

8

Information génétique, croyances et comportements de santé

Dans ce chapitre¹⁷, un ensemble de questions de sciences sociales en lien avec les tests génétiques sera abordé, en positionnant l'analyse de manière prospective lorsque cela est possible. Après une brève présentation de l'organisation de l'offre médicale des tests génétiques, notre approche sera plus spécifiquement centrée sur les attentes profanes et professionnelles envers les tests génétiques, puis considèrera les modifications des croyances et des comportements de santé attribuables aux résultats de ces examens biologiques. Nous soulignerons les aspects pour lesquels existe une certaine évidence scientifique dans la littérature et ceux pour lesquels la documentation est insuffisante pour se prononcer à l'heure actuelle.

L'étude de l'impact des tests génétiques ne peut être générale pour l'ensemble des tests mais bien spécifique de chacun ou tout au moins de groupes homogènes d'indications dans la mesure où l'information qu'ils apportent n'est pas de même nature (Burke, 2002 ; Grody, 2003 ; Khoury et coll., 2003 ; Smith et coll., 2005).

Certitude de la prédiction et possibilités de prévention

Concernant l'information génétique issue des tests génétiques, deux aspects sont essentiels à considérer : celui de la plus ou moins grande certitude de la « prédiction » de la maladie et celui des capacités de prévention de la maladie et de l'amélioration de son pronostic en lien avec une connaissance de son origine génétique (Evans et coll., 2001).

17. Le groupe d'experts tient à remercier Valérie Seror, chargée de recherche au laboratoire Sciences économiques et sociales, systèmes de santé, sociétés (Inserm U 912) pour sa relecture critique du chapitre.

L'apport informatif des tests génétiques « prédictifs » obéit à un gradient de certitude de la prédiction des maladies. D'un côté, on observe une « quasi-certitude » de cette prédiction pour les syndromes génétiques mendéliens ou pour les formes héréditaires dominantes de maladies communes à pénétrance très élevée (maladie de Huntington, polypose adénomateuse colique, cancer médullaire de la thyroïde qui caractérise le syndrome des néoplasies endocrines multiples de type 2...). De l'autre côté, lorsque la probabilité de développer la maladie pour un porteur de variant donné est faible ou variable, le niveau d'incertitude de la prédiction peut être important. C'est ce dernier cas de figure que l'on retrouve le plus souvent pour les maladies multifactorielles telles que les cancers, les maladies cardiovasculaires ou les maladies neuro-dégénératives. Alors que le développement des connaissances scientifiques montre que ce seront les maladies multifactorielles que l'on rencontrera le plus souvent à l'avenir, l'évaluation de l'apport potentiel des tests génétiques et de leur fiabilité est un enjeu majeur (Holtzman et coll., 1997).

L'étude de la réponse thérapeutique (pharmacogénétique) est un autre champ d'application abordé par ailleurs dans cette expertise. Les tests de pharmacogénétique diffèrent des tests génétiques mentionnés précédemment puisqu'ils sont associés à une prescription médicamenteuse et dépendront donc très étroitement de la régulation de ces prescriptions (Phillips et coll., 2004). Concernant l'impact des tests génétiques de réponse thérapeutique sur les croyances et les comportements de santé, aucune étude n'a été publiée à notre connaissance dans la mesure où ces tests sont encore, pour la plupart, en phase de développement.

Organisation de l'offre de tests génétiques

Pour les personnes ayant déjà développé une maladie, les tests génétiques interviennent comme des éléments de diagnostic étiologique, c'est-à-dire qu'ils donnent la certitude d'une cause génétique mais peuvent aussi, selon la pathologie qui est en jeu, et en particulier en cancérologie, donner des éléments prédictifs concernant le pronostic de l'affection. Ainsi, la présence de mutations d'un gène prédisposant au cancer du sein et/ou de l'ovaire est annonciatrice, pour la personne déjà malade, d'une fréquence plus élevée de récurrences ou de la survenue d'autres atteintes (Narod et Offit, 2005). En France, la prescription de tests génétiques à une personne déjà malade peut être faite par n'importe quel médecin. Pour les personnes « non malades », nous sommes dans le contexte des tests génétiques « prédictifs » (Burke, 2002 et 2004), pour lesquels la prescription ne peut être faite en France que par des médecins « habilités » à prescrire ces tests et ce, dans le cadre d'équipe multidisciplinaire ; c'est donc toujours au cours de consultations spécialisées que la prescription et le rendu des résultats ont lieu. L'impact

des tests génétiques ne se résume pas à l'impact de résultats biologiques isolés mais concerne un processus de communication d'informations médicales par des médecins. C'est ce même type de consultation de « conseil génétique » qui est mis en avant pour la réalisation de diagnostic prénatal ou de diagnostic préimplantatoire dans le contexte légal français (lois de bioéthique, décret n°2000-570 du 23 juin 2000 fixant les conditions de prescription et de réalisation des examens des caractéristiques génétiques d'une personne).

Le processus d'information comportant de manière intriquée des consultations médicales spécialisées et des tests biologiques pose la question de l'identification des effets spécifiques des tests si ces derniers étaient directement accessibles par le public. Il est en effet difficile de séparer, dans les études publiées, l'impact du test lui-même de celui du processus plus général d'information et de communication des risques familiaux dans lequel il est prescrit. On sait par exemple que des protocoles multi-étapes ont été mis en place autour des tests génétiques et que c'est à partir de ces protocoles ou de protocoles dérivés que les chercheurs ont le plus souvent publié leurs résultats (Federation, 1994 ; Botkin et coll., 1996).

Attentes profanes et motivations du public envers les tests génétiques

Les attentes et motivations des personnes de « familles à risque » ou de personnes de la population générale envers les tests génétiques sont importantes à prendre en compte pour évaluer la demande potentielle. Cette demande peut être spontanée ou faire suite à une proposition de test par le médecin. Elle peut s'inscrire dans un contexte de maladie « familiale » et d'une démarche diagnostique auprès de personnes informées des conséquences de cette maladie. Ou bien, cette demande peut s'inscrire dans une démarche de « dépistage » systématique de facteurs de risque permise par les avancées technologiques (Kuehn, 2005 ; Madlensky et coll., 2005).

Contexte de maladie familiale

Dans un contexte de maladie « familiale », les motivations et attitudes des patients et de leur famille envers les tests génétiques sont de plusieurs ordres.

Elles ont été plus particulièrement décrites pour la maladie de Huntington, les formes héréditaires de cancers (sein/ovaire/côlon) et la maladie d'Alzheimer (Julian-Reynier et coll., 1996 ; Michie et coll., 1997 ; Julian-Reynier et coll., 1998 ; Evers-Kiebooms et coll., 2000 ; Frost et coll., 2001 ; Neumann et coll., 2001 ; Cutler et Hodgson, 2003 ; Marcheco et coll., 2003 ; Roberts et coll., 2003 ; Taylor, 2004).

Ces publications mettent en évidence trois groupes distincts de motivations. Le premier se situe dans le domaine du « savoir » et de la « connaissance ». Motivations cognitives, elles sont centrées sur le besoin de certitudes : certitude sur l'existence d'une origine génétique d'une maladie personnelle ou familiale qui se transmet de génération en génération, certitude sur le risque pour soi-même, sa fratrie ou sa descendance. Meiser et coll. (2005) montrent ainsi de manière argumentée, dans des familles ayant une fréquence élevée de trouble bipolaire (maladie psychiatrique faisant partie des troubles de l'humeur) pour lequel il n'existe pas d'intervention modifiant l'évolution clinique de la maladie, que la demande potentielle de tests génétiques est strictement dépendante de la certitude qu'ils peuvent apporter aux personnes.

Le deuxième groupe de motivations est du domaine comportemental et correspond au besoin d'agir pour prévenir la maladie ou tout au moins ses conséquences médicales, psychologiques et sociales. Dans ce cadre, s'inscrivent les demandes de test génétique pour prévenir la maladie, chez soi-même ou chez les autres, ou encore les demandes de test pour planifier l'avenir (choix d'un conjoint, souhait d'enfants, engagement professionnel, engagements financiers...).

Enfin le dernier groupe de motivations, de nature altruiste, correspond au contexte de proposition de tests dans un cadre de recherche.

Il est important de noter que ces attentes varient de manière majeure selon le statut de malade ou de non-malade au moment de la demande de tests. Souvent mal informées au départ, les personnes malades veulent un test pour aider leur descendance à prévenir la survenue de la maladie et se sentent peu concernées elles-mêmes par le risque génétique que l'on va identifier chez elles dans la mesure où ce risque ne modifie pas, ou seulement de manière marginale, leur prise en charge médicale. Elles sont ainsi souvent déstabilisées lorsque les personnes pour qui elles font la demande de tests ne souhaitent pas elles-mêmes se faire tester, ou ne veulent pas leur transmettre les résultats de leurs examens biologiques. En parallèle, les personnes non malades sont principalement intéressées par leur statut biologique et leur risque individuel, éléments déterminants de leur évolution ou non vers une pathologie.

C'est ainsi que la demande de tests génétiques dans un contexte médical est spontanément élevée au sein des familles (cancer, contexte de la grossesse...). Ceci a amené les professionnels de santé à organiser un processus d'information ciblée pour adapter cette demande aux indications médicales, aux capacités d'ajustement cognitif des patients, et aux possibilités d'intervention. Dans ce but et afin d'arriver à un processus de décision informée le mieux régulé possible, les interventions mises en place peuvent être de nature médicale spécifique (consultations de génétique) ou non (information des médecins non généticiens) ou il peut s'agir d'interventions ciblant directement les patients potentiels, et ce à travers différentes interventions.

Leur objectif sera toujours de fournir des connaissances sur les avantages et les inconvénients des tests génétiques en question par l'intermédiaire de livrets d'information, de cassettes vidéo, d'interventions téléphoniques... (Lerman et coll., 1996 ; Schwartz et coll., 2001 ; Mancini et coll., 2006).

Attentes de la population générale

Dans le domaine des attentes de la population générale envers les tests génétiques, on observe des attitudes contradictoires.

Dans une enquête réalisée auprès de la population générale britannique, Durant et coll. (1996) retrouvent la génétique associée à quatre thèmes. Il s'agit du thème des empreintes et de la criminalité (et donc des craintes envers la confidentialité des données), celui des progrès techniques de l'ingénierie associée à deux pathologies bien connues du public (trisomie 21 et mucoviscidose), les traitements et la question de l'eugénisme. Dans cette étude, les personnes se représentaient la génétique sous trois axes : celui de la manipulation et de l'identification, celui de la promesse et de la menace, celui du contrôle et de la perte de contrôle. Durant et coll. (1996) explicitent ainsi une des raisons de l'ambivalence du public et des médias dans leur enthousiasme ou leurs craintes envers les progrès des développements de la génétique.

Un domaine bien documenté à l'heure actuelle est celui des attitudes a priori de la population générale. Ces attitudes sont souvent favorables aux tests génétiques, et ce dans de nombreux domaines. Elles sont cependant très différentes des comportements en situation, notamment lorsque les informations sur les apports et les limites des tests génétiques sont précisées. Un niveau de connaissance insuffisant serait ainsi responsable d'attitudes très favorables envers les tests (Jallinoja et Aro, 2000 ; Sturgis et coll., 2005). Ce constat a entraîné tout un ensemble d'actions visant à améliorer les connaissances du public en génétique afin de mieux réguler la demande potentielle de tests (Sturgis et coll., 2005). Cette position a cependant été très critiquée dans la littérature dans la mesure où le champ des connaissances en génétique est vaste, évolutif et complexe et qu'il paraît illusoire d'améliorer le niveau de connaissances de la population générale afin de lui permettre de prendre des décisions après information par rapport aux tests proposés. Il n'est pas inutile d'améliorer le niveau de connaissance en génétique de la population générale mais cela n'est pas suffisant pour obtenir des décisions « informées » (Jallinoja et coll., 1998 ; Sturgis et coll., 2005). Ce sont en effet davantage la connaissance des implications médicales, psychologiques et sociales des résultats des tests spécifiques en jeu qui est essentielle pour la prise de décision des personnes (Kessler, 2000). Ces connaissances ne demandent pas de comprendre les détails des mécanismes génétiques sous-jacents des maladies. Ainsi, la majorité des personnes souhaitent prendre des

décisions grâce aux informations commentées par les médecins afin de connaître et de comprendre les implications des tests génétiques (*Human Genetics Commission, 2003*).

Dans le grand public, la demande spontanée de tests génétiques pour des motivations de santé ne semble pas importante à l'heure actuelle. Ceci est documenté dans le rapport 2003 de la Commission de génétique humaine britannique à partir d'enquêtes détaillées en population (*Human Genetics Commission, 2003*). La stimulation de la demande par les producteurs de tests peut cependant tout à fait avoir lieu comme pour n'importe quel autre produit commercial à condition que les tests soient accessibles librement sur le marché et leur publicité autorisée (Lee et Brennan, 2002). Dans la littérature, on voit que la question de la commercialisation des tests génétiques est dépendante de l'organisation des systèmes de santé et des principes fondateurs de ces systèmes. L'influence du marketing direct sur les pratiques médicales, notamment sur l'offre de tests, et sur le niveau « d'alerte » des femmes a été récemment étudiée aux États-Unis dans le contexte des tests de prédisposition génétique au cancer du sein (gènes *BRCA1/2*) ; cette analyse montre que le marketing direct sur les pratiques médicales génère dans un deuxième temps une augmentation de la demande auprès des médecins (*Centers for Disease Control and Prevention, 2004*).

Dans une enquête internationale auprès de généticiens cliniciens et de patients se rendant à des consultations de génétique, Wertz et Fletcher (2004) montraient que 36 % des cliniciens américains se prononçaient en faveur d'un accès à n'importe quel service de santé à partir du moment où les patients accepteraient d'en supporter personnellement les coûts, alors que seulement 8 % de leurs homologues français partageaient cette opinion. Les patients américains et français avaient cependant des positions comparables (pour l'accès à n'importe quel service de santé) puisque ces pourcentages étaient de 59 % aux États-Unis et de 54 % en France.

La prescription de tests génétiques à visée prédictive, par le corps médical, pour des personnes non malades se justifie d'autant mieux qu'une prise en charge préventive de la maladie (acceptable et efficace) existe (Chase et coll., 2002). La difficulté principale pour le prescripteur correspond aux situations où cette prise en charge préventive n'existe pas (ce qui est le cas en particulier des maladies neurologiques et psychiatriques).

Influence de l'information génétique sur les croyances et comportements

La communication des risques génétiques est une activité complexe comme toute communication d'informations probabilistes, et ce d'autant plus

qu'elle est associée à une présentation de risques multiples et d'incertitudes présentes autour de ces risques. Cette complexité de la communication est particulièrement soulignée pour les risques génétiques de cancer (Julian-Reynier et coll., 2003a) et son expression dépendra étroitement de l'interaction médecin-malade (Pilnick, 2002). Il est par ailleurs connu qu'une information sur un risque doit être associée à une information sur les moyens d'y faire face pour ne pas être déstabilisante d'un point de vue psychologique (Kreuter, 1999).

Quand la pénétrance est incomplète, le risque génétique n'est en fait qu'un facteur de risque de maladie et un « modulateur » de son pronostic. Ainsi, dans le contexte de formes génétiques de maladies communes, et tout particulièrement lorsque la pénétrance de la mutation est modérée, le facteur de risque génétique est à mettre en parallèle avec les autres facteurs de risque (âge, tabac...) (Phillips et coll., 1999 ; Woloshin et coll., 2002).

On retrouve dans la littérature la question de la spécificité ou non de l'information apportée par les tests génétiques en comparaison avec d'autres types de tests identifiant des facteurs de risque de maladie par le biais d'examen non génétiques (hypertension artérielle, cholestérol, virus VIH) (Davison et coll., 1994 ; Commission Européenne, 2004 ; Gottweis, 2005). Deux spécificités semblent pouvoir être retenues : le fait que la mutation génétique est en elle-même non modifiable et le fait que la connaître permet de disposer d'une information directe sur le risque des apparentés. C'est ce dernier élément qui pose par ailleurs des difficultés quant à l'information des apparentés qui ne peut se faire qu'à l'intérieur de la famille, sans intervention médicale extérieure, soulevant alors la question morale du devoir d'informer (Hallowell, 1999).

Information issue des tests génétiques et représentations des risques de maladie individuelle et familiale

La notion la plus étudiée dans la littérature est l'influence des tests génétiques sur les connaissances et la perception des risques de maladie individuelle et familiale.

Il existe maintenant un consensus pour dire que les consultations de génétique associées aux tests génétiques améliorent significativement les connaissances sur les risques génétiques de maladie (Meiser et Halliday, 2002 ; Braithwaite et coll., 2004 ; Wang et coll., 2004 ; Hopwood, 2005).

La question de l'influence de ces connaissances sur les croyances et notamment sur la perception des risques individuels et familiaux est cependant plus complexe. La perception des risques dépend de la nature de l'événement et s'accommode mal de la gestion de l'incertitude dans la mesure où le

raisonnement des personnes est de nature binaire (« je développerai la maladie » *versus* « je ne développerai pas la maladie »).

L'importance des croyances « a priori » est soulignée par de nombreux auteurs, notamment dans le champ du cancer (Meiser et Halliday, 2002 ; Julian-Reynier et coll., 2005), car ces croyances pré-existent à l'intervention médicale et sont souvent fondées sur l'interprétation d'événements familiers et d'analogies réalisées spontanément par les individus. Ces croyances sont réajustées au vu d'informations complémentaires comme l'information génétique mais elles sont ancrées dans la subjectivité. Elles évoluent aussi au cours du temps, au cours de l'histoire des individus qui peuvent oublier ou réinterpréter les résultats de leurs examens antérieurs (Axworthy et coll., 1996). Ces croyances sont par ailleurs souvent des croyances collectives propres à l'ensemble des individus d'une famille. Ainsi, Kessler (2000) avait mis en évidence l'effet de « pré-sélection » de personnes à l'intérieur de la famille comme étant considérées porteuses de la mutation sur la base de critères propres à la famille (ressemblance physique ou psychique notamment).

La perception du risque est un des facteurs socio-cognitifs clé de la prédiction des comportements de santé. Il existe cependant peu d'études longitudinales montrant qu'un changement de perception du risque peut modifier directement un comportement de précaution/prévention préalable, notamment parce qu'il existe un réajustement de la perception du risque au nouveau comportement adopté. Les personnes ayant un comportement particulier interprètent et réinterprètent leur risque en fonction de ce comportement (Broadstock et coll., 2000 ; Huiart et coll., 2002 ; Meiser et Halliday, 2002 ; Braithwaite et coll., 2004 ; Hopwood, 2005).

Pour les prédispositions au cancer (sein/ovaire/côlon), dans le cadre des premières études de suivi longitudinal à court terme (jusqu'à 1 an) (Watson et coll., 2004) ainsi que pour la maladie de Huntington (Evers-Kiebooms et coll., 2000), l'évaluation des effets psychologiques de la communication des résultats des tests génétiques pour les personnes non malades et n'ayant pas de mutation indique une diminution du niveau de détresse générale (dépression/anxiété) et du niveau de détresse plus spécifiquement liée à la maladie (Croyle et coll., 1997). Différentes études (Lodder et coll., 2001 et 2002 ; Schwartz et coll., 2002 ; Watson et coll., 2004) ont souligné la présence de niveaux de dépression élevés pour les femmes n'ayant pas de mutation prédisposant au cancer et dont une sœur était positive pour cette même mutation, confirmant les résultats antérieurs trouvés pour la maladie de Huntington qui montraient la déstabilisation psychologique des personnes n'ayant pas de mutation dans la mesure où des proches en étaient porteurs (Huggins et coll., 1992).

Une stabilité ou une légère augmentation de symptômes psychologiques était observée au moment du rendu des résultats chez les personnes présentant un test positif pour les mutations des gènes *BRCA1/2* (Watson et coll., 2004)

et pour la maladie de Huntington (Broadstock et coll., 2000 ; Evers-Kiebooms et coll., 2000 ; Kessler, 2000). Mais ces symptômes revenaient à des « seuils » faibles après une année. L'impact des résultats des tests génétiques sur la perception des risques est significatif avec une diminution de cette perception chez les personnes présentant un test négatif et une modification variable selon les études pour les personnes testées positivement. Des résultats comparables ont été retrouvés dans le cadre d'une analyse intermédiaire du suivi prospectif à 6 mois de femmes françaises, porteuses ou non d'une mutation BRCA1/2 dans des familles où une mutation délétère d'un de ces gènes avait été identifiée (Julian-Reynier et coll., 2003b).

Évaluation de l'impact des tests génétiques sur le comportement

Les connaissances concernant l'impact des tests génétiques sur différents comportements en lien ou non avec la santé, détaillées ci-dessous, sont variables selon la pathologie concernée et le recul dont on dispose par rapport à l'existence des tests en routine.

Tests génétiques et comportements de reproduction

Les premières études concernent l'utilisation des tests pour les maladies génétiques mendéliennes pour lesquelles un dépistage des hétérozygotes (mucoviscidose, hémoglobinopathies, maladie de Tay-Sachs) devenait possible dans les années 1990, associé ou non à la réalisation d'un diagnostic prénatal (DPN) puis d'un diagnostic préimplantatoire (DPI) (Khoury et coll., 2003 ; Sermon et coll., 2004 ; Smith et coll., 2005).

Ainsi, il a été montré que ces dépistages n'influençaient pas le choix d'un conjoint (sauf pour la maladie de Tay-Sachs) et avaient peu d'influence sur le nombre d'enfants à venir (Khoury et coll., 2003). Ces dépistages modifiaient cependant significativement l'accès au DPN, celui-ci diminuant avec l'augmentation du terme de la grossesse (Petrou et coll., 1992 ; Modell et coll., 1997). En raison de l'offre très limitée de DPI, notamment en France, et de l'absence d'études réalisées dans ce secteur, il n'est pas possible de voir l'influence que cette technique peut avoir eue dans le comportement de reproduction des personnes (Sermon et coll., 2004).

Comportements de surveillance et de prévention

L'introduction des tests génétiques dans le champ de la cancérologie amène pour la première fois l'espoir qu'une prévention adaptée pourra être combinée

aux résultats des tests. Pour les tests de prédisposition au cancer du sein/ovaire, une légère augmentation du suivi mammographique était observée dans l'année ayant suivi l'annonce des résultats biologiques, chez les femmes non malades porteuses d'une mutation, comparées aux non-porteuses (Peshkin et coll., 2001), bien que ce suivi ait été moins fréquent pour les femmes les plus jeunes. Il est cependant difficile de comparer les données de pays différents dans la mesure où l'adhésion aux mesures de surveillance mammographique dépend aussi des modalités antérieures de suivi et du taux de couverture de ces examens. Par ailleurs, l'acceptabilité théorique et réelle des mesures de prévention, lorsqu'elles sont estimées efficaces, est essentielle à prendre en compte, notamment l'acceptabilité des mesures de chirurgie prophylactique. Ainsi, si plus de la moitié des femmes néerlandaises (Meijers-Heijboer et coll., 2000 ; Lodder et coll., 2002) optent pour une mastectomie prophylactique, les femmes américaines (Lerman et coll., 2000) sont plus réticentes, les femmes britanniques étant en position intermédiaire (Watson et coll., 2004). Ces résultats confirment les différences d'attitudes observées préalablement à la mise en place des tests en routine parmi les femmes françaises, britanniques et canadiennes se rendant aux consultations d'oncogénétique (Julian-Reynier et coll., 2001) et soulèvent la question difficile du devoir d'information des médecins sur des pratiques auxquelles ils ont du mal à adhérer personnellement (Julian-Reynier et coll., 2000). Dans les familles HNPCC (*Hereditary Non Polyposis Colon Cancer*), un meilleur suivi coloscopique est également observé chez les personnes prédisposées génétiquement (Halbert et coll., 2004).

Dans une étude néerlandaise récente, la question de l'impact des résultats « non informatifs » sur les comportements des patientes ayant déjà eu un cancer du sein ne semble pas être délétère en ce qui concerne leur suivi même si les réinterprétations profanes du message médical transmis sont ici confirmées (Hallowell et coll., 2002 ; van Dijk et coll., 2005). L'évaluation de l'impact comportemental des résultats des tests génétiques nécessite d'être mieux documenté, manquant d'une part d'un recul suffisant et d'autre part de données en provenance de différents pays.

En conclusion, la dissonance existant entre les conceptions médicales et les conceptions profanes de l'intérêt des tests génétiques (Davison et coll., 1994 ; Conrad et Gabe, 1999) est essentielle à prendre en compte dans le cadre de leur développement car leur usage ou leur mésusage pourraient refléter cette différence de conception.

BIBLIOGRAPHIE

AXWORTHY D, BROCK DJH, BOBROW M, MARTEAU TM. Psychological impact of population-based carrier testing for cystic fibrosis: 3-year follow-up. *Lancet* 1996, **347** : 1443-1446

BOTKIN JR, CROYLE RT, SMITH KR, BATY B, LERMAN C. Commentary: A model protocol for evaluating the behavioral and social effects of BRCA1 testing. *J Natl Cancer I* 1996, **88** : 872-882

BRAITHWAITE D, EMERY J, WALTER F, PREVOST AT, SUTTON S. Psychological impact of genetic counseling for familial cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer I* 2004, **96** : 122-133

BROADSTOCK M, MICHIE S, MARTEAU T. Psychological consequences of predictive genetic testing: a systematic review. *Eur J Hum Genet* 2000, **8** : 731-738

BURKE W. Genetic testing. *N Engl J Med* 2002, **347** : 1867-1875

BURKE W. Genetic testing in primary care. *Annu Rev Genom Hum G* 2004, **5** : 1-14

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Genetic testing for breast and ovarian cancer susceptibility: evaluating direct to consumer marketing - Atlanta, Denver, Raleigh-Durham, and Seattle 2003. *MMWR* 2004, **53** : 603-606

CHASE GA, GELLER G, HAVSTAD SL, HOLTZMAN NA, BASSETT SS. Physicians' propensity to offer genetic testing for Alzheimer's disease: results from a survey. *Genet Med* 2002, **4** : 297-303

COMMISSION EUROPEENNE. 25 recommandations sur les implications éthiques, juridiques et sociales des tests génétiques. Bruxelles, 2004 : 25p

CONRAD P, GABE J. Introduction: sociological perspectives in the new genetics: an overview. *Sociol Health Ill* 1999, **21** : 505-516

CROYLE RT, SMITH KR, BOTKIN JR, BATY B, NASH J. Psychological responses to BRCA1 mutation testing: preliminary findings. *Health Psychol* 1997, **16** : 63-72

CUTLER SJ, HODGSON LG. To test or not to test: interest in genetic testing for Alzheimer's disease among middle-aged adults. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2003, **18** : 9-20

DAVISON C, MACINTYRE S, SMITH GD. The potential social impact of predictive genetic testing for susceptibility to common chronic diseases: a review and proposed research agenda. *Sociol Health Ill* 1994, **16** : 340-371

DURANT J, HANSEN A, BAUER M. Public understanding of human genetics. In : *The troubled helix: social and psychological implications of the new human genetics*. MARTEAU T, RICHARDS M (eds). Cambridge University Press, New-York, 1996 : 235-248

EVANS J, SKRZY尼亚 C, BURKE W. The complexities of predictive genetic testing. *Brit Med J* 2001, **322** : 1052-1056

EVERS-KIEBOOMS G, WELKENHUYSEN M, CLAES E, DECRUYENAERE M, DENAYER L. The psychological complexity of predictive testing for late onset neurogenetic

diseases and hereditary cancers: implications for multidisciplinary counselling and for genetic education. *Soc Sci Med* 2000, **51** : 831-841

FEDERATION NW. International Guidelines for Huntington Predictive Testing. *Neurology* 1994, **44** : 1533-1536

FROST S, MYERS LB, NEWMAN SP. Genetic screening for Alzheimer's disease: what factors predict intentions to take a test? *Behav Med* 2001, **27** : 101-109

GOTTWEIS H. Regulating genomics in the 21st century: from logos to pathos? *Trends Biotechnol* 2005, **23** : 118-121

GRODY W. Molecular Genetic Risk screening. *Annu Rev Med* 2003, **54** : 473-470

HALBERT C, KOON K, RAMSEY S, POTTER J. Colon cancer screening practices following genetic testing for Hereditary Non Polyposis Colon Cancer (HNPCC) mutations. *Arch Intern Med* 2004, **164** : 1881-1887

HALLOWELL N. Doing the wright thing: genetic risk and responsibility. *Sociol Health Ill* 1999, **5** : 597-621

HALLOWELL N, FOSTER C, ARDERN-JONES A, EELES R, MURDAY V, WATSON M. Genetic testing for women previously diagnosed with breast/ovarian cancer: examining the impact of BRCA1 and BRCA2 mutation searching. *Genet Test* 2002, **6** : 79-87

HOLTZMAN NA, MURPHY PD, WATSON MS, BARR PA. Predictive genetic testing: from basic research to clinical practice. *Science* 1997, **278** : 602-605

HOPWOOD P. Psychosocial aspects of risk communication and mutation testing in familial breast-ovarian cancer. *Curr Opin Oncol* 2005, **17** : 340-344

HUGGINS M, BLOCH M, WIGGINS S, SUCHOWERSKY O, TREW M, et coll. Predictive testing for Huntington disease in Canada: adverse effects and unexpected results in those receiving a decreased risk. *Am J Med Genet* 1992, **42** : 508-515

HUIART L, EISINGER F, STOPPA-LYONNET D, LASSET C, NOGUÈS C, et coll. Effects of genetic consultation on perception of a family risk of breast/ovarian cancer and determinants of inaccurate perception after the consultation. *J Clin Epidemiol* 2002, **55** : 665-675

HUMAN GENETICS COMMISSION (HGC). Genes direct: ensuring the effective oversight of genetic tests supplied directly to the public. Department of Health, London, 2003 : 78p

JALLINOJA P, HAKONEN A, ARO AR, NIEMELA P, HIETALA M, et coll. Attitudes towards genetic testing: analysis of contradictions. *Soc Sci Med* 1998, **46** : 1367-1374

JALLINOJA P, ARO AR. Does knowledge make a difference? The association between knowledge about genes and attitudes toward gene tests. *J Health Commun* 2000, **5** : 29-39

JULIAN-REYNIER C, EISINGER F, CHABAL F, AURRAN Y, NOGUES C, et coll. Cancer genetic clinics: target population and expectations. *Eur J Cancer* 1996, **32A** : 398-403

JULIAN-REYNIER C, EISINGER F, CHABAL F, AURRAN Y, BIGNON YJ, et coll. Time elapsing from cancer diagnosis and anxiety in women attending cancer genetic clinics. *Oncol Rep* 1998, **5** : 885-888

JULIAN-REYNIER C, EISINGER F, MOATTI JP, SOBOL H. Physicians' attitudes towards mammography and prophylactic surgery for hereditary breast/ovarian cancer risk and subsequently published guidelines. *Eur J Hum Genet* 2000, **8** : 204-208

JULIAN-REYNIER CM, BOUCHARD LJ, EVANS DG, EISINGER FA, FOULKES WD, et coll. Women's attitudes toward preventive strategies for hereditary breast or ovarian carcinoma differ from one country to another: differences among English, French, and Canadian women. *Cancer* 2001, **92** : 959-968

JULIAN-REYNIER C, WELKENHUYSEN M, HAGOEL L, DECRUYENAERE M, HOPWOOD P. Risk communication strategies: state of the art and effectiveness in the context of cancer genetic services. *Eur J Hum Genet* 2003a, **11** : 725-736

JULIAN-REYNIER C, CRISTINI C, STOPPA-LYONNET D, LASSET C, FRICKER J, et coll. Psychological impact of BRCA+/- genetic results: 8 month follow up of the French national cohort of unaffected women. 8th International meeting on Psychosocial aspects of cancer genetics. Barcelona, 2003b

JULIAN-REYNIER C, PIERRET J, EISINGER F. Prédilection génétique au cancer: questions psychologiques et débats de société. John Libbey Eurotext, Paris, 2005

KESSLER S. Psyche and helix : psychological aspects of genetic counseling. Wiley, New York, 2000

KHOURY M, MCCABE L, MCCABE E. Population screening in the age of genomic medicine. *New Eng J Med* 2003, **348** : 50-58

KREUTER MW. Dealing with competing and conflicting risks in cancer communication. *J National Cancer I Monog* 1999, **25** : 27-35

KUEHN BM. Genetic information: how much can patients handle? *Jama* 2005, **294** : 295-296

LEE TH, BRENNAN TA. Direct-to-consumer marketing of high-technology screening tests. *N Engl J Med* 2002, **346** : 529-531

LERMAN C, SCHWARTZ MD, MILLER SM, DALY M, SANDS C, RIMER BK. A randomized trial of breast cancer risk counseling: interacting effects of counseling, educational level, and coping style. *Health Psychol* 1996, **15** : 75-83

LERMAN C, HUGHES C, CROYLE RT, MAIN D, DURHAM C, et coll. Prophylactic surgery decisions and surveillance practices one year following BRCA1/2 testing. *Prev Med* 2000, **31** : 75-80

LODDER L, FRETS PG, TRIJSBURG RW, MEIJERS-HEIJBOER EJ, KLIJN JG, et coll. Psychological impact of receiving a BRCA1/BRCA2 test result. *Am J Med Genet* 2001, **98** : 15-24

LODDER LN, FRETS PG, TRIJSBURG RW, MEIJERS-HEIJBOER EJ, KLIJN JG, et coll. One year follow-up of women opting for presymptomatic testing for BRCA1 and

BRCA2: emotional impact of the test outcome and decisions on risk management (surveillance or prophylactic surgery). *Breast Cancer Res Treat* 2002, **73** : 97-112

MADLENSKY L, MCLAUGHLIN JR, CARROLL JC, GOEL V, FRANK JW. Risks and benefits of population-based genetic testing for Mendelian subsets of common diseases were examined using the example of colorectal cancer risk. *J Clin Epidemiol* 2005, **58** : 934-941

MANCINI J, NOGUES C, ADENIS C, BERTHET P, BONADONA V, et coll. Impact of an information booklet on satisfaction and decision-making about BRCA genetic testing. *Eur J Cancer* 2006, **42** : 871-881. Epub 2006 Mar 23

MARCHECO B, BERTOLI AM, ROJAS I, HEREDERO L. Attitudes and knowledge about presymptomatic genetic testing among individuals at high risk for familial, early-onset Alzheimer's disease. *Genet Test* 2003, **7** : 45-47

MEIJERS-HEIJBOER E, VERHOOG L, BREKELMANS C, SEYNAEVE C, TILANUS-LINTHORST M, et coll. Presymptomatic DNA testing and prophylactic surgery in families with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *The Lancet* 2000, **355** : 2015-2020

MEISER B, HALLIDAY JL. What is the impact of genetic counselling in women at increased risk of developing hereditary breast cancer? A meta-analytic review. *Soc Sci Med* 2002, **54** : 1463-1470

MEISER B, MITCHELL PB, MCGIRR H, VAN HERTEN M, SCHOFIELD PR. Implications of genetic risk information in families with a high density of bipolar disorder: an exploratory study. *Soc Sci Med* 2005, **60** : 109-118

MICHIE S, MARTEAU TM, BOBROW M. Genetic counselling: the psychological impact of meeting patients' expectations. *J Med Genet* 1997, **34** : 237-241

MODELL B, PETROU M, LAYTON M, VARNAVIDES L, SLATER CEA. Audit of prenatal diagnosis for haemoglobin disorders in the united kingdom: the first 20 years. *Brit Med J* 1997, **315** : 779-784

NAROD SA, OFFIT K. Prevention and management of hereditary breast cancer. *J Clin Oncol* 2005, **23** : 1656-1663

NEUMANN P, HAMMITT J, MUELLER C, FILLIT H, HILL J, et coll. Public attitudes about genetic testing for Alzheimer disease. *Health Affairs* 2001, **20** : 252-264

PESHKIN BN, DEMARCO TA, BROGAN BM, LERMAN C, ISAACS C. Brca1/2 testing: complex themes in result interpretation. *J Clin Oncol* 2001, **19** : 2555-2565

PETROU M, BRUGIATELLI M, WARD RHT, MODELL B. Factors affecting the uptake of prenatal diagnosis for sickle cell disease. *J Med Genet* 1992, **29** : 820-823

PHILLIPS KA, GLENDON G, KNIGHT JA. Putting the risk of breast cancer in perspective. *N Engl J Med* 1999, **340** : 141-144

PHILLIPS KA, VEENSTRA DL, RAMSEY SD, VAN BEBBER SL, SAKOWSKI J. Genetic testing and pharmacogenomics: issues for determining the impact to healthcare delivery and costs. *Am J Manag Care* 2004, **10** : 425-432

PILNICK A. There are no rights and wrongs in these situations: Identifying interactional difficulties in genetic counselling. *Sociol Health Ill* 2002, **24** : 66-88

ROBERTS JS, LARUSSE SA, KATZEN H, WHITEHOUSE PJ, BARBER M, et coll. Reasons for seeking genetic susceptibility testing among first-degree relatives of people with Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2003, **17** : 86-93

SCHWARTZ MD, BENKENDORF J, LERMAN C, ISAACS C, RYAN-ROBERTSON A, JOHNSON L. Impact of educational print materials on knowledge, attitudes, and interest in BRCA1/BRCA2: testing among Ashkenazi Jewish women. *Cancer* 2001, **92** : 932-940

SCHWARTZ MD, PESHKIN BN, HUGHES C, MAIN D, ISAACS C, LERMAN C. Impact of BRCA1/BRCA2 mutation testing on psychologic distress in a clinic-based sample. *J Clin Oncol* 2002, **20** : 514-520

SERMON K, VAN STEIRTEGHEM A, LIEBAERS I. Preimplantation genetic diagnosis. *Lancet* 2004, **363** : 1633-1641

SMITH G, EBRAHIM S, LEWIS S, HANSELL AL, PALMER LJ, BURTON PR. Genetic epidemiology and public health: hope, hype and future prospects. *Lancet* 2005, **366** : 1484-1498

STURGIS P, COOPER H, FIFE-SCHAW C. Attitudes to biotechnology: estimating the opinions of a better-informed public. *New Genet Soc* 2005, **24** : 31-56

TAYLOR SD. Predictive genetic test decisions for Huntington's disease: context, appraisal and new moral imperatives. *Soc Sci Med* 2004, **58** : 137-149

VAN DIJK S, OTTEN W, TIMMERMANS M, VAN ASPEREN C, MEIJERS-HEIJBOER EJ, et coll. What's the message? Interpretation of an uninformative BRCA1/2 test result for women at risk of familial breast cancer. *Genet Med* 2005, **7** : 239-245

WANG C, GONZALEZ R, MERAJVER SD. Assessment of genetic testing and related counseling services: current research and future directions. *Soc Sci Med* 2004, **58** : 1427-1442

WATSON M, FOSTER C, EELES R, ECCLES D, ASHLEY S, et coll. Psychosocial impact of breast/ovarian (BRCA1/2) cancer-predictive genetic testing in a UK multi-centre clinical cohort. *Brit J Cancer* 2004, **91** : 1787-1794

WERTZ D, FLETCHER J. Genetics and Ethics in Global perspective. Kluwer Academic Publishers, 2004

WOLOSHIN S, SCHWARTZ LM, WELCH HG. Risk charts: putting cancer in context. *J Natl Cancer Inst* 2002, **94** : 799-804