

Focus

Novembre 2013

**Notions fondamentales
de génétique**
à l'attention des underwriters
en assurance-vie



Il est interdit de reproduire intégralement ou partiellement le présent ouvrage, sur quelque support que ce soit, sans autorisation de l'Éditeur. SCOR fait ses meilleurs efforts pour assurer l'exactitude de l'ensemble des informations fournies et décline toutes responsabilités en cas d'imprécision, inexactitude ou omission.

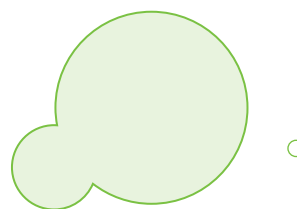
Crédits photos © Thinkstock.

The page features several decorative elements: a small green circle at the top left, a larger green circle on the left side, and a cluster of colorful puzzle pieces (green, purple, blue, yellow) at the bottom left. The right side of the page has a green curved border.

Sommaire

Présentation	4
Introduction	7
• Chapitre 1	8
Concepts fondamentaux	8
• Chapitre 2	14
Influence de la génétique sur la santé et les maladies chez les êtres humains	14
• Chapitre 3	17
Dépistage génétique	17
• Chapitre 4	19
Thérapie génique	19
• Chapitre 5	20
Conséquences pour la médecine d'assurance	20
Conclusion	23
Glossaire terminologique de génétique	24

Présentation



Centre R&D Sélection Médicale et Gestion des Sinistres

Pour les assureurs, la sélection des proposants constitue un moyen essentiel de gérer les risques. Notre Centre international de R&D sur la Sélection médicale et la Gestion des sinistres assure l'élaboration et le pilotage de notre politique de sélection et d'acceptation des risques sinistres au sein de l'ensemble des divisions de SCOR Global Life. Ce centre procède également au suivi des avancées médicales, dont il évalue l'impact sur le secteur de l'assurance. Il analyse les causes et les circonstances des sinistres et vérifie la bonne application de la politique de sélection des risques.

Docteur John Ifor Evans

Cardiologue de profession, il est également un ancien Attaché consultant des Hôpitaux de Paris et un partenaire du Groupe Médical Masséna à Paris. Diplômé de la Faculté de médecine de Cardiff (Royaume-Uni), il est membre associé de la Société européenne de cardiologie et membre titulaire de la Société française de cardiologie. En 1993, il rejoint SCOR Global Life en tant que Directeur médical associé et depuis 1997, il est membre associé de l'American Academy of Insurance Medicine et de l'Association des Médecins Conseils en Assurance des Personnes.

La coopération entre SCOR Global Life et la Fondation Assmann pour la prévention dans le domaine des maladies cardio-vasculaires remonte à 2006. Cette coopération visait alors à renforcer l'expertise particulière dans l'évaluation des risques cardio-vasculaires, notamment grâce au développement d'un calculateur des facteurs de risques cardio-vasculaires fondé sur des données probantes et dérivé de l'analyse de l'étude PROCAM, dont le professeur Assmann, responsable des recherches, détient la propriété intellectuelle. Ce partenariat étendu sert également à promouvoir d'autres projets scientifiques dont la rédaction de cette brochure *Notions fondamentales de génétique à l'attention des underwriters en assurance-vie* constitue un premier exemple.

ASSMANN

Stiftung für Prävention

« Mieux vaut prévenir que guérir ». Telle est la devise de la Fondation Assmann, dont le but est de promouvoir la recherche médicale et l'éducation du grand public en matière de prévention. La prévention et la promotion de la santé permettent d'améliorer la santé des individus, tout comme leur qualité de vie, leur mobilité et leur forme physique. Le dépistage précoce des maladies (par check-ups, tests cardiaques ou autres examens de dépistage) ainsi que la mise en place de traitements dès les premiers stades contribuent à prolonger l'espérance de vie de nombreuses personnes.

Professeur Assmann

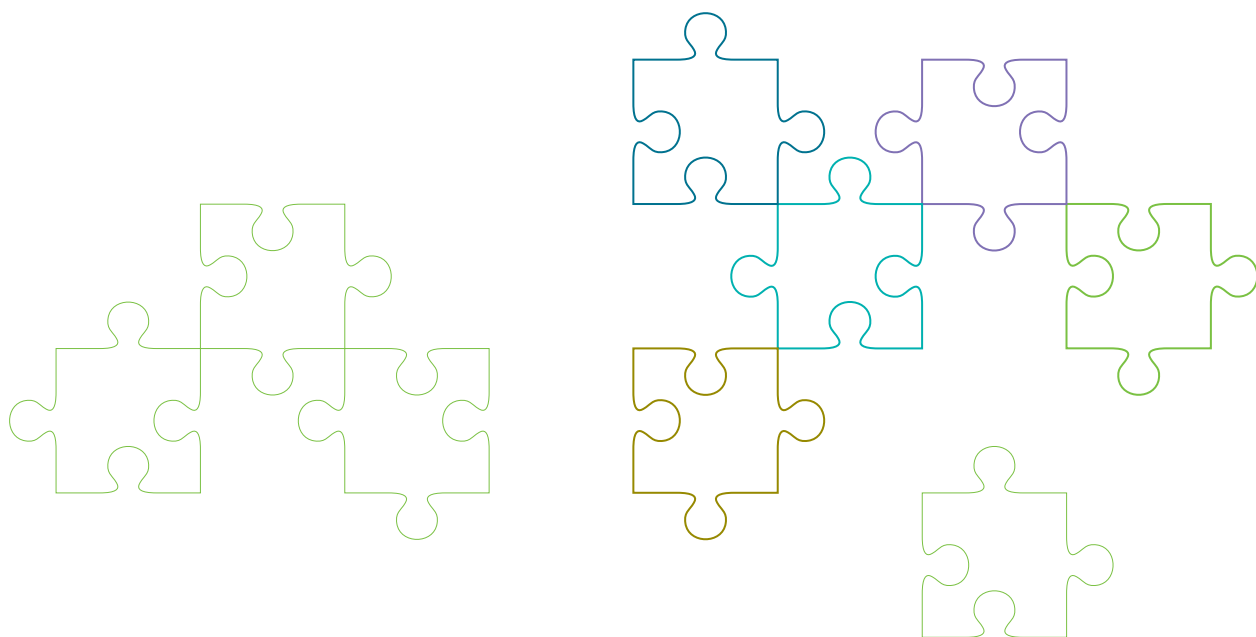
Le Professeur Assmann est président du Conseil de la Fondation Assmann pour la Prévention. Le Professeur Assmann est membre du Royal College of Physicians, de la Leopoldina, Directeur exécutif de l'International Task Force for Prevention of Coronary Heart Disease et membre honoraire de l'American Association of Physicians. Il est également membre honoraire de la Société d'athérosclérose en Turquie et en Pologne ainsi que Vice-Président de la European Society of Cardiovascular Prevention. La Présidence de la Société allemande de recherche sur l'athérosclérose, celle de l'International Task Force for Prevention of Coronary Heart Disease et de la Société allemande de médecine de laboratoire comptent parmi les plus importantes missions scientifiques et professionnelles qui lui aient été confiées. Le Professeur Assmann a obtenu son diplôme de médecine à l'Université de Dusseldorf. Sa formation post-doctorale l'a conduit à collaborer pendant trois ans avec Donald Fredrickson au sein du National Heart and Lung Institute de Bethesda. En 1977, le Professeur Assmann a été promu Directeur du Laboratoire Central de l'Université de Münster, en Allemagne, pour devenir par la suite Directeur de l'Institut de chimie clinique et de médecine de laboratoire ainsi que de l'Institut de recherche sur l'athérosclérose au sein de la même université. Le Professeur Assmann dirige également les recherches de l'étude PROCAM (Prospective Cardiovascular Münster), lancée en 1979 et toujours en cours. Cette étude constitue la plus importante évaluation prospective de marqueurs de risques cardio-vasculaires en Europe. Plus de 50 000 patients y ont participé à ce jour. Les sujets de prédilection du Professeur Assmann en termes de recherche concernent les lipoprotéines, le transport et le métabolisme des lipides, la génétique médicale, la biotechnologie, les applications universitaires et industrielles ainsi que l'épidémiologie de l'athérosclérose. Tout au long de sa carrière, le Professeur Gerd Assmann s'est vu décerner de nombreuses distinctions universitaires honorifiques, parmi lesquelles le prix Heinrich-Wieland, le prix Morgagni et le prix d'excellence pour ses contributions à la recherche sur l'athérosclérose, décerné par l'International Symposium Atherosclerosis Society. Le Professeur Assmann a publié plus de 1 000 articles de recherche et d'analyse dans des revues scientifiques.

Professeur Paul Cullen

Le professeur Paul Cullen est spécialisé en médecine interne et en chimie clinique. Après obtention de son diplôme de médecine à l'University College de Dublin en 1983, il a travaillé quelques temps à la Medizinische Hochschule d'Hanovre, en Allemagne ainsi qu'à l'Hôpital Hammersmith de Londres. En 1992, il rejoint l'Institut de recherche sur l'artériosclérose de l'Université de Münster, en Allemagne. Depuis, ses travaux se sont principalement centrés sur la formation de macrophages spumeux et la régulation de l'expression génétique au cours de ce processus. En plus d'avoir dirigé un groupe de travail à l'Institut de recherche sur l'artériosclérose, le professeur Cullen a été à la fois fondateur et directeur général d'Ogham GmbH, une société spécialisée dans le développement de puces à ADN à des fins de diagnostic médical. Aujourd'hui, il est directeur d'un laboratoire privé de diagnostic.

Professeur Udo Seedorf

Le professeur Udo Seedorf est membre du Conseil d'administration de la Fondation Assmann pour la prévention. Après avoir obtenu son doctorat en biochimie à l'Université de Constance, en Allemagne, il a travaillé en tant que chercheur à la Harvard Medical School à Boston, États-Unis, puis en tant que chercheur principal à l'Institut de recherche sur l'artériosclérose, à l'Université de Münster, en Allemagne. En 2004, il est nommé Professeur de biologie moléculaire et de biochimie à l'Hôpital universitaire de Hambourg-Eppendorf, en Allemagne. En 2006, il devient chef d'un groupe de travail à l'Institut Leibniz de recherche sur l'artériosclérose, à l'Université de Münster. Le professeur Seedorf a consacré sa carrière à l'étude des maladies génétiques mendéliennes et complexes affectant le métabolisme des lipides et le risque de maladie cardiaque. Le Professeur Seedorf a participé à des études d'association pangénomiques et à des analyses des loci de caractères quantitatifs (QTL) pour les maladies coronariennes et l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral, le diabète, l'hypertension, l'indice de masse corporelle, la lipidémie et le taux de lipoprotéines (a) dans le sang, ainsi que le taux de biomarqueurs (c'est-à-dire l'homocystéine, un facteur de risque cardio-vasculaire connu). Le Professeur Seedorf est membre du comité de pilotage de l'étude PROCARDIS et contribue également activement à l'étude PROCAM.



Introduction

Si la première moitié du XX^e siècle a été baptisée « l'ère de la physique », la seconde peut être qualifiée d'« ère de la biologie ». Tous les êtres vivants sont constitués de cellules, et des découvertes fondamentales ont été faites, depuis les années 1950, sur la composition moléculaire des cellules et sur la façon dont ces molécules interagissent les unes avec les autres au cours de la vie.

La découverte essentielle de cette époque est certainement le décryptage de la structure de l'acide désoxyribonucléique, ou ADN, également dénommé « molécule de la vie ». Depuis lors, la génétique et ses concepts (génie génétique et clonage) sont entrés dans la culture populaire et ces termes sont souvent employés dans les médias et dans le langage courant sans grande précision scientifique. Ainsi, le grand public a une compréhension lacunaire de la génétique, et a plutôt tendance à entourer cette discipline de connotations de mystère et de fatalité.

Cette brochure a pour but d'offrir au lecteur une présentation simplifiée des gènes et des processus génétiques chez les êtres humains, ainsi qu'un aperçu de l'impact que pourrait avoir cette discipline scientifique en plein essor sur le secteur de l'assurance. Nous espérons ainsi pouvoir répondre aux questions suivantes :

- *Qu'entend-on par « hérédité » et par « gènes » ? Quel impact les gènes ont-ils sur nous ? Nos gènes façonnent-ils notre destin ? Que signifie l'expression « être porteur du gène » d'une maladie ? Si je suis « porteur du gène » d'une maladie, cela veut-il dire que je vais forcément développer cette maladie ? À quoi servent les tests génétiques ? Ceux-ci permettent-ils de prédire des maladies courantes telles que les infarctus et les AVC ? Si je présente un risque génétique élevé de développer une maladie, y a-t-il quoi que ce soit que je puisse faire pour réduire ce risque ?*
- *Dans le secteur de l'assurance-vie, les tests génétiques pourraient-ils avoir une quelconque utilité pour la détermination des primes ? Et si oui, faut-il les autoriser ? Faut-il contraindre les personnes présentant un risque génétique connu de maladie à divulguer ce risque avant de souscrire une police d'assurance ? Que dit la réglementation actuelle sur l'utilisation des tests génétiques en médecine d'assurance ?*

Dans ce domaine, une notion importante est celle de « l'exceptionnalisme génétique », un concept selon lequel toute information à caractère génétique est, de par sa nature, unique et doit être traitée différemment des autres formes de renseignements personnels ou médicaux. La génomique applique une nouvelle technologie à la prédiction du risque, mais ne fournit pas forcément des informations qui sont intrinsèquement différentes des autres moyens de prédiction couramment utilisés en matière de soins de santé. Cette brochure vise à dissiper le mystère qui entoure actuellement le domaine de la génétique et à encourager les lecteurs à considérer que les tests génétiques ne sont pas si différents des tests biochimiques, examens radiologiques ou autres formes de diagnostic médical utilisés depuis de nombreuses années.

Chapitre 1

Concepts fondamentaux

A

Hérédité

Commençons par une évidence : dans le monde vivant, les enfants ressemblent à leurs parents. Cette vérité s'applique à deux égards; premièrement, les descendants sont à la fois de la même espèce et de la même race que leurs parents : si un mâle et une femelle cockers s'accouplent, leurs chiots seront forcément des cockers. Deuxièmement, au sein de la même espèce et de la même race, les descendants ont tendance à avoir plusieurs caractéristiques en commun avec leurs parents : si votre mère et votre père sont plus grands que la moyenne, il y a des chances pour que vous le soyez aussi. Ce processus de transmission des caractéristiques spécifiques des parents aux enfants s'appelle l'hérédité.

La connaissance pratique de l'hérédité remonte au début de la civilisation et constitue la base de la reproduction sélective, qui a conduit au développement des plantations agricoles et des animaux domestiques. Cependant, il a fallu attendre le milieu du XIX^e siècle pour que Charles Darwin publie *De l'origine des espèces*, un ouvrage dans lequel il décrit avec précision la transmission de différents facteurs d'une génération à l'autre. Selon Darwin, toutes les espèces descendent d'un ancêtre commun et leur évolution s'explique par la théorie de la sélection naturelle, selon la loi de la survie du plus apte.

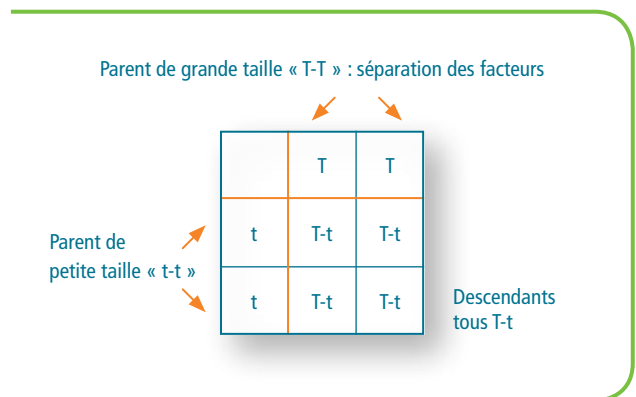
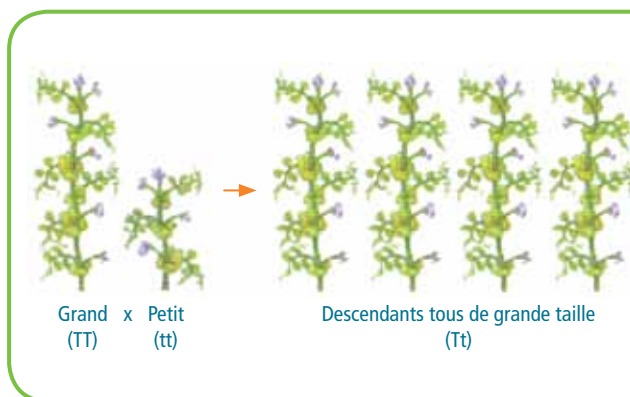
Plus tard, un moine augustin nommé Gregor Mendel a formulé plusieurs principes fondamentaux de l'hérédité, fondés sur une série d'expériences de sélection végétale menées dans le jardin de son monastère de Brno (République tchèque). Avec la patience dont probablement seul un moine est capable, Mendel a minutieusement

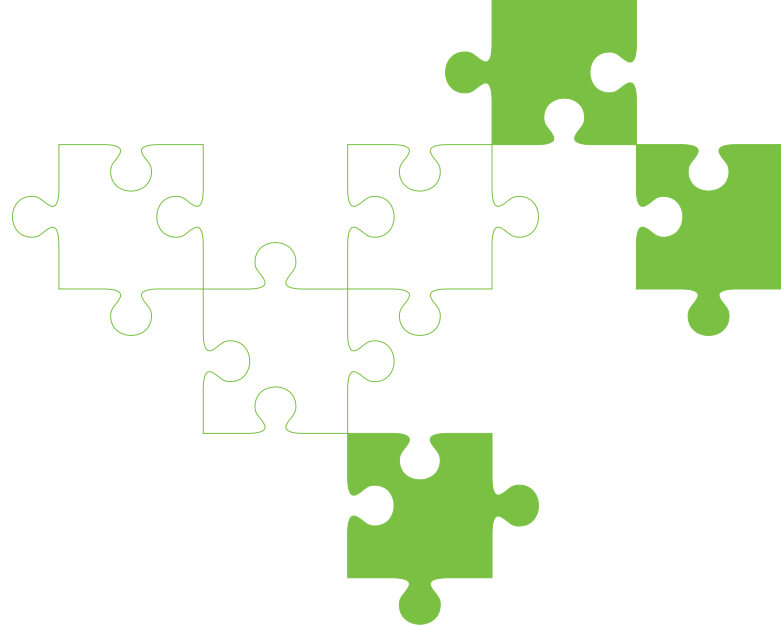
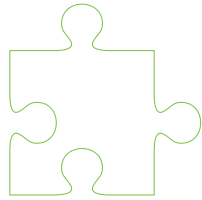
procédé à la pollinisation croisée manuelle de plusieurs variétés de pois ordinaires pour produire des hybrides. Il a ensuite recueilli et cultivé ces semences hybrides ainsi que celles de la génération suivante.

Mendel a ainsi été le premier à faire plusieurs observations essentielles sur l'hérédité. Il a remarqué que chaque individu portait deux facteurs pour chaque caractère physique observé et que les plantes « mère » et « père » transmettaient chacune un de ces deux facteurs pour former la plante « enfant ». Autrement dit, ces facteurs se séparent pour former les cellules germinales. Chaque parent transmet un facteur lors de la fécondation. Leur descendance porte donc deux facteurs pour chaque caractère. Par exemple, lorsque des pois de lignée pure à tige longue sont croisés avec des pois de lignée pure à tige courte, Mendel a observé que tous leurs « descendants » étaient à tige longue. Il en a conclu que pour la caractéristique HAUTEUR, il y avait un facteur qui déterminait la grande taille et un autre, la petite taille et que la descendance avait clairement hérité d'un facteur de chaque plante reproductrice. Par ailleurs, il a observé que lorsque ces facteurs étaient mélangés, le facteur de grande taille était dominant par rapport au facteur de petite taille et que par conséquent, les descendants de première génération étaient tous de GRANDE TAILLE.

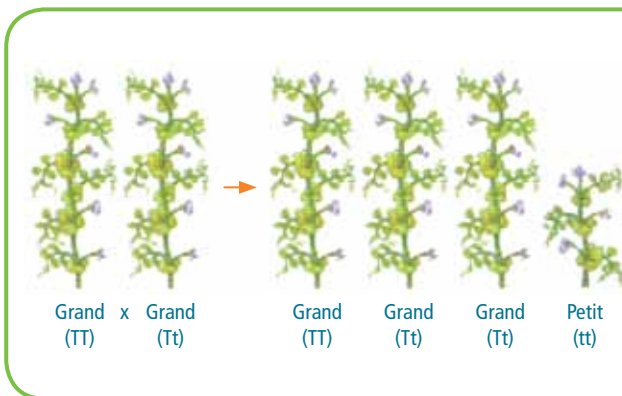
Pour simplifier ces observations, les généticiens d'aujourd'hui utilisent souvent des abréviations de la première lettre du caractère dominant : ainsi, si la grande taille est un facteur dominant de hauteur, elle est représentée par un « T » majuscule, et la petite taille, par un « t » minuscule. Il est ainsi plus simple de décrire les trois lois fondamentales de l'hérédité découvertes par Mendel.

Selon la première loi de Mendel, lorsqu'on croise des plantes de lignée pure de grande taille (T-T) et des plantes de lignée pure de petite taille (t-t), tous les descendants héritent du facteur T d'un parent et du facteur t de l'autre. Ils ont donc tous un code de hauteur T-t et sont tous de grande taille (leur phénotype), puisque T est le facteur dominant.





La deuxième loi de Mendel se fonde sur l'observation suivante : lorsqu'on croise deux hybrides de première génération (deux plantes, chacune avec le phénotype « grande taille » et le génotype « T-t »), on obtient des descendants à la fois de grande et de petite taille. Cela démontre que dans cette deuxième génération, le facteur caractéristique « petite taille » était présent, bien qu'occulté, dans la plante reproductrice.



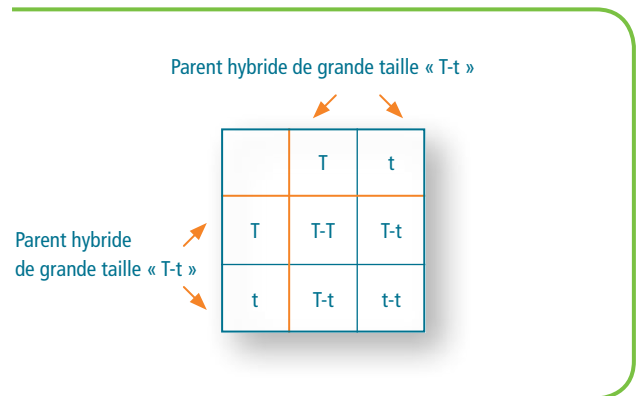
Dans cette situation, les trois quarts des descendants sont toujours de grande taille, car ils renferment le facteur dominant T (génotype « T-t » ou « T-T ») et un quart sont de petite taille, car ils renferment uniquement le facteur récessif t (génotype « t-t »). Mendel a notamment remarqué que les descendants de petite taille des deux hybrides de grande taille avaient la même hauteur que leurs ascendants de petite taille. Autrement dit, la caractéristique « petite taille » n'a pas subi de mutation pendant le processus de transmission. Les deux facteurs se sont séparés pour devenir totalement indépendants lors de la formation des gamètes.

Enfin, Mendel a observé que les facteurs codant les différents caractères, tels que la taille et la couleur, peuvent aussi être hérités indépendamment les uns des autres. La troisième loi de Mendel se réfère donc tout simplement à son travail sur la transmission de ces caractères multiples.

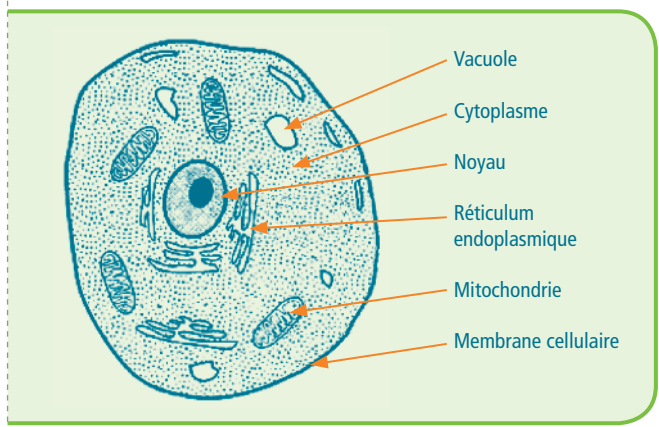
B

« Chromosomes – nos porteurs d'hérédité »

Il a fallu attendre le début du XX^e siècle pour que les travaux de Mendel soient finalement reconnus. Les scientifiques bénéficiaient alors de l'utilisation de microscopes plus puissants leur permettant d'étudier avec une plus grande précision la composition et la division des cellules dans les plantes et les animaux. On s'est aperçu que l'intérieur de la cellule était composé du noyau et du cytoplasme. Le noyau constitue la structure sphérique ou ovale située au centre de la cellule. Le cytoplasme correspond à la zone située à l'extérieur du noyau, qui

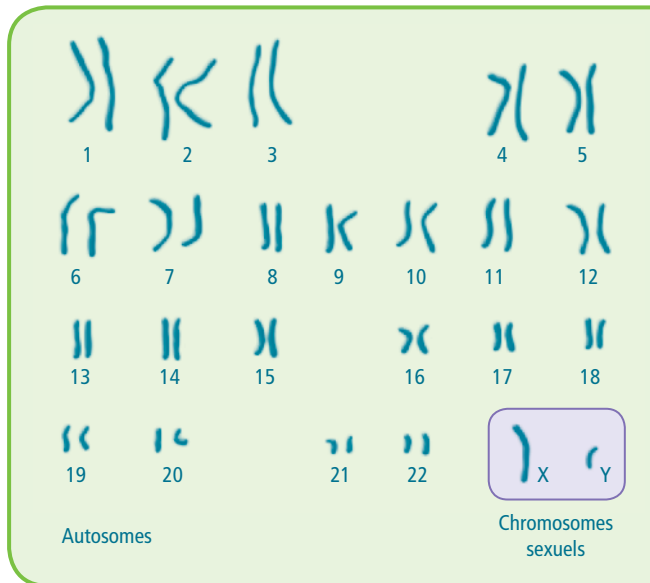


contient des organites cellulaires ainsi que le cytosol, ou solution cytoplasmique. Le fluide intracellulaire qualifie à la fois le cytosol et le fluide à l'intérieur des organites et du noyau.



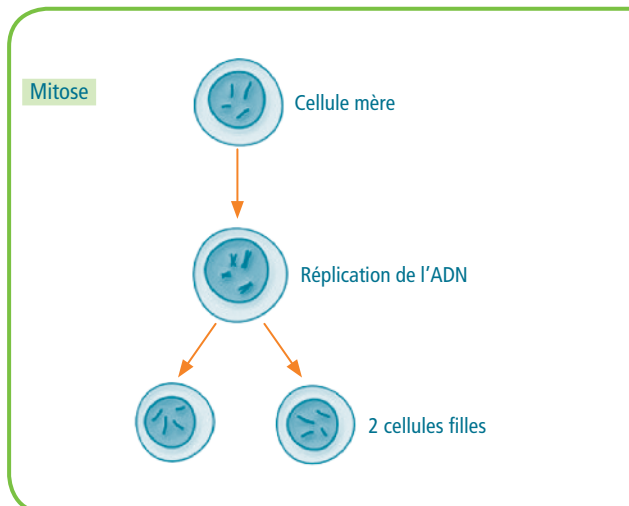
Vu que la matière à l'intérieur du noyau des cellules au repos absorbait le colorant chimique utilisé à cette époque, les scientifiques ont décidé d'appeler cette matière **chromatine** (du grec « chroma », qui signifie couleur). Lorsque les cellules commencent à se diviser – un processus appelé mitose – la chromatine condense en structures épaisses en forme de filaments, aujourd'hui connues sous le nom de **chromosomes** ou corps colorés. On s'est aperçu que ces structures transportaient les « facteurs héréditaires » dont Mendel avait parlé dans ses travaux. Chez l'être humain, chaque cellule renferme normalement 23 paires de chromosomes, soit 46 au total. Vingt-deux de ces paires, appelées autosomes, sont homologues chez

les hommes et chez les femmes. La vingt-troisième paire, les chromosomes sexuels, varie selon le sexe. Les femmes possèdent deux chromosomes X, tandis que les hommes ont un chromosome X et un chromosome Y. C'est ce qui détermine le sexe.



Les scientifiques ont observé la façon dont ces cellules se divisaient : les chromosomes se divisent en deux sur la longueur, et chaque moitié de chromosome (ou **chromatide**) est absorbée dans l'une des deux cellules nouvellement formées, avant de se dissoudre à nouveau dans la chromatine.

Ainsi, chaque nouvelle cellule a le même nombre de chromosomes et la même matière nucléaire que sa cellule mère. Cette forme de reproduction, qualifiée d'**asexuée**, se traduit par le clonage de la cellule d'origine.



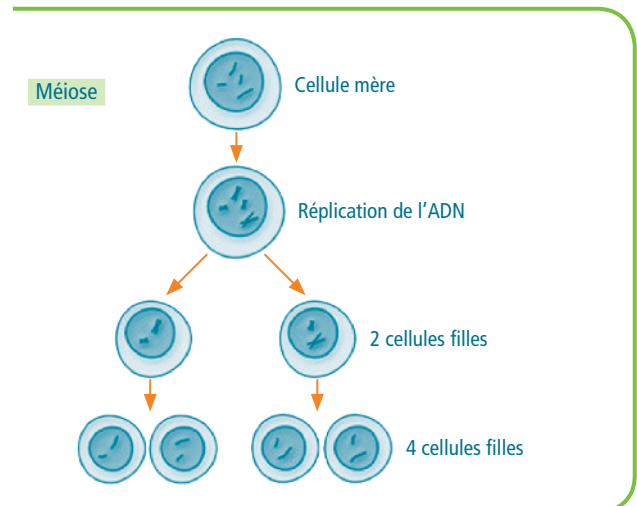
La reproduction asexuée est la principale forme de reproduction des organismes unicellulaires tels que les bactéries. Elle présente certains avantages à court terme en cas de croissance démographique rapide dans des milieux stables.

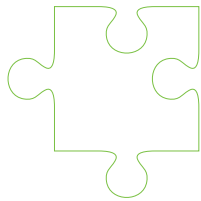
Toutefois, les formes de vie plus sophistiquées, notamment les animaux, requièrent une certaine diversité pour pouvoir s'adapter à leurs environnements changeants, et donc, se reproduire sexuellement en combinant plusieurs caractéristiques héréditaires de deux individus différents. Les cellules spécialisées dans cette forme particulière de reproduction sexuée s'appellent les **gamètes** (spermatozoïdes chez les mâles et ovules chez les femelles), et sont formées par un processus distinct de division cellulaire appelé méiose.

La méiose est un processus de division cellulaire en deux étapes. Tout d'abord, comme pour la mitose, les paires de chromatides s'alignent mais, à ce stade, certaines parties du chromosome peuvent s'inverser. Ce processus, appelé « enjambement » ou « crossing-over », confère déjà une certaine diversité génétique aux cellules obtenues.

Lors de la deuxième étape de la méiose, au lieu de se dupliquer, les chromosomes se séparent et migrent individuellement dans les cellules qui deviendront des gamètes. Ainsi, les gamètes sont ce qu'on appelle des cellules **haploïdes**, et quand les gamètes mâles et femelles s'unissent pour donner naissance à un nouvel organisme, le nombre de chromosomes redevient **diploïde**.

La reproduction sexuée permet ainsi aux caractères génétiques à la fois maternels et paternels de se mélanger pour produire une variété unique de matériel chromosomique lors de la génération suivante.

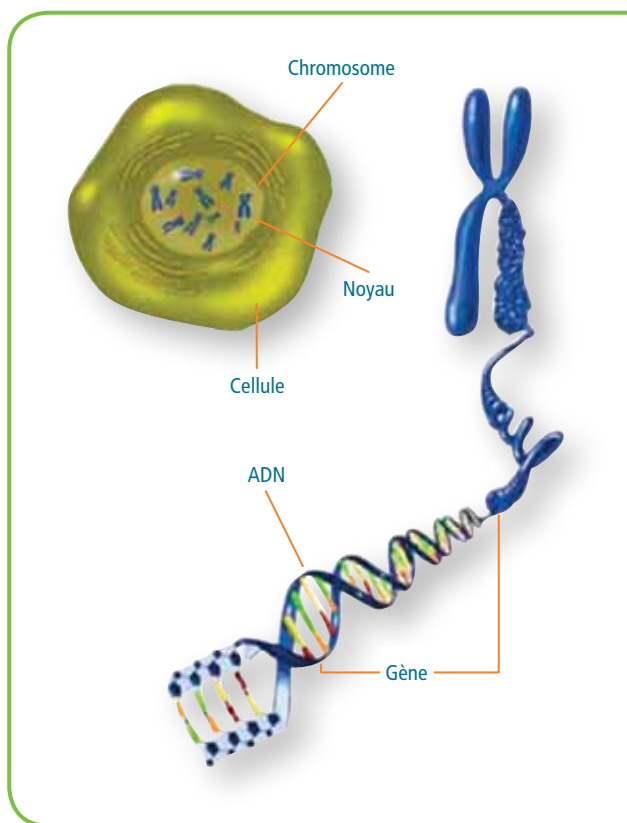




C

Découverte de l'ADN et des gènes

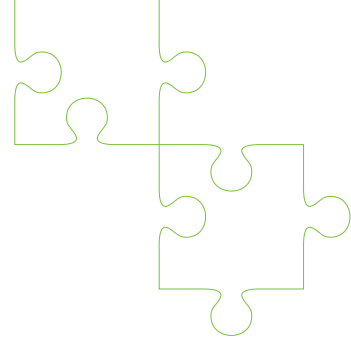
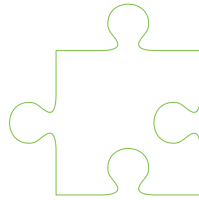
Comment sommes-nous passés des chromosomes, ces porteurs de caractères héréditaires, à l'ADN ou, pour utiliser son nom complet, à l'acide désoxyribonucléique? Les scientifiques savent aujourd'hui qu'en fait, la chromatine constitue l'ADN et que les chromosomes correspondent à sa forme condensée. Ils ont convenu de désigner les unités d'hérédité dans les organismes vivants par le terme de **gènes**.



En 1953, Watson et Crick ont finalisé les recherches de nombreux autres scientifiques et ont décrypté la structure de l'ADN, cette « molécule de l'hérédité ». Ils ont découvert que les gènes étaient généralement représentés par des séquences d'ADN contiguës transmises sous forme d'unités complètes d'une génération à l'autre.

La façon la plus simple de décrire la structure de l'ADN est peut-être de la comparer à une sorte d'escalier ou d'échelle en colimaçon. L'ossature de cette échelle se compose d'un polymère de sucre et de groupements phosphate et ses barreaux ou marches sont formés par quatre molécules appelées **bases azotées** (également connues sous le nom de **bases nucléiques** ou





nucléobases). La symétrie des structures de l'ADN s'explique par le fait que chaque molécule ou base se combine toujours de la même façon : l'**adénine** s'apparie à la **thymine** et la **cytosine** à la **guanine**.

Cette séquence de quatre lettres (A, C, T & G) se retrouve dans toutes les formes de vie présentes sur notre planète, de la plus petite bactérie à la plus grosse des baleines. En 1998, la séquence complète de l'ADN d'un être humain a été déchiffrée pour la première fois dans ce qui a été baptisé le **Projet génome humain**.

L'ADN humain peut être comparé à une bibliothèque comportant 3 milliards de lettres (le génome humain), dont certaines sont organisées en 23 000 livres (les gènes), eux-mêmes placés sur 23 étagères (les chromosomes).

D

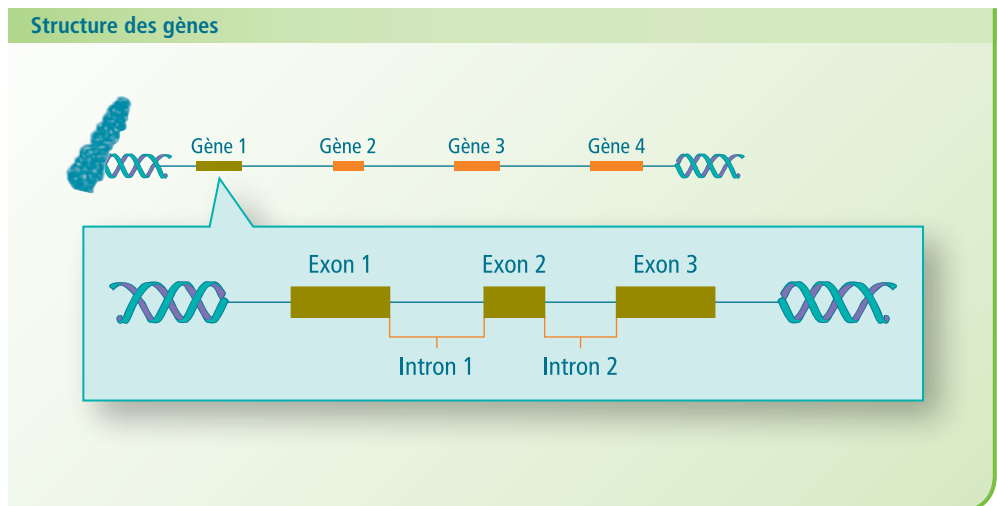
Variabilité génétique

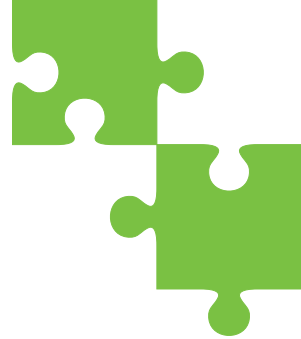
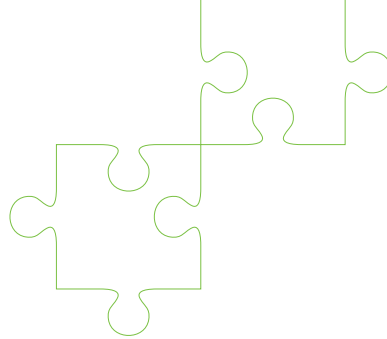
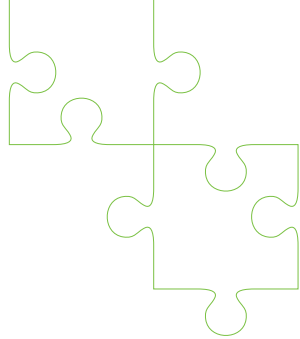
L'hérédité est responsable des caractéristiques communes entre les parents et leur enfant. Pourtant, au sein d'une même espèce, il n'existe pas deux individus identiques. Cette variabilité est liée aux différences génétiques entre les individus, mais aussi aux différences de l'environnement dans lequel ils évoluent. Concentrons-nous pour l'instant sur les premières : ces composantes de la variabilité qui sont supposées résulter de notre patrimoine génétique. Comme nous l'avons expliqué, le code génétique de l'être humain (**génom**) contient environ 3 milliards de « lettres », organisées en paires de bases azotées. Certaines de ces séquences de lettres sont invariables, comme celles qui encodent les enzymes nécessaires à la survie d'un organisme, tandis que d'autres varient d'un individu à l'autre. De récentes

preuves scientifiques suggèrent que sur les 3 milliards de lettres du génome, environ 3 millions (0,1%) varient d'un individu à l'autre, parmi lesquelles près de 10 000 se trouvent dans les zones du génome qui renferment les gènes.

Outre certaines autres variations mineures possibles comme les zones de répétition ou de délétion, ces différences constituent la base de la variabilité entre tous les êtres humains. Ce faible degré de variabilité génétique peut sembler bien dérisoire pour expliquer la grande diversité observée parmi les êtres humains. Et pourtant, ces différences, aussi minimes puissent-elles paraître, sont parfois très lourdes de conséquences. Le génome humain, par exemple, partage à peu près 99% du patrimoine génétique avec notre plus proche parent dans le règne animal, le chimpanzé.

Comme nous l'avons expliqué, les gènes peuvent, pour faire simple, être décrits comme un segment d'ADN sur un chromosome. Si, dans certains cas, cette correspondance simplifiée entre un gène et un caractère fonctionne, il n'en reste pas moins que la plupart des caractères sont plus complexes et sont contrôlés par plusieurs gènes qui interagissent au sein des organismes. Les interactions entre les réseaux génétiques et la communication entre les cellules entraînent parfois des variations héréditaires qui peuvent expliquer certains mécanismes de plasticité développementale. De plus, la situation est plus complexe, car la plupart des gènes sont codés non pas par un segment contigu d'ADN, mais par plusieurs parties. Les séquences d'ADN destinées à être déchiffrées et décodées s'appellent les « exons », et les séquences interposées, les « introns ». Un peu moins d'un tiers du génome humain est ainsi utilisé pour coder les gènes. À l'heure actuelle, on ne connaît pas précisément la fonction des deux tiers restants et ce sujet fait l'objet de nombreuses recherches.





E

Molécules et protéines

À l'intérieur de toutes les cellules vivantes, les machines moléculaires qui assurent presque toutes les réactions chimiques sont appelées **enzymes** et sont principalement composées de **protéines**. D'autres protéines forment les composantes structurelles de la cellule, tandis que d'autres encore effectuent une grande variété de tâches parmi lesquelles : la motilité cellulaire, la signalisation à l'intérieur et entre les cellules, le transport de substances chimiques à l'intérieur des cellules et entre les cellules et leur environnement et la réglementation de la lecture des gènes, un processus connu sous le nom d'**expression génétique**. On peut donc clairement affirmer que les protéines sont les composantes moléculaires les plus importantes de la cellule.

Mais que sont exactement les protéines ? Les protéines sont des molécules qui sont constituées de 22 éléments chimiques distincts, appelés **acides aminés**. Ces composantes ont chacune des propriétés chimiques différentes, ce qui confère aux protéines qui en résultent une gamme presque infinie de caractéristiques. Certaines protéines sont très solides, comme celles qui entrent dans la composition de la soie et des toiles d'araignée, nettement plus que l'acier, comparativement à leur poids. Certaines protéines sont élastiques, d'autres rigides, et d'autres encore peuvent agir comme des moteurs moléculaires, en déplaçant des composants à l'intérieur d'une cellule ou en provoquant la contraction des muscles.

Comme nous l'avons expliqué, un grand groupe de protéines, les enzymes, catalyse et contrôle les réactions chimiques à l'intérieur de chaque cellule. Après le décryptage de la structure de l'ADN, une nouvelle découverte a fait avancer nos connaissances sur la façon dont certaines protéines sont codées par l'ADN lui-même. Il s'avère que chaque acide aminé est codé par des séquences d'ADN de trois lettres, dénommées « triplets ». Qui plus est, certains acides aminés sont codés

par plusieurs triplets et il existe d'autres triplets qui codent le « début de lecture » et la « fin de lecture » sur la molécule d'ADN.

Autrement dit, l'ADN contenu dans chaque cellule est hermétiquement enveloppé dans le **noyau** de cette dernière. Si un gène particulier doit être lu, la section d'ADN contenant ce gène est libérée et déchiffrée par une molécule spécifique appelée ARN **polymérase**.

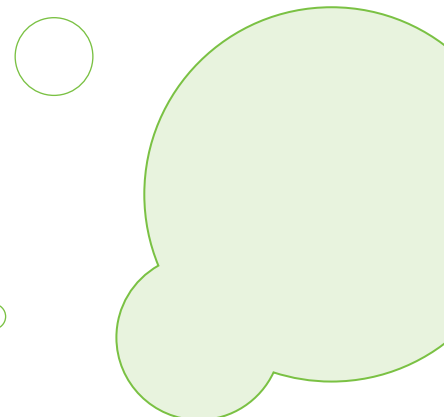
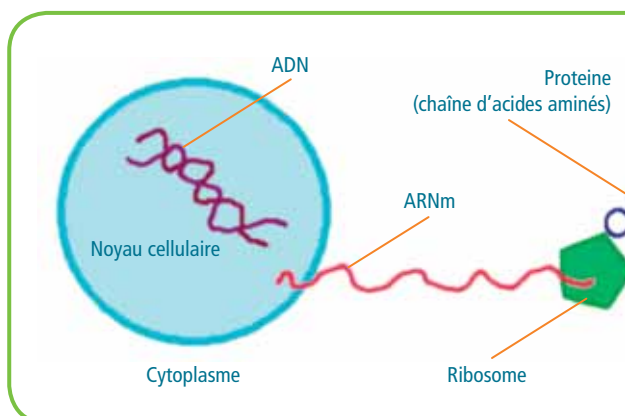
L'ADN ne se transforme pas directement en protéine ; il est d'abord copié comme une sorte d'image-miroir dans une molécule secondaire appelée ARN ou **acide ribonucléique**. L'ARN est chimiquement très similaire à l'ADN, bien que beaucoup plus « instable ».

Cette caractéristique est plutôt positive, car cela signifie qu'un « message » ARN à l'intérieur de la cellule se dégrade très rapidement après avoir été lu, ce qui l'empêche de stagner dans la cellule.

Ces molécules d'ARN messager (ARNm) sortent du noyau pour se rendre dans le corps principal de la cellule, connu sous le nom de **cytoplasme**, où elles entrent dans de grandes « usines » moléculaires appelées **ribosomes**. Pendant que l'ARNm traverse ces usines, de petites navettes arrivent et partent en permanence, chacune transportant l'acide aminé qui correspond au triplet d'ARN particulier.

Ces navettes sont également composées d'ARN, auquel cas on parle d'**ARN de transfert**. Les protéines se construisent ainsi, bloc par bloc, dans le ribosome, lors d'un processus appelé « traduction ».

En résumé, le génome humain contient environ 23 000 gènes différents. « Autrefois, on pensait que chaque gène codait une seule protéine. Toutefois, les preuves issues des expériences et des calculs (en partie réalisés au Laboratoire National d'Oak Ridge (ORNL)) montrent que la plupart des gènes produisent en moyenne trois protéines différentes, et pas moins de dix produits protéiques. »



Chapitre 2

Influence de la génétique sur la santé et les maladies chez les êtres humains

Les gènes sont impliqués dans presque tous les processus survenant dans l'organisme humain. Ils déterminent non seulement des caractéristiques évidentes telles que la couleur des yeux et des cheveux, mais aussi des traits plus subtils tels que le groupe sanguin d'un individu ou le risque de développer une maladie particulière. En fait, toutes les maladies sont influencées, dans une certaine mesure, par les gènes et leur variation.

1

Maladies génétiques

Une maladie génétique est une maladie causée par une variante spécifique d'un gène chez un individu. Les variations de l'ADN à l'origine de maladies génétiques vont d'une petite mutation d'un seul gène à des variations multiples dans un ensemble défini de plusieurs gènes, en passant par la suppression ou l'ajout de chromosomes entiers. Selon la nature de la mutation, les maladies génétiques sont globalement classées en quatre groupes différents : **les maladies chromosomiques, les maladies monogéniques, les maladies mitochondriales et les maladies polygéniques.**

A

Maladies chromosomiques

Les **maladies chromosomiques** surviennent quand un chromosome entier, ou de larges segments d'un chromosome, sont absents, présents plusieurs fois ou ont subi une quelconque autre altération.

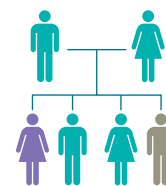
Ces anomalies chromosomiques résultent généralement d'une erreur lors de la division cellulaire consécutive à la méiose ou la mitose dans les cellules germinales. Les dépistages chez les nouveau-nés révèlent que ce type d'anomalie chromosomique concerne environ 1 naissance sur 200. Si certains de ces enfants semblent tout à fait normaux, la plupart présentent une manifestation évidente souvent sévère de la maladie. Un exemple bien connu de maladie chromosomique est le syndrome de Down, également appelé trisomie 21 : un individu atteint du syndrome de Down possède trois copies du chromosome 21, au lieu de deux.

B

Maladies monogéniques

Les maladies génétiques résultant de petites modifications d'un seul gène sont connues sous le nom de **maladies monogéniques**. Lorsque la mutation se situe sur les **autosomes** (les 22 chromosomes non sexuels), le mode de transmission obéit aux lois de Mendel décrites précédemment. Les gènes récessifs ne provoquent des maladies que dans les génotypes **homozygotes** (les deux allèles sont porteurs de la mutation), mais jamais dans un génotype hétérozygote. Parmi les maladies génétiques autosomiques récessives figurent l'anémie à cellules falciformes et la fibrose kystique. Les deux parents doivent être porteurs hétérozygotes de la maladie et le risque de transmission des allèles de ces deux maladies aux descendants est de 1 sur 4.

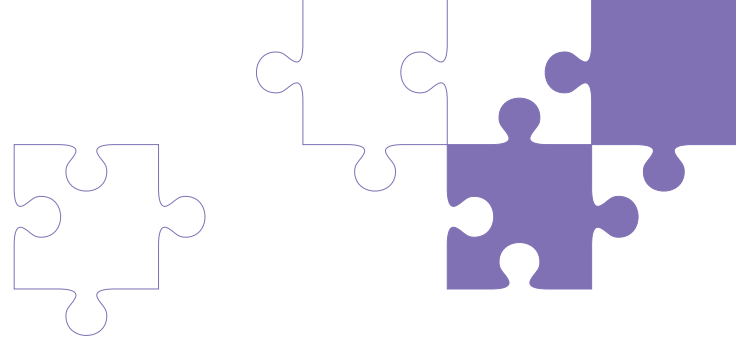
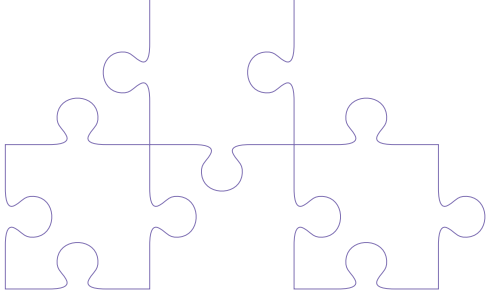
	A	a
A	AA	Aa
a	Aa	aa



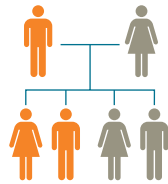
Si les deux parents sont porteurs de l'allèle récessif d'une maladie, les risques que leurs enfants en héritent sont les suivants :

- 25 % de risque d'avoir la maladie récessive,
- 50 % de chance d'être un porteur sain,
- 25 % de chance d'être en bonne santé et de ne pas avoir l'allèle récessif du tout.

Dans les maladies autosomiques dominantes, le caractère s'exprime même lorsque les individus sont hétérozygotes ou ne possèdent qu'un seul exemplaire de l'allèle muté. C'est le cas de la maladie de Huntington. Si l'un des parents possède un seul exemplaire du gène muté, non seulement il sera touché par la maladie, mais le risque de transmission aux enfants sera de 1 sur 2.



	A	a
a	Aa	aa
a	Aa	aa

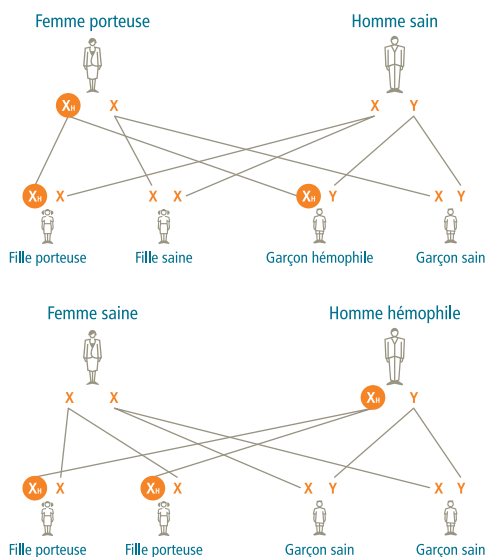


Si seul l'un des parents possède un exemplaire d'allèle dominant pour une maladie dominante, les enfants auront 50% de risque d'hériter de cette maladie et 50% de chance d'être tout à fait normaux.

Certaines maladies génétiques sont transmises sur les chromosomes sexuels. L'hémophilie, un trouble de la coagulation sanguine dû à une déficience du facteur VIII, est provoquée par un gène défectueux sur le chromosome X. On parle alors de maladie récessive liée à l'X.

Les descendants masculins d'une femme porteuse ont un risque sur deux d'être touchés par la maladie parce qu'ils héritent du chromosome Y du père et de l'un des chromosomes X de la mère.

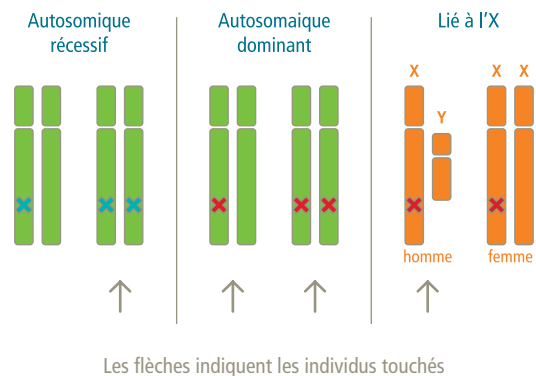
Malheureusement, le chromosome Y ne porte pas la plupart des gènes du chromosome X et ne protège donc pas la descendance masculine. La descendance féminine d'un père normal et d'une mère porteuse de ce gène a une chance sur deux d'être normale et une chance sur deux d'être porteuse, mais non atteinte par la maladie (elle possède un chromosome X normal qui la protège).



Bien que relativement rares, les maladies monogéniques touchent des millions de personnes dans le monde et les scientifiques estiment qu'à l'heure actuelle, plus de 10 000 maladies humaines sont d'origine monogénique. La prévalence globale de toutes les maladies monogéniques combinées est d'environ 1 naissance sur 100. Les anomalies spécifiques associées aux maladies monogéniques dépendent des fonctions exercées par le gène affecté. Ainsi, certaines maladies monogéniques entraînent de graves manifestations clairement visibles dès la naissance et nécessitent des soins médicaux à vie; d'autres ont des conséquences moins graves et les symptômes cliniques n'apparaissent que plus tard au cours de la vie. Parmi les exemples les plus connus de maladies monogéniques figurent la **fibrose kystique**, **l'anémie à cellules falciformes** et **l'hypercholestérolémie familiale**.

C Maladies mitochondriales

Les **maladies mitochondriales** sont des maladies rares provoquées par des mutations héréditaires ou spontanées de l'ADN non chromosomique, c'est-à-dire, l'ADN qui est situé à l'intérieur des organites subcellulaires **extra-nucléaires** appelés **mitochondries**. Ces maladies rares peuvent se traduire par de nombreuses anomalies : faible croissance, problèmes d'audition ou de vue, manque de coordination musculaire, faiblesse musculaire, troubles de l'apprentissage, démence et maladies cardiaques. Bien qu'on ne connaisse pas la prévalence exacte, on estime qu'en Europe, environ 1 adulte sur 10 000 pourrait être atteint de maladies mitochondriales.



D

Troubles polygéniques

Les **troubles polygéniques** sont des troubles multifactoriels et sont donc souvent qualifiés de « **troubles complexes** », car ils résultent de mutations de plusieurs gènes et sont fréquemment associés à des causes environnementales. Parmi les exemples de troubles multifactoriels, on trouve le diabète, l’hypertension, le cancer, l’asthme, l’épilepsie, la psychose maniaco-dépressive, la schizophrénie et les maladies cardiaques.

Une caractéristique commune de ces troubles est que le risque de transmission est faible par rapport aux maladies monogéniques. Par exemple, moins de 5% des membres de la famille de diabétiques ont aussi du diabète. Il s’agit d’une proportion beaucoup plus faible que celle observée pour une maladie monogénique comme la fibrose kystique. Cette différence s’explique par le fait qu’un trouble polygénique tel que le diabète ne pénètre que si un ensemble spécifique de variantes de plusieurs gènes est réuni. La pénétrance dépend notamment de facteurs environnementaux tels qu’une mauvaise alimentation et la sédentarité. C’est la raison pour laquelle on pense que, chez un sujet en bonne santé, il existe un équilibre entre les variantes génétiques et les facteurs environnementaux, qui ont des effets à la fois positifs et négatifs. Si les facteurs négatifs, à la fois génétiques et environnementaux, sont trop nombreux, l’équilibre bascule alors du côté de la maladie.

Les résultats de deux grandes études sur les jumeaux et sur l’adoption révèlent que la mutation génétique

représente entre 25 et 50% du risque de la plupart des troubles polygéniques, et que le risque résiduel est imputable à des causes environnementales. Par exemple, on estime que 40% du risque de maladie coronarienne est attribuable au patrimoine génétique. Les derniers progrès en matière de technologie matricielle de l’ADN et de séquençage des gènes ont permis d’identifier de nombreuses variantes génétiques dans le génome humain qui influent sur le risque de troubles polygéniques. Dans les maladies coronariennes, par exemple, ces variantes ont été détectées dans (ou à proximité de) 28 gènes.

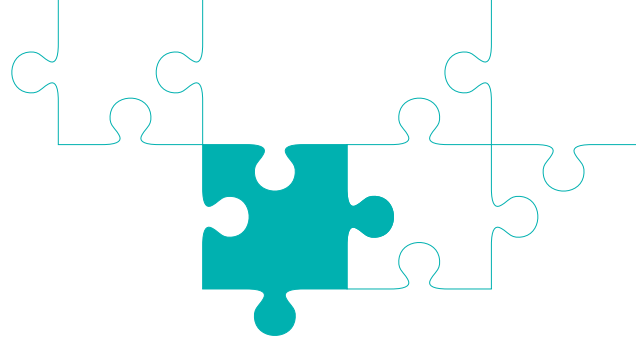
Bien que pour la majorité de ces variantes, on ne connaisse pas précisément les mécanismes à l’origine de ce risque accru de maladies coronariennes, près d’un tiers s’explique par des facteurs de risque déjà connus, tels que le tabagisme, le cholestérol LDL, le taux de lipoprotéine (a) et la pression artérielle élevés. Ces facteurs expliquent, au moins en partie, l’association de ces variantes avec le risque de maladies coronariennes.

Des études d’association pangénomique ont récemment permis d’identifier les variantes génétiques qui affectent le risque de coronaropathie chez les humains. Ces variantes ont été localisées dans 28 loci génétiques, sur des chromosomes spécifiques. Ces études démontrent qu’environ un tiers (9 sur 28) des variantes génétiques connues pour affecter le risque de maladie coronarienne ont une influence sur les facteurs de risque connus de maladie coronarienne.

Locus	Gène	Protéine	>	Effet sur :
1p13	SORT1	Sortiline		Cholestérol LDL
1p34	PCSK9	Proprotéine convertase, subtilisine/kexine de type 9		Cholestérol LDL
6q27	LPA	Apolipoprotéine (a)		Lipoprotéine (a)
9q34	ABO	Gène ABO		Cholestérol LDL
10q23	LIPA	Lipase lysosomale A		Ester de cholestérol & triglycérides
10q24	CYP17A1	Stéroïde-17-alpha-monooxygénase		Pression artérielle
11q23	APOA5-A4-C3-A1	Apolipoprotéines A5, A4, C3, A1		Cholestérol HDL & Cholestérol LDL
15q25	ADAMTS7	Disintégrine métalloprotéinase avec thrombospondine motif 7		Tabagisme
19p13	LDLR	Récepteur LDL		Cholestérol LDL

Chapitre 3

Dépistage génétique



A

Définition et formes de dépistage génétique

Le dépistage génétique désigne « l'analyse à des fins cliniques des chromosomes (ADN), des protéines et de certains métabolites en vue de détecter des génotypes, mutations, phénotypes ou caryotypes associés à des maladies héréditaires ». Chez les nouveau-nés, cela fait déjà plusieurs années que le dépistage de la phénylcétonurie, une maladie génétique pouvant provoquer de graves troubles cérébraux, est couramment pratiqué. Parfois, des tests de diagnostic sont pratiqués pour rechercher des maladies génétiques spécifiques, par exemple certaines formes de cardiomyopathie, en cas de suspicion de cette maladie suite à des modifications physiques suspectes ou en raison d'antécédents familiaux positifs. Le dépistage génétique qualifie également les tests ADN servant à diagnostiquer les maladies génétiques en examinant directement la molécule d'ADN elle-même.

Les tests génétiques prédictifs servent à détecter les mutations génétiques associées à des troubles qui apparaissent après la naissance, souvent plus tard au cours de la vie. Ces tests peuvent s'avérer utiles pour les personnes qui ont un membre de leur famille atteint d'une maladie génétique, mais qui ne présentent pas de symptômes de la maladie au moment du test. Les tests prédictifs permettent d'identifier les mutations qui augmentent les risques pour une personne de développer certaines pathologies d'origine génétique, comme certains types de cancer. Par exemple, une personne présentant une mutation du gène BRCA1 affiche un risque cumulé de 65 % de développer un cancer du sein. L'hémochromatose est un autre cas, où une mutation du gène HFE, situé sur le chromosome 6, provoque un excès de fer. Les résultats des tests prédictifs et pré-symptomatiques peuvent renseigner sur le risque qu'a une personne de développer une pathologie spécifique et aider à prendre des décisions concernant les soins médicaux.

Pour savoir si certaines de ces variantes génétiques nouvellement identifiées peuvent aider à prédire les maladies coronariennes, l'étude CARDIOGRAM (un travail génomique international de grande ampleur visant à identifier les variantes génétiques qui affectent le risque de coronaropathie) a récemment instauré une valeur de génotype pondérée incluant 23 des 28 variantes génétiques. Il a été démontré que chez les personnes dont le génotype atteignait un score compris dans le décile supérieur, le risque moyen était trois fois plus élevé que

chez celles dont le score se trouvait dans le décile inférieur. Ces résultats sont encourageants, car ils confirment la faisabilité des diagnostics prédictifs à l'aide des marqueurs génétiques. Force est toutefois de constater que, comparés à cette valeur de génotype, les systèmes de sélection des risques reposant exclusivement sur les facteurs de risque traditionnels, tels que le test de santé PROCAM, ont plus que décuplé l'efficacité prédictive. Reste à savoir si le fait de combiner les informations sur les génotypes et les résultats des tests basés uniquement sur des facteurs de risque traditionnels pourrait vraiment améliorer les choses.

Il ne faut pas oublier que la somme de toutes les variantes génétiques nouvellement identifiées et combinées ne peut représenter qu'environ 10 % du risque total supposé de maladies cardiovasculaires héréditaires. Cette faible fraction de risque s'explique peut-être par le fait que les méthodes utilisées actuellement ne permettent de détecter que les variantes les plus courantes. Ainsi, on suppose qu'il pourrait y avoir de nombreuses autres variantes, chacune étant relativement rare, qui ont une plus grande influence sur le risque que les variantes courantes. Les études futures visent à identifier ces variantes rares, en employant des méthodes de séquençage très sophistiquées (répétition) à grande échelle de l'ensemble du génome humain (séquençage de nouvelle génération).

Au regard de ces limites, il semble qu'à ce stade, le diagnostic génétique prédictif pour les maladies coronariennes soit prématuré. Cette constatation vaut également pour d'autres maladies polygéniques telles que le diabète, l'hypertension, le cancer, l'asthme, l'épilepsie, la psychose maniaco-dépressive et la schizophrénie, car, pour ces pathologies, les variantes génétiques connues n'expliquent actuellement qu'une petite fraction du risque héréditaire total.

B

Comment les tests génétiques sont-ils réalisés ?

Les variantes génétiques peuvent être détectées par diverses méthodes qui varient en fonction de la complexité des données générées et des coûts. Actuellement, il existe trois techniques de bonne pratique communément utilisées dans les laboratoires de génétique :

- Une méthode de détection des variantes génétiques peu coûteuse et techniquement simple constitue la PCR en temps réel (description), une méthode de dépistage à haut débit utilisée pour détecter un petit nombre de variantes génétiques dans un grand nombre d'échantillons. L'interprétation des données est relativement simple car seul un petit nombre de variantes connues et présumées pertinentes peut être déterminé.

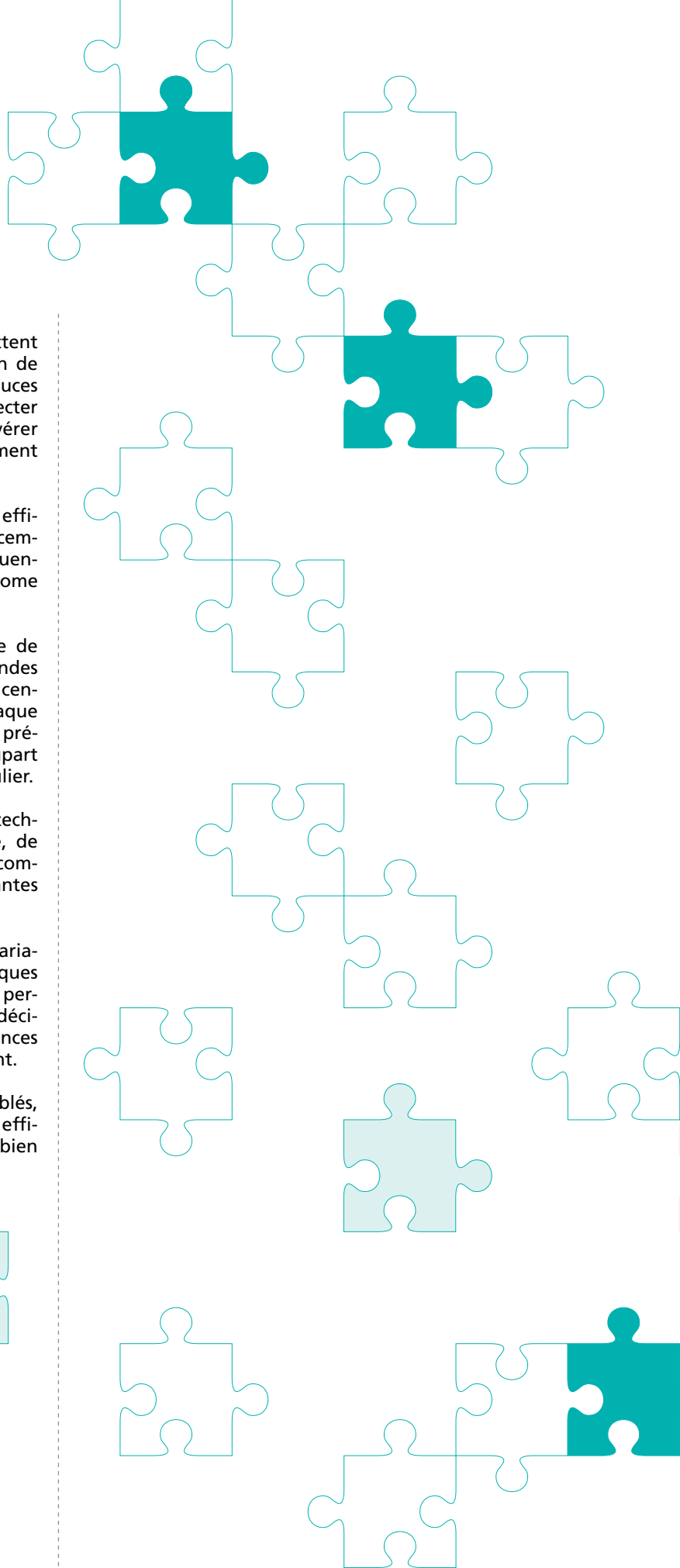
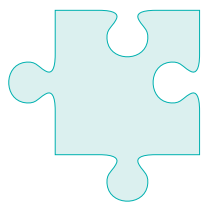
- En revanche, les puces à **ADN haute densité** permettent la détermination simultanée de jusqu'à 1 million de variantes génétiques chez un seul individu. Des puces à ADN spécifiques ont été développées pour détecter jusqu'à 50 000 variantes génétiques pouvant s'avérer pertinentes pour diverses pathologies, notamment pour les maladies cardio-vasculaires.
- Enfin, des techniques de séquençage d'ADN très efficaces (séquençage de nouvelle génération) ont récemment été mises au point. Elles permettent le séquençage à grande échelle de l'ensemble du génome humain.

Les puces à ADN haute densité et le séquençage de nouvelle génération donnent généralement de grandes quantités de données, permettant de détecter des centaines de milliers de variantes génétiques lors de chaque examen. Toutefois, à ce stade, il est impossible de prédire ou de quantifier précisément les effets de la plupart de ces variantes sur un risque de maladie en particulier.

Aujourd'hui, les scientifiques utilisent de nouvelles techniques très efficaces de génomique fonctionnelle, de protéomique et de métabolomique pour tenter de comprendre les défauts fonctionnels causés par les variantes génétiques.

L'objectif est de mieux comprendre comment les variations génétiques modifient les processus métaboliques et d'élaborer des stratégies futures de médecine « personnalisée », un nouveau concept selon lequel les décisions thérapeutiques tiennent compte des connaissances sur les caractéristiques génétiques de chaque patient.

On espère que ces traitements seront mieux ciblés, auront moins d'effets secondaires et seront plus efficaces que ceux actuellement appliqués, qui sont bien souvent trop généraux.



Chapitre 4

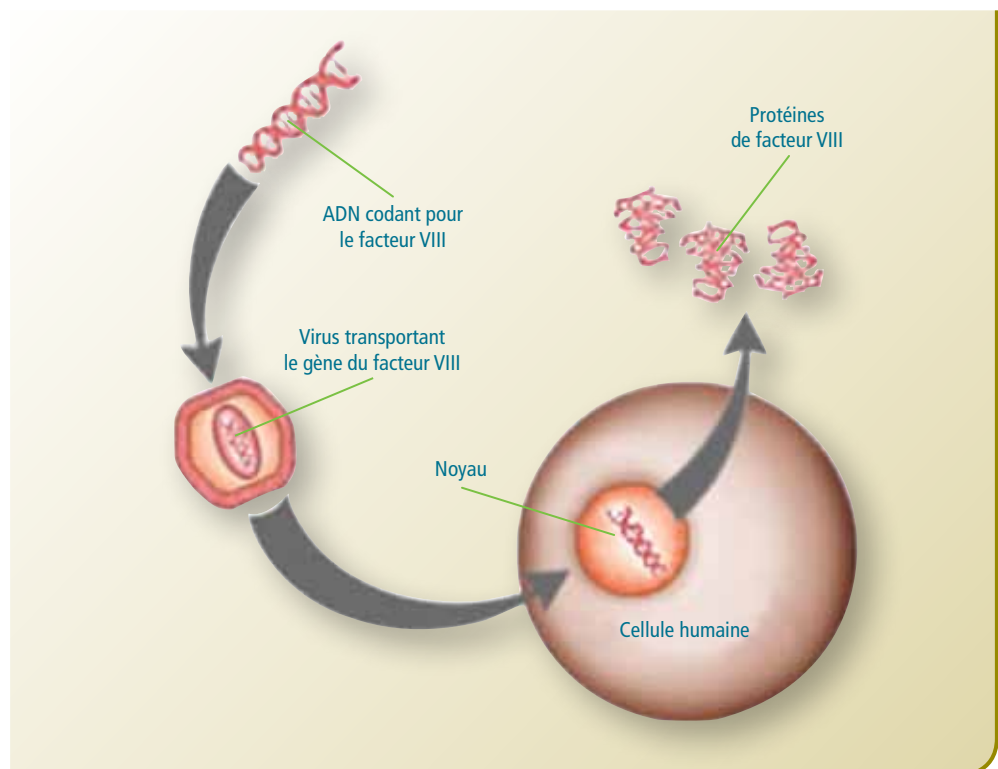
Thérapie génique

Une nouvelle approche en matière de traitement des maladies génétiques chez l'homme est la thérapie génique. Il s'agit d'une technique grâce à laquelle la séquence d'ADN ou le gène absent ou défectueux est remplacé par un gène fonctionnel afin que le corps puisse fabriquer l'enzyme ou la protéine nécessaire, et donc, prévenir ou guérir la maladie qui aurait résulté de cette anomalie génétique. Pour ce faire, le gène sain a besoin d'un moyen de transport pour atteindre le noyau de la cellule qui renferme les chromosomes et l'ADN. Les virus sont des candidats parfaits pour atteindre cet objectif car ils envahissent les cellules dans le cadre du processus d'infection naturel.

Malgré la simplicité du concept, de nombreux obstacles subsistent et différentes questions se posent concernant l'avenir de la thérapie génique. Les vecteurs viraux doivent être soigneusement contrôlés pour éviter d'infecter le patient avec une maladie virale. Certains rétrovirus peuvent pénétrer dans les cellules saines et interférer avec les processus biologiques naturels, ce qui peut provoquer d'autres maladies. D'autres virus, comme les

adénovirus, peuvent être reconnus et détruits par le système immunitaire de sorte que leurs effets thérapeutiques ne sont que de courte durée. Il est difficile de conserver l'expression du gène pour qu'il joue correctement son rôle après l'arrivée du vecteur. Par conséquent, certains traitements ont parfois besoin d'être renouvelés souvent pour offrir des avantages plus durables.

Des questions éthiques sur l'utilisation et les conséquences de la thérapie génique ont été soulevées tant par les scientifiques que par les profanes. Par exemple, dans la mesure où il reste beaucoup à apprendre sur la façon dont ces gènes fonctionnent réellement et sur leur effet à long terme, est-il éthique de tester ces thérapies sur les êtres humains, alors que cela pourrait avoir un résultat désastreux? Une autre évolution discutable de la thérapie génique concerne la manipulation des gènes dans le but de contrôler, grâce à la génétique, certains traits de nos descendants sans rapport avec la santé. Par exemple, un gène pourrait être injecté pour s'assurer qu'un enfant ne sera pas chauve, un objectif qui en apparence, peut sembler anodin. Et si la manipulation génétique venait à être utilisée pour modifier la couleur de la peau ou à des fins esthétiques? Et si on découvrait qu'un gène pouvait améliorer l'intelligence des enfants à naître, chacun pourrait-il avoir recours à cette technologie ou serait-elle si onéreuse que seule l'élite pourrait se l'offrir?



Chapitre 5

Conséquences pour la médecine d'assurance

Chez les patients présentant une forte prédisposition génétique pour les maladies chroniques, on constate habituellement une apparition plus précoce de complications significatives sur le plan clinique. Ces personnes ont davantage de risques de mourir prématurément que les patients ne présentant pas de prédisposition génétique. Comme nous l'avons déjà expliqué, les mutations génétiques contribuent grandement à la plupart des maladies chroniques et même s'il reste encore prématuré, le diagnostic génétique prédictif pourrait bien être pratiqué dans un avenir proche. Pour évaluer le risque, l'assureur doit tenir compte de la probabilité de sinistre. Les faits augmentant la probabilité de sinistre doivent théoriquement être pris en considération et imposer l'application d'une prime plus élevée. Les personnes âgées, par exemple, paient généralement des primes beaucoup plus élevées que les personnes plus jeunes, car leur espérance de vie est nettement plus réduite. Par analogie, les personnes atteintes d'une maladie génétique ou d'une prédisposition génétique réduisant leur espérance de vie et augmentant le nombre de sinistres par unité de temps devraient théoriquement payer des primes plus élevées que les personnes ne présentant aucune anomalie génétique.

Par ailleurs, les anomalies génétiques représentent une lourde charge non seulement pour les patients et leurs familles, mais aussi pour le système de soins de santé. On estime que 15 % des cancers ont une prédisposition héréditaire et qu'au moins 10 % des maladies chroniques qui touchent les populations adultes, comme les maladies cardiaques, le diabète et l'arthrite, ont une forte composante génétique. Le coût des soins sur toute une vie varie en fonction de la nature de l'affection, mais ces coûts sont généralement beaucoup plus élevés que pour la population moyenne. Par exemple, pour un patient atteint du syndrome de Down, le coût des soins tourne autour de 500 000 dollars aux États-Unis tandis que pour un patient atteint de fibrose kystique, ce montant peut dépasser 1 million de dollars. Et avec les nouveaux traitements tels que l'enzymothérapie substitutive pour le traitement des maladies lysosomales congénitales, il faut s'attendre à ce que ces coûts augmentent encore à l'avenir. Ces facteurs sont lourds de conséquences pour la couverture d'assurance santé et invalidité.

A

Conséquences de l'asymétrie d'information génétique entre l'assureur et l'assuré

En matière d'assurance, les principes juridiques fondamentaux présupposent, entre autre, que l'assuré et l'assureur sont soumis à une obligation de bonne foi, d'honnêteté et d'équité, et que les faits substantiels soient divulgués avant de contracter une assurance. En matière de génétique, le cadre éthique et juridique actuel privilégie la confidentialité de l'information génétique des individus par rapport à l'intérêt d'une compagnie d'assurance de connaître tous les faits substantiels, y compris des données génétiques, avant de conclure un contrat d'assurance à force exécutoire. Cette situation peut, en théorie, entraîner un risque moral pour les personnes qui apprennent qu'elles sont atteintes d'une maladie génétique. Il se peut qu'elles omettent de divulguer certains risques pour pouvoir bénéficier de primes moins élevées, généralement réservées aux personnes considérées comme à risque standard. Etant donné que les compagnies d'assurance ne sont pas autorisées à pratiquer des tests génétiques, et que l'obligation de divulgation des résultats des tests génétiques préalablement obtenus est limitée par la loi et reste vague, il peut y avoir une asymétrie d'information entre l'assureur et l'assuré.

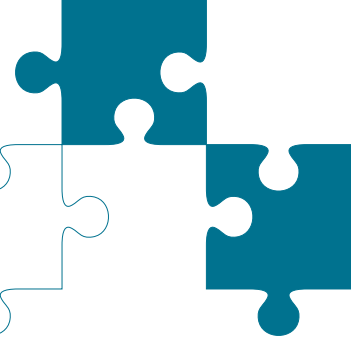
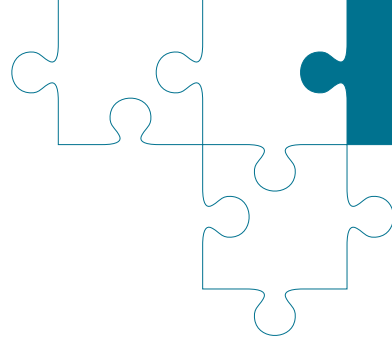
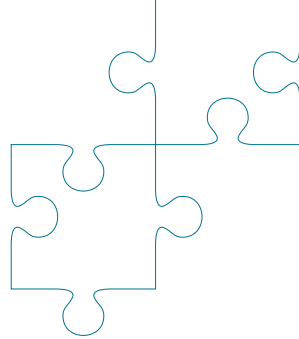
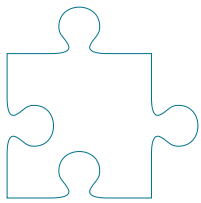
Cette asymétrie d'information peut avoir de sérieuses conséquences tant pour les assureurs que pour les assurés. Cependant, cela n'aurait de réelles répercussions financières que pour les personnes ayant un test génétique positif, qui seraient plus enclines à souscrire une assurance ou qui demanderaient des garanties beaucoup plus élevées.

B

Cadre éthique et juridique des tests génétiques

Ces dernières années, des règles éthiques ont été développées en vue de leur application au domaine de la génétique :

- Les données génétiques personnelles doivent être traitées de façon responsable et des précautions doivent être prises pour respecter la stricte confidentialité des données.
- Le dépistage génétique prédictif n'est autorisé que sur demande d'un patient et doit être dans son intérêt.
- Les tests génétiques prédictifs ne se justifient que si l'on peut prédire une maladie avec une forte probabilité et



si la maladie peut être traitée et prévenue de façon efficace.

- Les tests génétiques doivent toujours aller de pair avec la consultation individuelle d'experts compétents.
- Les particuliers ne peuvent en aucun cas être désavantagés sur la base de leurs caractéristiques génétiques spécifiques.

En 1989, l'Union européenne a adopté une résolution en faveur d'une interdiction totale de l'utilisation des tests génétiques en matière d'assurances. La Charte des droits fondamentaux interdisait la discrimination fondée sur des caractéristiques génétiques et la même politique a été adoptée par le Conseil de l'Europe dans la Convention. Cette dernière interdit explicitement toute forme de discrimination fondée sur le patrimoine génétique ainsi que la réalisation de tests prédictifs à toute autre fin que la recherche en matière de santé et ce, même avec l'accord de la personne concernée. **Il est interdit pour les assureurs d'effectuer des tests génétiques sur les proposant et d'établir des distinctions fondées sur leurs génomes.**

Certains pays ont édicté des lois interdisant aux compagnies d'assurance d'avoir recours aux tests génétiques. C'est le cas de la Belgique, du Danemark et de la France. Cette stratégie se voit confrontée à des problèmes de définition, notamment pour savoir ce qu'on entend réellement par information génétique et test génétique.

La réaction générale de l'industrie de l'assurance a été d'adopter un moratoire volontaire sur l'utilisation des tests génétiques. Cette décision se fonde sur le fait qu'il existe très peu de tests génétiques pertinents et précis. Ces moratoires sont soit à durée indéterminée, soit limités à un certain nombre d'années ou encore, réservés à des polices d'assurance inférieures à une certaine valeur (comme par exemple, au Royaume-Uni).

D'autres pays ont adopté une solution intermédiaire, en autorisant l'utilisation des tests de prédisposition génétique uniquement au-delà d'un certain seuil de prise en charge et avec le consentement de la personne concernée. C'est notamment le cas des Pays-Bas et de la Suède. Ce système de plafond présente l'avantage de réduire les effets de l'anti-sélection en permettant à l'assuré de négocier ou de transférer les risques, mais seulement dans des limites financières bien définies.

Le Royaume-Uni est, par exemple, un pays où l'autorégulation de l'utilisation de l'information génétique par le secteur de l'assurance est autorisée. Toutefois, le fait de s'appuyer sur des systèmes d'autorégulation existants pose des problèmes évidents dans la mesure où aucune sanction externe n'est infligée à une institution financièrement puissante. Depuis octobre 2001, l'autorégulation en matière d'information génétique a laissé place

à un moratoire. En Allemagne, les tests génétiques sont réglementés par la « Gendiagnostikgesetz » (« loi sur le diagnostic génétique », en abrégé GenDG) et des lois très similaires s'appliquent en Autriche et en Suisse. Les principales dispositions de la loi allemande prévoient notamment que :

- Seuls les laboratoires spécialement certifiés sont autorisés à effectuer des tests génétiques (en Allemagne, une certification ISO 17025 est requise).
- Les tests génétiques prédictifs ne peuvent être réalisés que par des médecins spécialisés en génétique humaine ou par d'autres médecins ayant suivi une formation spéciale en génétique.
- Le consentement éclairé doit être documenté pour chaque examen.
- Le patient a le droit d'être informé des résultats, mais il peut aussi choisir de ne pas en être informé.
- Des dispositions spéciales s'appliquent pour les tests génétiques visant à déterminer la filiation.
- Les employeurs ne sont pas autorisés à demander les résultats de tests génétiques ni à pratiquer des tests génétiques.
- Les compagnies d'assurance ne sont pas en droit de demander les résultats de tests génétiques ni de pratiquer des tests génétiques avant la signature d'un contrat d'assurance. Une exception concerne les contrats d'assurance vie, d'assurance invalidité et d'assurance dépendance, à condition que les montants garantis excèdent 300 000 euros pour un versement en une fois ou 30 000 euros pour une rente annuelle. Dans ce cas, le proposant a pour obligation d'informer l'assureur des résultats de ses précédents tests génétiques avant de souscrire une police.

Au Royaume-Uni, l'Association des assureurs britanniques (ABI) et le ministère de la Santé ont établi un moratoire volontaire sur l'utilisation des tests génétiques prédictifs par les assureurs. Ce moratoire prévoit que les résultats d'un test génétique prédictif ne pourront en aucun cas empêcher un consommateur de souscrire à un quelconque type d'assurance autre qu'une assurance-vie de plus de 500 000 livres sterling. Au-delà de ce montant, les assureurs ne pourront utiliser les résultats positifs d'un test génétique prédictif que si ce test a été expressément approuvé par le gouvernement. Seulement 3 % des polices souscrites dépassent ces limites. Le seul test qui soit autorisé concerne le dépistage de la maladie de Huntington. Ce moratoire devait initialement expirer en 2011. En 2008, il a été prorogé jusqu'en 2014 puis récemment, jusqu'en 2017. Il devrait normalement être révisé en 2014.

En Irlande, en vertu des dispositions de la partie 4 de la loi de 2005 sur le handicap, un assureur n'a pas le droit de demander, de prendre en considération ni de traiter les résultats de tests génétiques. Cela s'applique tant aux tests positifs que négatifs. D'après la loi, un assureur ne doit pas tenir compte d'un résultat de test négatif, même si le proposant le souhaite.

Aux États-Unis, la loi GINA (Genetic Information Non-discrimination Act) interdit la discrimination fondée sur des informations obtenues de tests génétiques en matière d'assurance maladie, mais cela ne concerne pas l'assurance-vie, l'assurance invalidité ni l'assurance dépendance. Qui plus est, cette loi ne protège pas les individus qui présentent des symptômes.

En Australasie, dans le secteur de l'assurance-vie, les tests génétiques sont régis par des énoncés de principe et une norme édictée par l'IFSA (Investment and Financial Services Association) et le FSC (Financial Services Council) datant de décembre 2005. Cette norme s'applique à tous les membres de l'IFSA qui sont une compagnie d'assurance vie enregistrée ou qui ont une filiale enregistrée en tant que compagnie. Toutes les compagnies inscrites à l'APRA (Australian Prudential Regulation Authority) qui ne sont pas membres de l'IFSA sont encouragées à respecter cette norme.

Les membres de cette association ont accepté de se conformer à un document standard de l'industrie qui précise, entre autres, que les proposants ne doivent en aucun cas être contraints de subir des tests génétiques lorsqu'ils font leur demande d'adhésion. Cependant, les résultats des tests préalablement réalisés doivent, sur demande, être communiqués à la compagnie d'assurance.

S'il est interdit d'utiliser ces informations pour évaluer les autres membres d'une famille ou pour fixer les primes des produits convoités, elles peuvent néanmoins être utilisées pour évaluer le risque du proposant. De telles décisions doivent être dûment documentées et doivent, sur demande, être communiquées au candidat. Un système interne compétent et efficace de règlement des litiges doit être mis en place pour traiter les réclamations relatives aux décisions de sélection fondées sur les résultats d'un test génétique. Les réponses à ces réclamations doivent comporter une référence aux voies de recours légales qui s'ouvrent aux proposants.

Les membres de l'Association ont approuvé la collecte régulière de données anonymes par l'association et ont accepté que ces données soient rendues publiques pour faciliter les initiatives de recherche dans le futur.

Malgré l'introduction de cette norme, la société australienne de génétique humaine a publié, en février 2008, une déclaration sur les tests génétiques en assurance vie en Australie. Cette déclaration exhortait l'industrie à adopter un moratoire sur l'utilisation des

tests génétiques prédictifs en attendant l'amélioration des estimations actuarielles de l'impact de ces informations sur l'anti-sélection. Elle se prononçait également en faveur de la mise en œuvre d'une législation visant à protéger les individus et leurs familles contre les atteintes à la vie privée et contre la discrimination résultant de l'accès à l'information génétique prédictive et de son utilisation abusive. Cependant, à ce jour, aucune législation n'a été adoptée.

Mais le dépistage génétique constitue-t-il un moyen légitime et réellement efficace de sélection des risques ?

À l'heure actuelle, de nombreux tests génétiques sont directement proposés aux consommateurs via Internet (tests à accès direct aux consommateurs ou tests DTC), au même titre qu'un service commercial. Ces services offrent un moyen non réglementé permettant à tout le monde ou presque d'obtenir des informations génétiques personnelles. Toutefois, les tests proposés reposent rarement, voire jamais, sur un fondement scientifique solide. Leur sensibilité et leur spécificité pour détecter le risque de maladie sont beaucoup trop faibles, voire inexistantes, et leur précision analytique est souvent médiocre. Par ailleurs, il est rare que les résultats soient accompagnés de la consultation d'un expert. Pour l'instant, ces tests ne constituent donc pas une menace pour les compagnies d'assurance, en ce sens qu'ils n'entraînent pas de véritable asymétrie d'information concernant la prédisposition pour certaines maladies et qu'ils ne risquent pas de faire augmenter le nombre de sinistres.

Bien que le dépistage génétique soit devenu une procédure courante dans le diagnostic de nombreuses maladies monogéniques, ces maladies sont pour la plupart très rares. Par ailleurs, les tests génétiques ne s'imposent pas nécessairement pour établir leur diagnostic, puisque la grande majorité peut tout aussi bien être diagnostiquée de façon traditionnelle, par des moyens cliniques.

Les maladies polygéniques telles que les maladies coronariennes, les cancers ou les AVC sont causées par des interactions complexes entre les gènes et l'environnement. Même si de nombreuses variantes génétiques modulatrices de risque ont récemment été identifiées, leurs effets combinés sur le risque sont trop faibles pour pouvoir faire une prédiction valable de ce risque. Les systèmes classiques de sélection des risques, comme par exemple, le test de santé PROCAM qui ne comporte pas de tests génétiques, offrent une sensibilité et une spécificité plus élevées pour prédire les événements cardiovasculaires que tous les systèmes actuels de sélection des risques s'appuyant sur des tests génétiques.

Conclusion

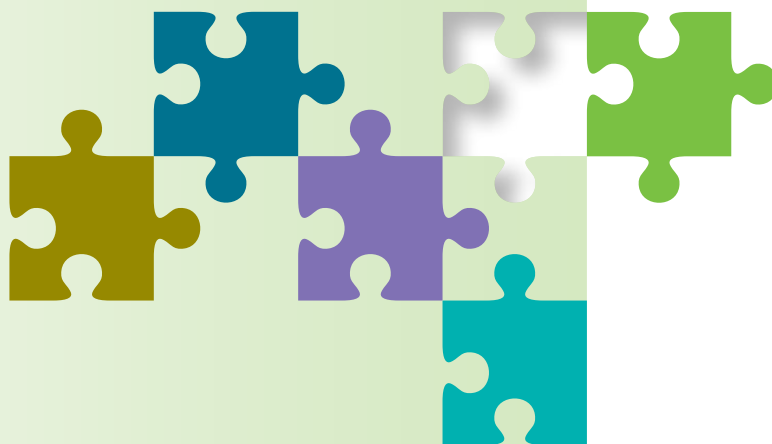
Aujourd'hui, le dépistage génétique n'a pas de réelles conséquences pratiques en matière de médecine d'assurance. Quand bien même ces tests génétiques seraient considérés comme acceptables au plan juridique et éthique, leur réalisation se heurte pour l'instant à une forte opposition, et leur intérêt reste limité.

Pourtant, la question n'est pas de savoir si, les tests génétiques prédictifs seront suffisamment améliorés pour pouvoir être pratiqués. Le dépistage génétique est appelé à devenir un outil important qui permettra de prédire avec précision le risque de toute une palette de maladies fréquentes et sérieuses.

C'est à ce moment qu'une adaptation du cadre actuel qui interdit aux compagnies d'assurance de pratiquer des tests génétiques sera au cœur du débat.

Dans le cas contraire, cela pourrait engendrer une asymétrie d'information génétique entre les assureurs et les assurés, susceptible d'impacter le secteur de l'assurance dans son ensemble.

À l'heure actuelle, les assureurs doivent suivre les résultats de la recherche dans le domaine de la génétique et surveiller très étroitement les progrès réalisés dans ce domaine.



Glossaire terminologique de génétique

A Acides aminés

20 molécules qui contiennent de l'azote et qui, ensemble, forment les composantes des protéines.

ADN

Acide désoxyribonucléique, une grosse molécule organique qui stocke le code génétique pour la synthèse des protéines. L'ADN se compose de sucres, de phosphates et de bases disposés dans une structure moléculaire en forme de double hélice. Les segments d'ADN dans les chromosomes correspondent à des gènes spécifiques.

ADN mitochondrial

Les mitochondries sont, semble-t-il, essentiellement transmises par la lignée maternelle. Généralement, un spermatozoïde transporte des mitochondries dans sa queue, qui lui servent de source d'énergie pour son long voyage vers l'ovule. Lorsque le spermatozoïde se fixe à l'œuf lors de la fécondation, la queue se détache. Les seules mitochondries que le nouvel organisme reçoit alors proviennent de l'œuf fourni par sa mère. Contrairement à l'ADN nucléaire, l'ADN mitochondrial ne se mélange pas à chaque génération et il est donc supposé évoluer à un rythme plus lent, ce qui est utile pour l'étude de l'évolution humaine.

Allèles

Différentes formes ou variétés d'un gène. Les allèles pour un caractère donné occupent le même locus (ou position) sur les chromosomes homologues. Ils contrôlent donc le même caractère, mais vu qu'ils sont différents, leur action peut se traduire par diverses expressions de ce caractère.

Allèle dominant

Allèle qui occulte la présence d'un caractère récessif dans le phénotype. Les allèles dominants pour un caractère se manifestent généralement lorsqu'un individu est homozygote dominant ou hétérozygote.

Allèle récessif

Allèle occulté dans le phénotype par la présence d'un allèle dominant. Les allèles récessifs s'expriment dans le phénotype lorsque le génotype est homozygote récessif (aa).

ARN

Acide ribonucléique, semblable à l'ADN, sauf qu'il contient du sucre ribose au lieu du sucre désoxyribose, et de l'uracile au lieu de la thymine comme base azotée.

Autosomes

Chromosomes non sexuels. Les humains possèdent 22 paires de chromosomes homologues autosomiques et une paire de chromosomes sexuels (chromosomes X et Y).

C Caractère

Caractéristique physique d'un organisme, déterminée par un gène.

Carte génomique

Schéma illustrant l'emplacement des gènes et autres marqueurs d'ADN sur les chromosomes.

Cartographie génétique

Processus permettant de définir la position des gènes sur un chromosome, ainsi que la distance qui les sépare.

Catalyseurs

Les catalyseurs sont des agents qui augmentent la vitesse d'une réaction chimique sans être eux-mêmes consommés dans cette réaction. Dans la pratique, la vitesse de la plupart des réactions chimiques qui ont lieu dans les cellules vivantes est si lente qu'on peut la considérer comme négligeable. C'est seulement en présence de catalyseurs enzymatiques que la vitesse de la réaction augmente suffisamment pour que cette réaction soit significative : il n'est pas rare que cette vitesse augmente de plusieurs milliers de fois par rapport à la normale. En fait, les enzymes agissent comme des « commutateurs » moléculaires capables d'activer des réactions chimiques à l'intérieur d'une cellule.

Cellules somatiques

Toutes les cellules de l'organisme, à l'exception des cellules reproductrices.

Centromère

Un centromère est une région de l'ADN se trouvant généralement près du centre d'un chromosome où deux chromatides sœurs identiques se rejoignent.

Chromatide

L'une des deux copies identiques de l'ADN résultant de la division du chromosome au cours de la mitose, liés par leur centromère. Lorsqu'ils se séparent pendant la division cellulaire, ces brins sont appelés chromosomes filles.

Chromosome

Structure allongée de l'ADN en forme de spirale se trouvant dans le noyau cellulaire des végétaux et des animaux. Les êtres humains ont 46 chromosomes dans chaque cellule somatique et 23 dans chaque cellule sexuelle ou gamète.



Chromosomes sexuels

Chromosomes qui déterminent le sexe d'un organisme. Les femmes possèdent deux chromosomes X, les hommes eux, ont un chromosome X et un chromosome Y.

Clonage

Processus servant à faire des copies génétiquement identiques d'un organisme.

Cytoplasme

Substance située à l'intérieur de la cellule, mais en dehors du noyau, contenant plusieurs parties de cellule en suspension.

D Diploïde

La plupart des cellules animales sont diploïdes, ce qui signifie que leurs chromosomes forment des paires homologues. Une cellule somatique humaine contient 46 chromosomes, qui forment 23 paires de chromosomes homologues.

E Expression variable

Variabilité des caractéristiques observables parmi les porteurs d'une mutation identique.

Expressivité

L'expressivité évalue la mesure dans laquelle un génotype manifeste son expression phénotypique. L'expressivité variable est un phénomène caractérisé par le fait qu'un même allèle muté chez plusieurs individus a une expression phénotypique différente.

G Gamète

Cellule sexuelle d'un organisme, qui contient la moitié du nombre total de chromosomes.

Gène

Unité de base de l'hérédité : partie de chromosome ou fragment d'ADN qui code pour une chaîne d'ARN ayant une fonction dans l'organisme.

Génétique

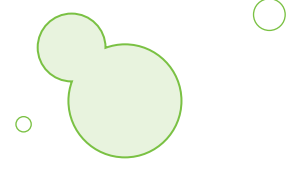
Étude scientifique de l'hérédité.

Génétique mendélienne

Modèles d'hérédité pouvant s'expliquer par des règles simples de dominance et de récessivité des gènes.

Génome

Totalité du matériel génétique dans les chromosomes d'un organisme particulier.



Génome humain

Ensemble des gènes nécessaires à la formation d'un être humain.

Génotype

Patrimoine génétique d'un individu.

H Haploïde

Se dit du nombre de chromosomes dans un gamète. Lors de la méiose, les cellules sexuelles diploïdes précurseurs voient leur nombre de chromosomes réduit de moitié par « choix » aléatoire d'un homologue, ce qui entraîne la formation de gamètes haploïdes.

Hélice

Forme de bobine, semblable à une spirale ; la molécule d'ADN se présente sous forme de double hélice entrelacée.

Hétérogénéité génotypique

Variabilité génétique chez des individus ayant des phénotypes identiques.

Hétérogénéité phénotypique

Variabilité phénotypique chez des individus ayant des génotypes identiques.

Hétérozygote

Génotype consistant en deux allèles différents d'un gène pour un caractère particulier (Aa).

Homologues

Les chromosomes homologues sont des chromosomes appartenant à la même paire ayant à peu près la même taille, la même position de centromère, et les gènes d'une même caractéristique ou d'un même caractère à des loci correspondants.

Homozygote

Ayant le même allèle au même locus sur les deux éléments d'une paire de chromosomes homologues. Ce terme désigne également un génotype constitué de deux allèles identiques d'un gène pour un caractère particulier. Un individu peut être homozygote dominant (AA) ou homozygote récessif (aa). Les individus qui sont homozygotes pour un caractère sont qualifiés d'homozygotes.

Hybrides

Descendants provenant du croisement de deux lignées parentales génétiquement différentes – s'oppose à « pure race ».

L Locus

(Au pluriel, loci) position d'un gène ou d'une séquence significative d'ADN sur un chromosome.

Lié à l'X

Se dit d'un gène porté par un chromosome sexuel X. L'hémophilie est un exemple typique.

M Marqueurs génétiques

Repères pour un gène particulier, qu'il s'agisse de caractères détectables transmis avec le gène ou de segments d'ADN distinctifs.

Méiose

Division de l'information génétique dans les cellules reproductrices, de sorte que ces dernières n'ont que moitié moins de chromosomes que les cellules somatiques.

Mitochondries

« Centrales cellulaires » situées dans le cytoplasme des cellules produisant la majeure partie de l'ATP (adénosine triphosphate) servant de source d'énergie. Bien que la majeure partie de l'ADN d'une cellule soit contenue dans le noyau, la mitochondrie possède son propre ADN indépendant, lequel présente une grande similitude avec celui des bactéries.

Molécule

Combinaison d'atomes, qui constitue également la principale composante de l'ADN et de l'ARN. Chaque molécule a sa propre forme et ne se rattache qu'à certaines autres molécules pour former la double hélice de l'ADN.

Mutation

Modification du code génétique qui entraîne la formation de nouveaux allèles d'un gène, pouvant survenir pour des raisons environnementales ou sur de longues périodes au fil de l'évolution.

N Noyau

Centre d'une cellule renfermant l'ensemble de l'ADN, contenu dans les chromosomes.

Nucléotide

Unité d'ADN ou d'ARN, comprenant une base chimique plus une molécule de phosphate et une molécule de sucre.

P Paire de bases

Appariement de deux nucléotides sur des brins opposés d'ADN. L'adénosine et la thymine forment une paire, et la cytosine et la guanine en forment une autre.

Pénétrance

La même mutation ne s'exprime pas toujours chez tous les sujets qui en sont porteurs ; d'ailleurs, lorsque la mutation s'exprime, ce n'est pas toujours de la même manière. La pénétrance mesure la proportion d'individus porteurs d'un allèle pathogène qui manifestent le phénotype de la maladie correspondante. L'expressivité évalue la mesure dans laquelle un génotype manifeste son expression phénotypique. De plus, la pénétrance et l'expressivité des différentes maladies s'expliquent en partie par l'action des gènes modificateurs.

Pénétrance incomplète

Situation dans laquelle un allèle ne s'exprime qu'en présence de certains facteurs environnementaux. Par exemple, le diabète héréditaire peut être déclenché par l'obésité, et même par un stress émotionnel intense.

Pénétrance variable

Variabilité dans la proportion d'individus qui ont un génotype identique et qui manifestent le phénotype de la maladie.

Phénotype

Caractéristiques héréditaires observables ou détectables du génotype d'un organisme.

Plasticité phénotypique

Concept selon lequel le lien entre le génotype et le phénotype est soumis à une grande variabilité avec une prévisibilité assez limitée.

Porteur

Personne hétérozygote pour un caractère qui ne se manifeste que dans le phénotype de sujets homozygotes récessifs. Les porteurs ne présentent souvent aucun signe du caractère en question, mais peuvent le transmettre à leur descendance. C'est le cas des femmes porteuses du gène de l'hémophilie, qui ne sont pas elles-mêmes sujettes aux hémorragies.

Proband ou Proposant

Premier individu d'une famille à consulter pour une maladie clinique, parfois qualifié de cas index.

Projet génome humain (PGH)

Initiative de recherche internationale visant à identifier et à cartographier l'ensemble des gènes dans le corps humain.

Protéine

Chaîne d'acides aminés, incluant par exemple les hormones, les enzymes et les anticorps.

R Réaction en chaîne par polymérase

Technique de génie génétique servant à reproduire des segments d'ADN des millions de fois; elle est utilisée en médecine légale ainsi que dans les expériences de biochimie.

Ribosome

Organite producteur de protéines dans les cellules.

T Test génétique

Le National Human Genome Research Institute définit les tests génétiques comme « l'analyse de l'ADN, de l'ARN, des chromosomes, des protéines et de certains métabolites humains en vue de détecter des génotypes, mutations, phénotypes ou caryotypes associés à des maladies héréditaires à des fins cliniques ». Ces fins englobent la prédiction du risque de maladie et l'établissement d'un diagnostic ou pronostic prénatal et clinique.

Théorie de l'hérédité par mélange

Théorie du 19^e siècle, aujourd'hui réfutée, sur l'hérédité des caractères, qui suggérait que les traits héréditaires se mélangeaient de génération en génération. Grâce aux expériences de croisement qu'il a réalisées sur des plantes, Gregor Mendel a prouvé que cette théorie était erronée.

Thérapie génique

Traitement d'une maladie par substitution ou modification de gènes non fonctionnels.

Z Zygote

Ovule « fécondé ». Plus précisément, il s'agit d'une cellule formée par la fusion des chromosomes d'un spermatozoïde et d'un ovule. Un zygote comporte la totalité des chromosomes (46 chez l'être humain) et a le potentiel de se développer en un organisme complet.



Notions fondamentales de génétique
à l'attention des underwriters en assurance-vie

Auteurs
SCOR Global Life
Fondation Assmann pour
la Prévention

Responsable de Publication
Gilles Meyer
life@scor.com
© 2013 – ISSN : 1959-7703

SCOR Global Life SE
Societas Europaea au capital de 274 540 000 €
5, avenue Kléber
75795 Paris Cedex 16 – France
RCS Paris 433 935 558

www.scor.com