



Avec les conseillers en génétique de l'Institut Curie

Les conditions de réalisation de tests génétiques pour détecter la survenue de maladies constituent l'un des enjeux de la révision des lois de bioéthique.

Dans le petit bureau de consultation, l'homme qui vient d'entrer s'assoit sur l'une des chaises, visiblement anxieux. Face à lui, en blouse blanche, Antoine de Pauw prend place derrière son bureau, un dossier médical à la main. Le conseiller génétique de l'Institut Curie, à Paris, s'efforce d'être le plus pédagogique possible et de rassurer. « *Nous avons retrouvé sur vos deux prélèvements d'ADN analysés l'altération du gène BRCA1 qui a été identifiée dans votre famille, c'est-à-dire que vous avez un risque modérément plus élevé que la population générale de développer certains cancers.* »

En face, le patient, septuagénaire, accuse le coup. Alerté par de nombreux cas de cancers dans sa famille, il est venu spontanément, il y a quelques semaines, faire établir ce test génétique à l'Institut Curie. Et aujourd'hui, il le sait : son histoire familiale, combinée à la mutation de ce gène déterminant quant à la survenue du cancer du sein, peut augmenter considérablement la probabilité, en particulier pour ses filles et petites-filles, de développer un cancer du sein ou des ovaires.

« *Vos filles ont aujourd'hui un risque sur deux d'être également porteuses de ce facteur de risque génétique, auquel cas il faudra qu'elles soient particulièrement surveillées* », lui précise Antoine de Pauw. En partant, le septuagénaire emportera avec lui une lettre destinée à expliquer ces résultats à sa famille et à leur proposer d'effectuer à leur tour un test génétique, afin de définir leur éventuelle prédisposition au développement d'un cancer.

À 38 ans, Antoine de Pauw fait partie de la première promotion de conseillers en génétique en France, un métier créé en 2004 par Jean-François Mattei, alors ministre de la santé. Leur métier ? Travailler aux côtés des généticiens pour accompagner les patients dans la manière d'interpréter les résultats de tests génétiques ordonnés par les médecins. Passer une journée avec les conseillers en génétique de l'Institut Curie, qui reçoivent une centaine de patients par semaine, c'est se rendre compte à la fois



Anaïs Dupré, conseillère en génétique, explique à une patiente les résultats de ses tests. Valentine Zeler pour La Croix

du champ extraordinaire ouvert par le décryptage du génome humain, mais aussi de l'étendue des connaissances qu'il reste à acquérir en la matière. À Curie, les généticiens, qui traquent en particulier les probabilités de survenue d'un cancer, décodent ainsi 13 gènes... sur 20 000. Les questions sont difficiles : comment interpréter les données issues des tests ? Faut-il recommander l'ablation préventive d'un sein ? Ou des ovaires ? On sent, ici, le poids du cas par cas, car la prédisposition à un cancer ne dépend pas de la seule génétique. Les antécédents familiaux comptent au moins autant qu'une mutation d'un gène. Le premier travail d'un conseiller en génétique consiste d'ailleurs à établir un arbre généalogique de son patient.

« On a trouvé une différence, un peu comme une faute d'orthographe dans votre génome, mais on ne sait pas bien l'interpréter. »

En l'occurrence, le travail des généticiens et des conseillers est un travail d'orfèvre : s'ils parviennent bien à identifier l'altération d'un gène, ils ne savent pas toujours, loin de là, l'interpréter. Dans les dossiers des patients figure d'ailleurs parfois ces quelques mots : « *Variant de signification inconnue.* » « *On a trouvé une différence, un peu comme une faute d'orthographe dans votre génome, mais on ne sait pas bien l'interpréter* », explique cet après-midi-là Anaïs Dupré, conseillère en génétique, à la patiente qu'elle reçoit. « *Pour l'instant, on ne sait pas quoi en dire, mais peut-être qu'à l'avenir, on pourra avoir de nouvelles informations concernant ce variant et que l'on reviendra vers vous dans quelques années.* »

La question des tests génétiques est précisément l'un des enjeux de la révision des lois de bioéthique, qui doit intervenir dans les prochains mois. Certains généticiens plaident notamment pour l'élargissement de l'utilisation de ces tests dans la population. « *Sur le principe, je n'ai rien contre, explique Antoine de Pauw. Mais encore faut-il prouver que cela aurait*

Avec les conseillers en génétique de l'Institut Curie

« Une information sur les enjeux d'un tel test, en amont, est indispensable. »



Un laborantin de l'Institut Curie analyse des prélèvements sanguins. Valentine Zeler pour La Croix

●●● Suite de la page 17.
une utilité, car les risques en population générale sont certainement différents, plus faibles, des risques des personnes rencontrées en consultation de génétique. Se pose aussi la question de la prise en charge financière, sachant qu'un test de panel de gènes dans la prédisposition sein/ovaire coûte environ 1500 €. Comment informera-t-on avant la réalisation du test les personnes des enjeux d'une telle analyse ? » Il s'inquiète en particulier du petit nombre de conseillers en génétique : ils sont moins de 200 à travailler dans les hôpitaux français.

Pourtant, même en l'état actuel, les besoins sont croissants : depuis quelques années, la demande de tests génétiques a explosé. « D'une part, il y a eu clairement un effet Angelina Jolie en 2013 », explique Antoine de Pauw. Porteuse d'une mutation génétique, l'actrice américaine a subi cette année-là une ablation préventive des deux seins très médiatisée. « D'autre part, poursuit-il, cela est dû à l'apparition en 2014 de nouveaux médicaments dans le traitement du cancer de l'ovaire, destinés aux patientes porteuses d'une altération de BRCA1 ou BRCA2 (qu'il faut donc détecter). À l'avenir, l'utilisation de ces médicaments

pour d'autres types de cancers va encore conduire à l'augmentation de la demande de tests... »

À cela vient s'ajouter aussi un phénomène relativement nouveau. « Il arrive que des patientes

repères

Des tests très encadrés aujourd'hui

Dans le cadre actuel, la loi n'autorise les examens sur le génome d'une personne qu'à des fins médicales et de recherche scientifique. Ils ont d'abord pour but de poser, confirmer ou infirmer le diagnostic d'une maladie à caractère génétique, ou de rechercher les caractéristiques de gènes susceptibles d'être à l'origine du développement d'une maladie chez une personne ou les membres de sa famille.

Le dépistage pré-conceptionnel a pour but d'informer un couple du risque de transmission d'une maladie génétique à leurs futurs enfants. Il peut être mis à la disposition des parents ayant déjà un premier enfant atteint d'une maladie particulièrement grave, afin de leur proposer un diagnostic préimplantatoire.

viennent nous voir avec des résultats reçus après un test acheté par Internet. » Ces tests, interdits en France, rencontrent pourtant un succès grandissant dans l'Hexagone, où certains les commandent sur le Net afin de connaître leurs origines ethniques ou de glaner des informations médicales. « Des personnes arrivent parfois avec des résultats qui n'ont aucune utilité clinique. Par exemple, on leur dit qu'elles portent des variants génétiques qui leur donnent 1,3 fois plus de risque de développer la maladie d'Alzheimer. Cette augmentation, très modérée, ne peut déboucher sur aucune action médicale. Cela ne peut que susciter inutilement l'inquiétude. »

Car le conseiller en génétique insiste : les tests n'ont de sens que s'ils peuvent déboucher sur une action thérapeutique (surveillance régulière, ablation préventive, traitements...). « Par ailleurs, une information sur les enjeux d'un tel test, en amont, est indispensable : il ne peut se faire à la légère. Je connais des patients qui refusent d'être testés car les conséquences peuvent être trop lourdes. Ils ne veulent pas vivre avec une épée de Damoclès au-dessus de leur tête jusqu'à la fin de leurs jours, et c'est leur droit. »

Loup Besmond de Senneville

entretien

« Il y aura toujours des enfants malades »

Dominique Stoppa-Lyonnet

Généticienne et responsable du service de génétique de l'Institut Curie

Quels sont les enjeux de la révision de la loi de bioéthique en matière de génétique ?

Dominique Stoppa-Lyonnet :

La grande question est de savoir si l'on élargit les tests génétiques, et dans quel périmètre. Est-ce que l'on sort d'un contexte médical précis, en se fondant sur une indication ancrée dans l'histoire d'une personne, ou est-ce que l'on va plus loin, en assumant de vouloir prédire telle ou telle maladie ? Personnellement, je suis plutôt favorable à ce que l'on élargisse l'utilisation de ces tests, mais si c'est le cas, notre obsession doit être de ne pas se tromper dans l'estimation des risques. Il faut y aller prudemment.

« Ces tests doivent être menés totalement librement. »

C'est-à-dire ?

D. S.-L. : J'ai trois repères. D'abord, ils doivent être menés chez des personnes informées, c'est-à-dire que ces tests doivent être menés totalement librement. Nul ne doit y être contraint. Par ailleurs, ces personnes doivent être protégées, c'est-à-dire que les résultats de ces tests génétiques ne doivent jamais conduire à une discrimination, quelle qu'elle soit. Ensuite, ces personnes doivent être accompagnées, notamment par des conseillers en génétique, qui jouent un rôle essentiel. Enfin, les tests génétiques doivent être de qualité.

Qu'appellez-vous un test génétique de qualité ?

D. S.-L. : Il s'agit d'accorder une importance toute particulière à la qualité de la prédiction. Nous disposons aujourd'hui d'outils fantastiques, qui nous permettent d'obtenir des séquences génétiques. Or, il y a tout un travail qui consiste à interpréter ces données, pour les transformer en information médicale utile. Par exemple, pour des gènes très connus, comme BRCA1 ou BRCA2, on sait identifier des variants, c'est-à-dire des mutations génétiques, mais on ne sait pas toujours les interpréter. Il y a des variants pathogènes, neutres ou qui sont inconnus. Leur classification par la communauté scientifique est très loin d'être terminée.

Le Comité consultatif national d'éthique (CCNE) préconise de permettre l'utilisation de tests pré-conceptionnels pour prédire l'apparition de certaines maladies.

Qu'en pensez-vous ?

D. S.-L. : Si un couple souhaite savoir si son futur enfant peut être porteur d'une maladie incurable et d'une particulière gravité, je ne vois pas au nom de quoi on lui opposerait un refus. Là encore, il faut être attentif à la qualité de la prédiction. Mais cela ne doit pas nous faire oublier qu'il y aura toujours des enfants malades et que notre société ne doit jamais renoncer à les soigner. Elle doit continuer les recherches. Ce qui m'étonne est que cet impératif n'apparaît absolument pas dans les préconisations du CCNE. Pire encore : l'avis du Comité interprète le diagnostic préimplantatoire comme étant un acte de prévention, permettant à l'enfant de ne pas être malade. Or ce n'est pas le cas. Il s'agit de trier des embryons pour éliminer l'enfant malade et avoir un enfant sain. Ce n'est pas la même chose. Si le CCNE préconise de développer les tests pré-conceptionnels, et donc le recours au DPI, il faut qu'il assume son avis jusqu'au bout.

Recueilli par Loup Besmond de Senneville