
Pratique des tests génétiques en médecine

L'irruption de la biologie moléculaire en médecine au début des années 1980 a inauguré l'ère de la médecine moléculaire. En ce qui concerne les maladies génétiques, une pratique biologique entièrement nouvelle est née, la génétique moléculaire médicale. Celle-ci est fondée sur la connaissance des gènes de maladie, et plus généralement du répertoire de l'ensemble des gènes humains et du génome, dont la séquence complète est maintenant connue. Elle a pour objet d'assurer des diagnostics génotypiques fondés sur la caractérisation des anomalies du génome responsables de la pathologie (essentiellement analyse des gènes, et par extension de leurs produits d'expression : ARN messager et *in fine* protéine).

Elle est caractérisée par les éléments suivants :

- elle réclame des compétences théoriques et un savoir-faire très spécialisés, ce qui a conduit en particulier à créer en 2003 une spécialisation génétique au sein du DES de biologie médicale (décret n°2003-76 du 23 janvier 2003 et arrêtés du 4 juillet 2003 et du 13 avril 2006) ;
- elle repose sur des concepts spécifiques (distincts de la biologie classique) et des techniques nouvelles et évolutives ;
- elle réclame une veille permanente en raison des progrès très rapides dans la connaissance du génome humain et de sa pathologie ;
- elle implique une participation active des praticiens aux recherches dans ce domaine, car elle se situe à la charnière entre les découvertes de la recherche fondamentale et leur application au diagnostic (activité de transfert) ;
- elle intègre la participation du médecin de famille, du spécialiste, du généticien clinique ;
- elle confère à ses acteurs une responsabilité sans précédent en biologie clinique, puisqu'elle débouche sur un diagnostic définitif⁶¹ d'une maladie déclarée (diagnostic positif) ou à venir (diagnostic prédictif). Elle éclaire le clinicien sur la cause de la maladie, et parfois sur son pronostic. Cette activité est donc bien différente de l'activité semi-industrielle du plateau technique traditionnel ;
- elle est assortie d'implications éthiques majeures.

61. L'originalité du diagnostic génotypique est de constituer une étape ultime de la démarche diagnostique, qui ne peut en principe être remise en cause par aucun autre élément biologique ou clinique.

L'impact médical des progrès accomplis au cours des 30 dernières années dans la compréhension du déterminisme génétique des maladies est considérable et déborde le strict cadre des maladies déjà réputées génétiques en raison de leur caractère héréditaire évident. En plus du cancer qui est une pathologie à la fois héréditaire et somatique de l'ADN, un grand nombre de syndromes, non considérés jusqu'ici comme du ressort de la pathologie génétique en raison de leur caractère sporadique, apparaissent à présent comme dus à une pathologie monogénique (nombreuses formes de cécités, de surdités, de maladies neuro-dégénératives, de cardiomyopathies « idiopathiques », de cancers...).

Sur un plan cognitif, l'accès aux gènes aura aussi ouvert la voie de la compréhension des grandes énigmes biologiques (origine de la vie, évolution, spéciation, embryogenèse, morphogenèse, différenciation, organisation du système nerveux...), avec une application immédiate à la médecine (par exemple la découverte des nombreux gènes intervenant dans le développement de l'embryon des mammifères et de leurs équivalents chez l'homme va rendre intelligible la pathologie embryo-foetale).

Trois grandes leçons se dégagent en matière de pathologie moléculaire humaine :

- l'hétérogénéité génétique : une même maladie, qui jusqu'alors apparaissait comme univoque aux yeux des cliniciens, peut être en fait due à l'atteinte alternative de plusieurs gènes (exemples : les rétinites pigmentaires, les myocardopathies hypertrophiques, les myopathies des ceintures). Autrement dit « une maladie-plusieurs gènes » ;
- l'hétérogénéité allélique : des mutations différentes dans un même gène peuvent induire des maladies différentes (exemples : le gène du récepteur aux androgènes dont certaines lésions donnent une insensibilité aux androgènes, et d'autres lésions une maladie neurologique ; le gène *CFTR* dont la plupart des lésions entraînent une mucoviscidose classique et certaines une stérilité masculine isolée). Autrement dit « un gène-plusieurs maladies » ;
- la spécificité de la pathologie de chaque gène : certains gènes sont le siège de mutations de type délétion, d'autres sont plutôt le siège de mutations ponctuelles ; certains présentent des anomalies peu ou pas diversifiées (exemple : la drépanocytose), d'autres au contraire sont remarquables par la variété et la dispersion des mutations tout au long du gène (exemple : le gène *BRCA1* impliqué dans la prédisposition génétique au cancer du sein et/ou de l'ovaire).

Ces particularités ont deux conséquences :

- elles bouleversent la nosologie anatomo-clinique traditionnelle ;
- elles compliquent singulièrement le diagnostic moléculaire, puisqu'elles réclament une stratégie d'analyse génotypique propre à chaque gène et à chaque maladie.

Les problèmes posés en France par la génétique moléculaire médicale, avec un recul d'environ 20 ans, concernent son organisation au plan national, (meilleure visibilité des réseaux existants, articulation avec les différentes activités médicales, place dans le cadre de la génétique médicale, organisation des contrôles de qualité, reconnaissance de centres de référence) ; son développement rapide compte tenu des progrès spectaculaires de la génomique, tant sur le plan cognitif que méthodologique ; son financement (NABM : nomenclature des actes de biologie moléculaire, totalement inadaptée, problèmes de prise en charge, inadéquation au mode de financement de la santé, facturation des actes). C'est une « affaire de santé publique ».

Organisation de la génétique moléculaire en France

La génétique moléculaire s'est mise en place en France très progressivement à partir de 1985 pour satisfaire des besoins nouveaux, nés des premiers résultats obtenus dans la caractérisation des gènes de maladies et de leur pathologie. Cette mise en place initiale s'est exclusivement effectuée grâce à des initiatives individuelles de certains biologistes impliqués dans ces progrès, souvent soutenus par des associations de malades. Devant l'indifférence et l'absence totale d'investissement des pouvoirs publics, malgré des enjeux majeurs, les praticiens de génétique moléculaire se sont regroupés et ont créé en 1996 une association : l'ANPGM (Association nationale des praticiens de génétique moléculaire) considérant à cette époque que le moment était venu de dresser un bilan, d'exposer les difficultés rencontrées et prévisibles, et de proposer des remèdes. L'ANPGM a ainsi rédigé, en 1998, un livre blanc qui s'adressait essentiellement aux pouvoirs publics, aux acteurs de la santé publique, et, par delà, aux malades concernés. Il est resté sans écho jusqu'en 2001 où, sous la pression des associations de malades, les pouvoirs publics se sont enfin intéressés au problème et ont permis la concrétisation des grandes lignes du livre blanc pour conduire à une organisation en réseaux qui sera décrite plus loin. Ces réseaux ont obtenu des financements pérennes à la suite d'appels d'offres successifs de la Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins (Dhos). La conséquence est que seuls les laboratoires des hôpitaux publics ont reçu une aide pour réaliser l'activité de génétique moléculaire. Dans la pratique, les laboratoires privés sont complètement exclus, puisqu'ils n'ont pas reçu de financements spécifiques et que les actes correspondants ne sont pas inscrits à la NABM.

À l'heure actuelle, la pratique de la génétique médicale est encadrée par des textes officiels : Loi de Bioéthique (juillet 1994). Cette loi a été révisée en août 2004, certains décrets d'application sont encore attendus, notamment celui fixant les conditions de prescription et de réalisation de l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne ou son identification par empreintes génétiques à des fins médicales.

Il n'y a pas de définition unique des tests génétiques. Nous nous limiterons ici à celle qui devrait être retenue pour le décret évoqué dans le paragraphe précédent. À savoir : « L'examen des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales s'entend de celui de ses caractéristiques génétiques héritées ou acquises à un stade précoce du développement prénatal. Cet examen a pour objet :

- soit de poser, de confirmer ou d'infirmer le diagnostic d'une maladie à caractère génétique chez une personne ;
- soit de rechercher les caractéristiques d'un ou plusieurs gènes susceptibles d'entraîner le développement d'une maladie chez une personne ou les membres de sa famille potentiellement concernés ;
- soit de contribuer à la prise en charge médicale d'une personne.

L'examen des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales comprend des analyses de biologie médicale qui ne peuvent être réalisées que par des laboratoires autorisés et par des praticiens ayant la responsabilité de ces analyses en application des articles L. 2131-1 à L. 2131-5 et R. 2131-1 à R. 2131-9 du Code de la santé publique.

On distingue :

- les analyses de cytogénétique, y compris les analyses de cytogénétique moléculaire ;
- les analyses de génétique moléculaire ;
- les autres analyses de biologie médicale qui sont prescrites dans l'intention d'obtenir des informations équivalentes dans la détermination des caractéristiques génétiques d'une personne à celles obtenues par les analyses mentionnées ci-dessus.

Il existe plus de 5 000 maladies génétiques, dont la majorité ne touche que quelques individus. L'organisation de la prise en charge de telles pathologies, compte tenu de leur faible fréquence, ne peut être pensée qu'à l'échelon de la nation, voire même de l'Europe, suivant le principe de subsidiarité, et non à l'échelon régional qui est celui sur lequel est fondée en France l'organisation du système sanitaire. Néanmoins, il importe d'être vigilant quant à l'évolution des systèmes de santé à l'échelle de l'Union européenne (cf. rapport d'Information du Sénat fait au nom de la délégation pour l'Union européenne sur « l'Union européenne et les services de santé – séance du 30 janvier 2007 »).

Compte tenu de l'hétérogénéité des actes réalisés par les laboratoires de génétique moléculaire médicale, un cadre unique ne peut être adopté. Deux grands types d'activités, correspondant à des schémas organisationnels différents, ont été définis.

Les actes techniquement simples et non susceptibles d'évoluer significativement à court ou moyen terme et pour lesquels il existe des trousseaux qui satisfont à la Directive Européenne 98/79/CE. Il s'agit par exemple de la recherche de la mutation p.C282Y du gène *HFE* responsable de l'hémochromatose

génétique ou de la recherche des mutations fréquentes du gène *CFTR* responsable de la mucoviscidose. Ces actes simples devraient pouvoir entrer dans le cadre de l'activité classique des laboratoires et être inscrits à la NABM.

Les actes techniquement complexes et dont les stratégies sont évolutives. Le développement de ce type d'activité a résulté d'initiatives purement individuelles, les motivations étant en général historiques ou politiques (stratégie de développement et de rayonnement du laboratoire). Les moyens nécessaires ont été obtenus de manières très diverses : sollicitation d'associations caritatives, dérivation de moyens propres du laboratoire (moyens hospitaliers, universitaires, Inserm, CNRS...), contrats de toutes sortes... Dans un premier temps, on a pu constater une inadaptation totale de l'offre aux besoins, et s'est mis en place un système particulièrement hétéroclite et fragile car dépendant de sources de moyens aléatoires.

En 1998, l'ANPGM a proposé au ministère de la Santé une organisation fondée sur une structure en réseaux par pathologie. Chaque réseau est dévolu soit à une pathologie, si le nombre des sujets atteints ou des arguments médicaux le justifient, soit à un groupe de pathologies posant des problèmes médicaux et techniques proches. Chacun de ces réseaux est animé par un ou des laboratoires de référence.

Les missions de ces laboratoires de référence sont :

- d'animer un réseau dévolu à une pathologie ou un groupe de maladies ;
- de rédiger, en concertation avec tous les laboratoires appartenant au réseau, un document définissant les besoins à l'échelon national (ou européen) en termes qualitatifs (choix des stratégies d'analyses) et quantitatifs ; de proposer une répartition de l'activité entre les différents laboratoires en justifiant les choix ; la définition et la justification des moyens demandés pour l'année à venir ; la justification de l'utilisation des moyens obtenus l'année précédente. Ce document, régulièrement remis à jour, sera la base contractuelle des relations avec la tutelle ;
- d'assurer une veille technologique constante en transmettant l'information à l'ensemble des laboratoires du réseau ;
- d'assurer la réalisation des analyses les plus complexes non effectuées par les autres laboratoires du réseau ;
- d'assurer la fourniture d'éléments utiles aux autres laboratoires du réseau comme les sondes, les protocoles, les ADN contrôles...
- d'organiser au moins une fois par an une réunion avec tous les laboratoires membres du réseau destiné à faire le point à la fois au plan scientifique et logistique ;
- d'être l'interlocuteur de la tutelle pour tout ce qui concerne la ou les pathologies dont le réseau a la charge ;
- d'assurer un rôle de formation.

La désignation des centres de référence est effectuée par la tutelle sur avis d'une commission indépendante où siègent des experts étrangers.

Les principaux critères de sélection des centres de référence par la tutelle sont :

- posséder une compétence reconnue dans le domaine médical considéré (notoriété scientifique attestée par satisfaction aux critères classiques en ce domaine : publications, désignation comme expert dans les instances internationales...);
- avoir une activité importante dans le domaine considéré, avec un recrutement national, voire international ;
- être adossé à une structure de recherche labélisée (Inserm, CNRS, Université) ;
- s'engager à assurer la totalité des missions d'un centre de référence.

Financement

L'inscription à la nomenclature des actes de biologie médicale ne doit concerner que les actes techniquement simples, non susceptibles d'évoluer significativement à court ou moyen terme et pour lesquels il existe des trousseaux qui répondent de manière satisfaisante à la Directive Européenne 98/79/CE relative aux dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*. Les actes techniquement complexes et dont les stratégies sont évolutives sont réalisés au sein de laboratoires publics organisés en réseau à l'échelle du territoire et soutenus par la Dhos.

Actes techniquement simples et non susceptibles d'évoluer significativement à court ou moyen terme

Seuls les actes de génétique moléculaire constitutionnelle réalisés en vue d'un diagnostic prénatal sont actuellement inscrits à la nomenclature des actes de biologie médicale (chapitre 17, sous-chapitre 17-02 – actes de biologie moléculaire en vue du diagnostic des maladies génétiques – arrêté du 11 mars 1996). Ce sous-chapitre a plus de dix ans et mériterait d'être réactualisé.

Des propositions de modification avaient été présentées dans le cadre des travaux de la Commission consultative nationale en matière d'examen des caractéristiques génétiques à des fins médicales (cf. rapport d'activité 2000-2003, page 52). Il s'agissait en particulier de supprimer ce sous-chapitre et de le remplacer par un chapitre 18 intitulé : « Diagnostic biologique des maladies héréditaires ».

Par ailleurs, deux rapports présentés en 2003 par le Pr. Marc Delpech ont été votés par la Commission de nomenclature des actes de biologie médicale (Présidente Pr. Christiane Bébéar) :

- rapport sur l'inscription à la nomenclature des actes de biologie médicale du diagnostic génétique de la mucoviscidose par analyse du gène *CFTR* (Experts Dr. Emmanuelle Girodon-Boulandet et Pr. Michel Vidaud) ;

- rapport sur l'inscription à la nomenclature des actes de biologie médicale du diagnostic génétique de l'hémochromatose génétique utilisant les techniques de génétique moléculaire (Experts Pr. Véronique David et Pr. Michel Vidaud).

Ces propositions de modification de la NABM n'ont pas été suivies.

Récemment, le directeur de l'Union nationale des caisses d'Assurance Maladie (UNCAM) a décidé d'inscrire à la nomenclature des actes de biologie médicale, la recherche de la mutation p.C282Y du gène *HFE1* de l'hémochromatose, suite à l'avis favorable donné pour l'inscription de cet acte par la Haute autorité de santé, en avril 2006.

La Commission de hiérarchisation des actes de biologie médicale (Présidente Pr. Christiane Bébéar) a été saisie et a donné un avis favorable à cette inscription le 11 janvier 2007. Cet acte est maintenant inscrit dans un nouveau chapitre 18 créé : « Diagnostic biologique des maladies héréditaires ». En effet, par la décision du 24 janvier 2007 relative à la liste des actes et prestations prise en charge par l'Assurance maladie, le chapitre 18 « Diagnostic biologique des maladies héréditaires » fixe les indications, dans le cadre individuel et familial, de la recherche de la mutation C282Y du gène *HFE1* de l'hémochromatose.

Il est à noter que les actes de cytogénétique constitutionnelle (prénatal et post-natal) et les actes de cytogénétique moléculaire constitutionnelle sont inscrits à la nomenclature des actes de biologie médicale (chapitre 2, actes de cytogénétique, arrêté du 25 novembre 2004).

Actes techniquement complexes et dont les stratégies sont évolutives

Il est impossible pour de tels actes de déterminer une évaluation par cotation en lettre clé. En effet, le coût est variable selon les stratégies d'exploration nécessaires à développer dans les familles sans que cela puisse être prévu a priori et le nombre des examens est tellement faible qu'il est impossible de déterminer un coût forfaitaire (qui est le principe de la NABM). De plus, les techniques sont constamment évolutives. Cette impossibilité d'évaluer a priori le coût des examens et le caractère national et non régional de l'activité a conduit la Dhos à mettre en place un financement sous forme d'appels d'offres.

Des réseaux se sont progressivement mis en place à la suite des cinq appels d'offres successifs de la Dhos. Chaque année le réseau réunit tous ses membres pour faire le point, évoquer les problèmes techniques rencontrés pendant l'année et discuter les évolutions technologiques... La deuxième partie de la réunion est consacrée à la finalisation du rapport annuel du réseau qui fait un état des lieux des activités et des problèmes rencontrés. Ce rapport, adressé au Ministère, doit apporter la justification des financements attribués. Des éléments du rapport d'activité du réseau « mucoviscidose » sont présentés en annexe 2.

Tous les CHU ont obtenu des financements. Les sommes attribuées sont pérennes et ajoutées à la base budgétaire. Sans ces financements, la prise en charge des maladies rares serait restée symbolique et particulièrement inégalitaire. Les financements ont donc eu un effet bénéfique majeur. Mais de nombreux problèmes subsistent quant à l'utilisation de ces financements : le plus souvent la première année n'a jamais été créditée au budget des laboratoires ; certains CHU se sont vus refuser des recrutements, d'autres ne pouvaient utiliser une partie des crédits pour abonder des amortissements... Les mesures incitatives du ministère de la Santé n'ont pratiquement jamais fait l'objet d'un accompagnement de la part des hôpitaux.

Induits par les textes réglementaires eux-mêmes, des problèmes importants restent posés. Par exemple, dans un domaine où la technologie est en évolution continue, la qualité des équipements doit être en permanence adaptée. L'activité entre complètement dans le cadre de l'enveloppe Migac (Mission d'intérêt général et d'aide à la contractualisation). Comme tout examen biologique, il doit être facturé aux hôpitaux demandeurs. Nombre d'entre eux soit interdisent aux médecins l'envoi des examens au prétexte de leur coût trop élevé, soit refusent de les régler au prétexte qu'ils considèrent qu'ils ont déjà été pris en charge par le financement des réseaux attribués par la Dhos. La situation la plus catastrophique est celle où le patient a fait appel à un laboratoire privé pour se faire prélever et acheminer le prélèvement. Dans un tel cas, une facture d'un montant élevé est adressée par l'hôpital au laboratoire qui a effectué le prélèvement et celui-ci transmet la facture au patient. Il en résulte parfois, à tort, des situations de détresse inacceptables.

Pr. Michel Goossens
Président ANPGM

Pr. Marc Delpech
Vice-Président ANPGM

Pr. Michel Vidaud
Trésorier ANPGM

ANPGM : Association nationale des praticiens de génétique moléculaire