements des pays de l'OCDE, et au-delà, afin de se faire le porte-parole de ceux qui ont le plus à gagner de l'application judicieuse de la science de la génétique et le plus à craindre de leur utilisation abusive.

A mesure que nous approfondissons nos connaissances en matière de génétique, il apparaît de plus en plus clairement qu'en dépit de nos différences superficielles, nous nous ressemblons beaucoup plus que nous ne pourrions le penser. Chercher à utiliser la génétique pour classer les groupes ethniques ou les personnes en catégories, pour mettre une frontière entre « nous » et « eux », n'est pas seulement répréhensible sur le plan moral, c'est aussi de la « mauvaise science ». L'atelier de Vienne a insisté sur ce point.

Nous partageons tous un patrimoine génétique commun. La grande majorité de nos gènes sont les mêmes que ceux de tous les citoyens du monde. Nous sommes tous exposés au risque d'être touchés par des mutations génétiques qui auront des incidences importantes sur notre vie ou celle de nos enfants. Les associations de patients

s'inquiètent néanmoins d'éventuelles tentatives de relance des politiques erronées du passé.

Les tentatives de justification de mesures racistes, eugénies ou discriminatoires fondées sur de prétendus « faits » génétiques sont liées à des motivations politiques et sont fallacieuses. Elles sont vouées à l'échec du fait qu'il n'existe aucune justification scientifique aux résultats sociaux et politiques recherchés. C'était vrai par le passé, et les scientifiques de l'époque en avaient conscience. C'est encore plus évident aujourd'hui.

Les participants à cette conférence, qui traite des questions d'ordre scientifique et éthique liées à l'application de la génétique humaine, approuvent ce message et demandent qu'il soit transmis aux gouvernements des pays de l'OCDE afin qu'ils sachent que pour ceux qui étudient et travaillent dans ce domaine, il n'existe aucune justification scientifique aux politiques racistes ou eugéniques. Ces politiques ne jouissent d'aucun crédit scientifique ou moral.

Annexe 2

**ATELIER OCDE VIENNE 2000 SUR LES
« TESTS GÉNÉTIQUES : LES ENJEUX DU NOUVEAU MILLÉNAIRE »**

PROGRAMME

Dates	23-25 février 2000
Lieu	Salle des fêtes de la Chancellerie fédérale, Radetzkystrasse 2 A-1031 Vienne, Autriche
Président de la session 1 <i>(Panorama général)</i> Rapporteur	Dr. D. Harper, <i>Chief Scientist, Ministère de la Santé, Royaume-Uni</i> Dr. P. Minor, <i>Division de Virologie, National Institute for Biological Standards and Control, Royaume-Uni</i>
Président de la session 2 <i>(Accès aux tests génétiques)</i> Rapporteur	Dr. J-C. Galloux, <i>Professeur, Université de Versailles, France</i> Dr. N. Zacherl, <i>Forschungsinstitut für Molekulare Pathologie, Vienne, Autriche</i>
Président de la session 3 <i>(Assurance Qualité des Laboratoires)</i> Rapporteur	Dr. Margeret McGovern, <i>Associate Professor et Vice-président, Department of Human Genetics, Mount Sinai School of Medicine, Etats-Unis</i> Ms. C. Netterfield, <i>Office for Policy and Co-ordination, Santé Canada</i>
Président de la session 4 <i>(Impact du libre jeu du marché et du progrès technologique)</i>	Dr. P. Propping, <i>Professeur, Département de génétique humaine, Université de Bonn, Allemagne</i>

Rapporteur

Dr. H. Karlic, *L. Botzmann Institute, Autriche*

Présidents de la session 5

(Aspects éthiques/juridiques/sociaux, progrès technologique)

Dr. B. Knoppers, *Professeur, Université de Montréal, Canada* et

Dr. A. Pompidou, *Professeur, Faculté de Médecine, Laboratoire d'Histologie, Hôpital Cochin - Port-Royal, France*

Rapporteur

Dr. A. Daar, *Chairman Department of Surgery, College of Medicine, Oman*

Président de la session 6

(Forum sur la politique internationale)

Rapporteur

Dr. A. Taylor, *Genetics Secretariat, Department of Health, Royaume-Uni*

Dr. P. Minor, *Division de Virologie, National Institute for Biological Standards and Control, Royaume-Uni*

Rapporteur de l'Atelier

Dr. P. Minor, *Division de Virologie, National Institute for Biological Standards and Control, Royaume-Uni*

Organisation/parrainage

Direction de la Science, de la Technologie et de l'Industrie (DSTI) de l'OCDE ;
Chancellerie fédérale d'Autriche ;
Ministère de la Santé du Royaume-Uni

Premier jour : mercredi 23 février 2000

Séance d'ouverture : Accueil officiel et discours d'ouverture

Accueil

Mr. R. NEZU, Directeur, Direction de la Science, de la Technologie et de l'Industrie, OCDE

Objectifs de la conférence

Dr. A. HASLBERGER (Autriche)

Dr. D. HARPER (Royaume-Uni)

Session 1 : Panorama général du thème de l'atelier

(Président : Dr. D. Harper ; Rapporteur : Dr. P. Minor)

Cette session examinera les progrès scientifiques et cliniques réalisés dans la compréhension des mécanismes par lesquels les facteurs génétiques interviennent dans les processus pathologiques, ainsi que les progrès technologiques susceptibles de révolutionner les modes de prestation des services de tests génétiques. Elle abordera également les questions de fond sur les tests génétiques qui sont examinées dans d'autres forums internationaux.

Nouveaux développements de la génétique pour le nouveau millénaire
Professeur B. MODELL (Royaume-Uni)

Avantages et coûts des tests génétiques : le cas du cancer du sein
Dr. V. GRANN (États-Unis)

Questions internationales :

Organisation mondiale de la santé (OMS)

Les problèmes d'éthique dans les tests génétiques humains et le dépistage

Dr. B. WILLIAMSON (Australie)

HUGO

Éthique « génomique » internationale et HUGO

Professeur B. KNOPPERS (Canada)

Des tests génétiques à la pharmacogénétique

Dr. L. MIDDLETON (Royaume-Uni/Glaxo)

Étude de cas

Dr. T. FRANK (États-Unis/Myriad)

Tests et dépistage prénatals de la trisomie 21 : les enseignements des pratiques européennes

Professeur S. AYMÉ (France)

Débat sur le champ d'application et les objectifs des tests génétiques

Session 2 : Accès aux tests génétiques

(Président : C. Galloux ; Rapporteur : N. Zacherl)

Cette session examinera l'évolution probable en matière d'accès aux tests génétiques ainsi que les limites des tests et le « hiatus thérapeutique », c'est-à-dire le fait de procéder à des tests pour des maladies contre lesquelles il n'existe peut-être pas de traitement satisfaisant. Le contrôle par les pouvoirs publics et les aspects juridiques seront également abordés.

Accès aux tests génétiques - aspects juridiques
Professeur O. GUILLOD (Suisse)

Scénarios juridiques prévisibles
Justice F. ZWEIG (EINSHAC, États-Unis)

Panel 1

*Effets potentiels du libre jeu du marché et des modifications de l'accès.
Contrôle par les pouvoirs publics, aspects juridiques et réglementaires.*

Participants:

Associations internationales de consommateurs et associations de patients: Dr. A. KENT (Royaume-Uni); Dr. A. VAN BELLEN (Pays-Bas), Dr. N. ZACHERL (Autriche)

Deuxième jour : jeudi 24 février 2000

Session 3: Assurance qualité des laboratoires

(Président : Dr. M.M. McGovern; Rapporteur : C. Netterfield)

Cette session évaluera l'opportunité de ce qui suit :

- *Clients et cliniciens adressant les tests génétiques à des structures agréées*
- *Accords de reconnaissance mutuelle entre organisations régionales*
- *Harmonisation des systèmes de réglementation pour la validation des tests génétiques*
- *Reconnaissance mutuelle des systèmes d'AQE entre les pays de l'OCDE*

Validation des tests génétiques

Dr. U. KRISTOFFERSSON (Suède)

Agrément des laboratoires

Dr. M.M. MCGOVERN (États-Unis)

Modalités d'évaluation des laboratoires extérieurs

Dr. R. ELLES (Royaume-Uni)

Dépistage génétique du cancer : Faux positifs et prédictabilité

Dr. P. VINEIS (Italie)

Élaboration de Lignes directrices régissant « les pratiques optimales »
pour les tests génétiques moléculaires

Dr. D. BARTON (Irlande)

Débat de clôture de la session 3

Session 4 : Conséquences du libre jeu du marché et du progrès technologique sur la disponibilité et la fourniture des services et sur le conseil génétique

(Président : Professeur P. Propping ; Rapporteur : Dr. H. Karlic)

Cette session examinera les objectifs du conseil génétique en liaison avec les tests génétiques. Les effets des accords de licence relatifs aux gènes et de leur commercialisation sur la mise à disposition de tests génétiques seront également abordés.

Marchés libres et nouvelles techniques diagnostiques

Dr. E. RONCHI (OCDE)

Disponibilité des services génétiques (y compris les problèmes de ressources)

Dr. I. BLANCQUAERT (Canada)

Conseil génétique : Évolution ou Involution?

Professeur M. FRONTALI (Italie)

Panel 2

Le rôle futur du conseil : besoins en éducation et en formation.

Participants:

Professeur H. YOSHIKURA (Japon), Professeur P. PROPPING

(Allemagne), Dr. T. FRANK (Myriad, États-Unis), Dr.

E. KUBISTA (Autriche)

Troisième jour 3 : vendredi 25 février 2000

Session 5 : Aspects éthiques, juridiques et sociaux

***(Présidents : Professor B. Knoppers et Professor A. Poupidou ;
Rapporteur : Dr. A. Daar)***

Cette session examinera le cadre plus large des questions éthiques et juridiques soulevées par les tests génétiques et portera également sur des domaines dans lesquels la poursuite de la coopération internationale pourrait être utile.

Base de données islandaise

Dr. D. GUNNARSSON (Secrétaire-général, Ministère de la Santé, Islande)

Base de données islandaise sur la santé : Risques et avantages

Dr. K. STEFANSSON (Decode Genetic)

Création de l'Estonian Human Genome Heredity

Dr. A. RANNAMÄE (Estonie)

Intégrer les collectes biologiques dans des banques de données et numériser l'ADN : stockage des données, données et dilemmes pour la médecine moléculaire et la politique de santé publique

Dr. R. BLATT (États-Unis)

Protection de la vie privée et confidentialité des données génétiques

Dr. B. LOWRANCE (États-Unis)

Aspects juridiques, éthiques et sociaux

Professeur S. RODOTA (Italie)

Tests génétiques et assurance-vie

Dr. B. BALDINGER (Swiss Reinsurance/Suisse)

Panel 3

Questions et débat de clôture de la session 5.

Participants suggérés : orateurs de la séance

Séance 6 : Forum sur la politique internationale et réflexions finales

(Président : Dr. T. Taylor ; Rapporteur : Dr. P. Minor)

Cette session fera la synthèse des points de vue des participants et identifiera les domaines dans lesquels l'OCDE pourrait définir des principes d'action. Elle pourra également recenser les domaines que l'OCDE pourrait souhaiter approfondir.

Débat final

Conclusions du rapporteur et remarques de clôture

Annexe 3

OBJECTIFS ET PORTÉE DE LA CONFÉRENCE

- Examiner la situation actuelle des tests génétiques et évaluer l'incidence des nouvelles techniques génétiques sur les pratiques de soins dans les prochaines années.
- Examiner l'incidence de la mise sur le marché de nouvelles techniques génétiques sur l'économie de la santé et sur l'offre de tests génétiques.
- Examiner les meilleures pratiques et faire des déclarations de principe sur les points suivants :
 - Importance du conseil génétique.
 - Stockage et confidentialité des échantillons et des données génétiques.
 - Facilitation de l'accès aux tests génétiques.
 - Participation judicieuse des associations de consommateurs et de malades à l'élaboration de la politique, de la réglementation et de la surveillance.
 - Réalisation des tests dans des établissements agréées.
- Évaluer les avantages de l'harmonisation internationale dans les domaines suivants :
 - Réglementation de la validation des tests génétique.
 - Reconnaissance internationale des programmes d'assurance de qualité externes.
 - Définition de normes d'enregistrement des données génétiques.
 - Analyse de l'efficacité des nouveaux tests génétiques et des nouvelles techniques.
 - Reconnaissance internationale de l'agrément des laboratoires.

QUESTIONS ET PRINCIPAUX SUJETS TRAITÉS PAR L'ATELIER

I. Conséquences probables de l'essor rapide des tests génétiques

- Quelles sont les questions qui devront être considérées comme prioritaires par les services de santé et les responsables de l'élaboration des politiques lors de la mise au point des lignes directrices relatives aux tests génétiques concernant différentes maladies et divers types de patients ?
- Certains tests génétiques devraient-ils faire l'objet d'un contrôle plus étroit que celui assuré par les systèmes actuels ?
- Quelles sont les mesures susceptibles d'être prises par les pouvoirs publics pour faciliter des échanges équitables de services et de produits génétiques à l'échelle internationale ?
- Quel serait, pour les responsables de l'élaboration des politiques, le meilleur moyen d'évaluer l'impact des tests génétiques ?

II. Assurance de la qualité et de l'égalité d'accès

- Quelle sera l'évolution de la demande, comment les patients réagiront-ils à la multiplication des tests disponibles ?
- Les centres de conseil génétique sont-ils suffisamment préparés à faire face aux conséquences de l'essor rapide des tests génétiques ? Les patients et les médecins sont-ils prêts à faire face à la diversité croissante de tests attendus sur le marché ?
- Comment les responsables de l'élaboration des politiques peuvent-ils favoriser la mise en place et l'accessibilité de services de conseil associés aux tests génétiques ?
- En quoi les modifications apportées aux réglementations pourraient avoir influer sur l'accès aux tests et aux services génétiques ?
- Quelles conséquences entraîne l'offre de tests pour des maladies que l'on ne sait pas actuellement traiter de manière efficace ?
- Comment l'OCDE peut-elle faciliter la reconnaissance mutuelle des lignes directrices et l'instauration des normes internationales nécessaires ?

III. Mesures d'encouragement et obstacles à la diffusion de nouveaux tests génétiques

- Quelles sont les mesures susceptibles d'être prises par les pouvoirs publics pour faciliter les échanges loyaux à l'échelle internationale de services et de produits liés aux tests génétiques, élaborer des « règles du jeu équitables » pour les prestataires de services privés et publics et garantir l'offre d'une qualité uniformément élevée au public ?
- Quelles sont les conséquences du libre jeu du marché et du progrès technologique sur la disponibilité et la fourniture des services et sur le conseil génétique ?
- Quels sont les aspects qui doivent être considérés comme prioritaires pour encourager le transfert équitable des tests génétiques vers les pays en développement ?

IV. Aspects éthiques, juridiques et sociaux – les banques d'ADN

- Qu'ont de particulier les données génétiques, les données médicales, les données de caractère personnel ? Quelles sont les dispositions prévues en matière de consentement ?
- Quels sont les principes invoqués pour protéger les données personnelles, médicales et génétiques ? Sont-ils partagés par les pays de l'OCDE ?
- Quelles sont les répercussions des réglementations en vigueur dans les pays Membres de l'OCDE concernant les lois sur la protection des données ?
- Quels sont les risques ou les avantages du stockage et de la divulgation des données génétiques de la population ?

Annexe 4

DÉFINITION AD HOC DES TESTS GÉNÉTIQUES

« Les tests génétiques consistent à rechercher les variations de séquences de l'ADN de la lignée germinale ou les produits et effets résultant du remaniement des séquences transmissibles héréditairement, qui sont prédictives d'un effet significatif sur la santé. »

1. Il s'agit d'une définition de travail destinée à fixer les limites des questions à débattre pendant l'Atelier.
2. Elle est formulée de façon à permettre d'aborder des points allant au-delà des aspects scientifiques et technologiques.
3. Elle exclut spécifiquement le typage génétique et les remaniements acquis de l'ADN chez un individu.
4. Elle couvre les tests génétiques à visée diagnostique pour une maladie ou pathologie particulière, ainsi que les tests génétiques à caractère prédictif réalisés avant l'apparition de signes cliniques de la maladie ou de la pathologie.
5. Elle renvoie à la recherche de modifications de la lignée germinale chez l'individu.
6. Elle peut concerner aussi bien l'individu examiné que sa famille au sens large et ses descendants.
7. Même quand ils sont pratiqués au niveau de la population (dépistage collectif), les tests génétiques doivent être effectués dans l'intérêt de l'individu.

LES ÉDITIONS DE L'OCDE, 2, rue André-Pascal, 75775 PARIS CEDEX 16
IMPRIMÉ EN FRANCE
(93 2000 05 2 P 1) ISBN 92-64-28304-8 – No. 51610 2000