

Tests génétiques dans l'évaluation du risque médical par les assureurs vie

Dr Urs Widmer

Senior Medical Officer, Swiss Re

Résumé

La révision prévue de la loi fédérale sur l'analyse génétique humaine donne l'occasion à l'auteur de traiter de la mise en pratique actuelle de la loi en ce qui concerne les autorisations et interdictions d'utiliser les résultats d'analyses génétiques dans l'évaluation du risque médical dans le cadre de l'assurance vie. Il discute ensuite de l'importance des analyses génomiques dans l'évaluation du risque à notre époque où la médecine personnalisée a déjà commencé à se développer, puis il met en question l'interdiction d'utiliser les résultats d'analyses génétiques déjà effectuées lorsqu'il s'agit d'assurances sur la vie jusqu'à 400 000 francs en cas de décès ou jusqu'à 40 000 francs de rente annuelle en cas d'invalidité, car elle limite l'application du principe de la symétrie d'information entre les postulants et la communauté des assurés. La médecine dite personnalisée basée sur le génome individuel entraînera éventuellement dans d'autres domaines de la santé une redéfinition de la répartition des tâches entre solidarité communautaire et responsabilité individuelle.

Cinq ans seulement après son entrée en vigueur, le Conseil fédéral a été chargé de la révision de la loi fédérale sur l'analyse génétique humaine (LAGH, 1^{er} avril 2007). La motion invoque pour raison le développement rapide des tests génétiques humains, les coûts toujours plus bas de telles analyses et la protection de la population dans un domaine sensible menacé par un marché Internet croissant et incontrôlé. Aujourd'hui, il est facile de se faire un frottis de la joue et de l'envoyer à l'étranger pour une analyse génétique, par ex. via **www.23andMe.com**. Ces examens peuvent concerner des pathologies présentes ou potentielles ou apporter des réponses aux questions d'hérédité ou de généalogie. Les tests génétiques prédictifs avec évaluation quantitative des risques individuels de maladie posent des problèmes épineux au niveau de la bioéthique. La personne concernée devrait se faire conseiller par un spécialiste pour mieux pouvoir estimer les résultats et aussi les limites de ces tests. Le conseil devrait si possible traiter de mesures appropriées de prévention, des questions touchant au planning familial et contribuer à une meilleure gestion personnelle du nouveau savoir géné-

tique. Internet, la protection de la personnalité, un conseil adéquat sur la génétique humaine ainsi que les coûts et les stratégies d'information pour la population sont au centre de la révision de la loi. Pour les assureurs vie, c'est l'occasion de tirer un bilan sur la mise en pratique actuelle de la LAHG dans le cadre de l'assurance privée et sur la place prise par les analyses génétiques humaines dans l'évaluation du risque en rapport avec la médecine personnalisée qui est de plus en plus d'actualité. Dans la médecine moléculaire, les décisions en matière de prévention et de traitement se basent d'ores et déjà sur la connaissance du génome, comme on peut l'observer en oncologie et en pharmacogénétique.

1. Tests génétiques: la loi fédérale sur l'analyse génétique humaine (LAGH 2007)

À la différence des assurances sociales où en raison du subventionnement croisé entre les personnes à bas risque et à haut risque les personnes assurées ne sont pas soumises à un examen médical, l'assurance vie privée s'appuie sur un tel examen, car elle calcule ses primes en fonction du risque. Comme l'assu-

rance privée n'est pas obligatoire, l'assureur pour le calcul de la prime doit connaître le risque et pouvoir l'évaluer.

La LAHG distingue plusieurs catégories de tests génétiques et leur utilisation par les assureurs vie :

- 1) Les tests génétiques diagnostiques sont autorisés et il est permis de s'informer de leurs résultats.
- 2) L'accès aux résultats d'une analyse génétique présymptomatique déjà effectuée n'est possible qu'au-delà d'une certaine somme d'assurance (en cas de décès, supérieure à 400 000 francs; en cas d'invalidité, supérieure à 40 000 francs de rente annuelle) et en respectant un protocole défini.
- 3) L'utilisation d'analyses génétiques prénatales n'est en principe pas autorisée.

Le diagnostic d'une maladie héréditaire ou d'une prédisposition établi sur la base de symptômes ou l'anamnèse familiale n'est pas une analyse génétique au sens de la loi. Un même test génétique peut en général être utilisé et considéré comme test présymptomatique ou dia-

gnostique : cela dépend précisément du moment où il a été effectué. La loi autorise l'accès aux résultats de tests génétiques diagnostiques qui ont donc été effectués en vue de découvrir la cause d'une maladie déjà présente. L'accès fort limité aux résultats pour les assureurs ne concerne que l'analyse génétique présymptomatique en raison de son caractère très sensible du point de vue de la protection de la personnalité.

L'établissement d'une analyse génétique est le plus souvent due à la crainte qu'un proposant soit un jour affecté d'une maladie héréditaire présente dans la parenté au premier degré.

1.1. Distinction entre l'interdiction d'exiger une analyse et l'interdiction d'exiger ou d'utiliser les résultats d'une analyse déjà effectuée

« Une institution d'assurance ne peut exiger préalablement à l'établissement d'un rapport d'assurance une analyse génétique présymptomatique ou une analyse génétique prénatale. » (LAHG, art. 26, Interdiction d'exiger une analyse). Les sociétés d'assurance n'ont jamais eu l'intention de pratiquer un dépistage à l'aide de tests génétiques

présymptomatiques en vue d'une meilleure sélection des risques. Aucune des parties impliquée n'a effectivement critiqué ces dispositions légales lors de la procédure de consultation, car le consensus est unanime : les assureurs ne sauraient exiger de tests génétiques présymptomatiques (tels que le test pour la chorée de Huntington par exemple).

« Une institution d'assurance ne peut exiger du preneur d'assurance les résultats d'une analyse génétique présymptomatique, d'une analyse génétique prénatale ou d'une analyse visant à établir un planning familial qui ont déjà été effectuées, ni utiliser les résultats de telles analyses, lorsqu'il s'agit :

a-c ...

d. des assurances sur la vie portant sur une somme d'assurance de 400 000 francs au plus;

e. des assurances-invalidité facultatives allouant une rente annuelle de 40 000 francs au plus.»

(LAHG, art. 27, Interdiction d'exiger ou d'utiliser les résultats d'une analyse déjà effectuée)

Excepté les cas prévus par l'article 27, let. d et e (somme d'assurance vie supé-

rieure à 400 000 francs ou rente invalidité annuelle supérieure à 40 000 francs), il n'est donc pas autorisé dans l'assurance de personnes de s'informer des résultats d'analyses génétiques déjà effectuées, mais cette interdiction ne concerne ni les tests génétiques *diagnostiques*, ni l'anamnèse familiale. Notons également la disposition interdisant l'utilisation des résultats de tests génétiques présymptomatiques effectués par erreur ou sur demande du patient. Le législateur voulait éviter que le proposant puisse essayer d'obtenir une prime plus avantageuse au moyen d'un test génétique négatif. La maladie polykystique rénale autosomale dominante (ADPKD) peut servir de cas de figure : le père d'une jeune personne désirant s'assurer a subi une transplantation rénale à l'âge de 50 ans en raison d'une maladie polykystique des reins. Le risque pour l'enfant d'être affecté par cette maladie à la naissance est de 50 %, mais il diminue chaque année jusqu'à l'âge de 30 ans environ pour devenir pratiquement nul : aucun kyste rénal n'est alors décelé au moyen d'un examen moderne d'imagerie médicale. Un test génétique ADPKD négatif effectué à la naissance, voire avant la naissance déjà,

permet en revanche d'exclure avec certitude la présence de cette maladie et donc l'apparition de symptômes chez une personne à risque.

Selon le type d'assurance et sa durée, l'assureur n'accepte la proposition d'une telle personne à risque qu'avec une surprime ou avec réserves, ou même la refusera. Mais si le proposant est en mesure de présenter un test prouvant qu'il n'est pas porteur de la mutation pouvant engendrer la maladie, il n'y aurait plus de raison de ne pas accepter sa proposition aux conditions normales. Mais selon l'article 27, al. 1 de la LAHG, l'assureur ne peut pas prendre en compte un résultat négatif d'un test génétique présymptomatique. Dans un tel cas ou dans des cas similaires, une telle disposition légale est irréaliste et guère applicable. Dans un précédent bulletin Infoméd, Karl Groner a déjà décrit le scénario suivant pour contourner cette restriction dans le cas de l'assurance vie et de l'assurance-invalidité [1]. Le proposant fait d'abord la demande d'une assurance de plus de 400 000 francs en cas de décès ou de plus de 40 000 francs en cas d'invalidité. Il présente ensuite le test présymptomatique négatif dont l'utilisation

par l'assureur est dans ce cas prévue par la loi. La proposition est acceptée aux conditions normales. Le proposant demande enfin une réduction des prestations assurées au montant souhaité qui n'aurait pas permis l'utilisation des résultats à son avantage.

Le caractère paradoxal de la situation est encore plus frappant pour un test génétique prédictif d'une maladie. Un proposant désirant s'assurer au-dessus des limites de 400 000 francs ou de 40 000 francs présente le résultat défavorable d'une analyse génétique. L'assureur accepte la proposition mais avec une surprime conforme au risque. Le proposant demande alors une réduction des prestations au-dessous de ces limites avec pour effet que l'assureur en vertu de l'art. 27 n'est plus autorisé à prendre en compte le résultat défavorable du test présenté avec la première proposition et doit accepter la nouvelle proposition aux conditions normales tout en sachant qu'elles ne sont pas remplies. Ces exemples montrent bien pourquoi les assurances privées devraient pouvoir évaluer le risque en utilisant les résultats d'analyses génétiques présymptomatiques dont il a la connais-

sance indépendamment du montant de la somme d'assurance.

Pour un bon fonctionnement de l'assurance privée, l'antisélection devrait être évitée et la symétrie d'information entre le proposant et l'assureur devrait être garantie autant que possible. C'est le seul moyen d'empêcher que des personnes à haut risque profitent d'une protection d'assurance à des conditions trop avantageuses par rapport au risque qu'elles représentent pour la communauté des assurés, et donc à la charge de celle-ci. L'anamnèse familiale a gagné en importance depuis l'entrée en vigueur de la LAHG. L'ASA propose la formulation suivante pour le Rapport de l'examen médical : *« Est-ce que chez vos parents, frères et sœurs, grands-parents, des troubles neurologiques, maladies cardiaques, attaques cérébrales, diabète sucrés, cancers ou maladies héréditaires sont apparus avant l'âge de 55 ans ? Si oui : Quelles maladies ? Chez combien de personnes ? »*

La protection des données ne permet de s'informer de quelles personnes il s'agit. L'anamnèse familiale n'entre pas dans la définition des analyses géné-

tiques présymptomatiques définie par la LAHG. Elle permet tout en respectant l'interdiction d'exiger ou d'utiliser les résultats d'une analyse déjà effectuée de reconnaître les proposants avec antécédents familiaux à risque et d'empêcher une antisélection excessive.

La LAHG dans sa version de 2007 limite l'application du principe de la symétrie d'information entre le proposant et la communauté des assurés. Comme les résultats d'un test génétique présymptomatique doivent être déclarés pour une somme d'assurance élevée, il est possible pour une personne se sachant soumise à un risque accru de s'assurer exactement contre ce risque et ses conséquences.

2. Rôle des tests génétiques à l'ère de la médecine personnalisée

2.1. La révolution génétique et ses conséquences

« *We wish to suggest a structure for the salt of deoxyribose nucleic acid (DNA). This structure has novel features which are of considerable biological interest* » : c'est par ces mots sobres que Watson et Crick annonçaient en 1953 la décou-

verte de la structure du support matériel de l'hérédité dans la revue *Nature*. En 2001, Bill Clinton et Tony Blair faisaient part dans des vidéoconférences de presse simultanées le quasi-achèvement de la première carte du génome humain. Étape cruciale du développement de la génétique humaine, le gigantesque projet international de séquençage du génome humain s'est formellement achevé en 2003 et aurait coûté 30 milliards de dollars sur une période de plus de 10 ans. Cette carte génomique humaine était une séquence consensus provenant de l'ADN de différents individus. Elle faisait suite à la publication de séquences de l'ensemble du génome de certaines personnalités, également baptisées « narcissome » par plaisanterie, en particulier de Craig Venter, James D. Watson, Stephen Quake et Gordon Moore. Dans le cadre du *Personal Genome Projects* (PGP# 1...1000), sous la houlette du généticien de Harvard George Church (PGP Proband #1), l'ensemble du génome de volontaires a été publié en libre accès et exploité sur internet conjointement avec toutes les données médicales recueillies. Il faut savoir que la production de ces quantités de données exponentiellement crois-

santes du génome complet d'individus n'a été rendue possible que grâce à des progrès technologiques dans le séquençage des acides nucléiques. Avec la mise au point récente d'un modèle de bureau (desktop) d'un appareil de séquençage de l'ADN (PGM pour *Personal Genome Machine*, de l'entreprise Ion Torrent), Jonathan Rothberg a inauguré une nouvelle étape de la révolution génétique [2]. Motivé par la présence à la naissance chez son fils Noah d'une forme modérée manifeste de sclérose tubéreuse de Bourneville, il a eu l'idée innovante de combiner « pour la prochaine génération de séquenceurs » la chimie des polymérases, les nanotechnologies et une puce de silicone. Délaissant l'enregistrement conventionnel des signaux colorés associés aux bases G,A,T,C à l'aide d'une caméra, il s'est servi comme signal de la libération des ions H⁺ (mesurés à l'aide d'un pH-mètre) survenant lors de l'incorporation spécifique des nucléotides. Grâce au séquençage parallèle massif dans des nanovolumes, cette machine à 50 000 \$ peut effectuer un cycle complet en deux heures. Un génome personnel ou un exome peuvent être obtenus aujourd'hui de manière rapide.

2.2. Tests génétiques diagnostiques et prédictifs à l'ère de la médecine personnalisée

Sur la base de tests génétiques, la médecine personnalisée propose aux patients une prévention et des traitements ciblés. Ce saut quantique dans le domaine de la santé est le résultat logique du développement continu du diagnostic génétique et de la médecine moléculaire. Les exemples de l'oncologie personnalisée (traitement ciblé de mélanomes dont le typage génétique a été effectué, de carcinomes pulmonaires non à petites cellules), de la pharmacogénétique (activation gène-dépendante du clopidogrel), mais aussi de la médecine cardiovasculaire personnalisée (mutation *NT5E* et calcifications artérielles {3}) ont récemment fait l'objet d'une synthèse sur la médecine personnalisée dans la revue *Cell*.

Pour illustrer les tests génétiques dans leur indication diagnostique versus prédictive, nous citerons deux études de cas qui ont été également publiées dans la presse non spécialisée. Pour leurs recherches et leur description claire et nuancée, leurs auteurs – des journalistes du *Milwaukee Journal Sentinel* et

du *New York Times* respectivement - ont été récompensés par le prix Pulitzer en 2011 et en 2008 dans la catégorie « *Explanatory reporting* ».

L'exemple d'un examen génétique employé à des fins diagnostiques est l'histoire d'un enfant de 4 ans, Nickolas Volker, qui souffrait depuis l'âge de 15 mois d'une maladie inflammatoire grave de l'intestin (ressemblant à une maladie de Crohn). Après une évolution non contrôlée pendant quelques années et plusieurs opérations des intestins, les médecins se décident à séquencer l'exome de Nicolas. On finit alors par identifier la mutation responsable de la pathologie, qui touchait un inhibiteur de l'apoptose (mort cellulaire programmée) hérité de la mère et situé sur le chromosome X. La diminution de l'inhibition de l'apoptose expliquait l'inflammation intestinale et prédisait par ailleurs un risque élevé de syndrome hémophagocytaire fatal. Sur la base de l'analyse de l'exome, le patient reçut finalement une greffe de moelle osseuse allogénique et son état s'améliora nettement.

L'exemple d'une utilisation d'un test génétique prédictif pour l'analyse de risque

a été décrit, avec l'ensemble des questions et dilemmes éthiques que cela soulève, dans le *New York Times* par Amy Harmon qui s'est vue pour cela décerner le prix Pulitzer 2008 [6]. Ses articles relatent et discutent l'anamnèse personnelle et l'histoire familiale d'une femme médecin, Deborah Lindner, qui, en raison d'une mutation BRCA1, décide, à l'âge de 33 ans, de subir une ablation prophylactique des deux seins. Les femmes ayant dans leur famille des cas de carcinome mammaire ou ovarien dû à une mutation BRCA1 (*breast cancer gene 1*) ou BRCA2 peuvent, grâce à une IRM mammaire annuelle, bénéficier d'une détection précoce du cancer du sein en fonction du risque; elles se trouvent alors placées devant une décision personnelle difficile, à savoir prévenir la survenue du cancer héréditaire en subissant d'abord une mastectomie bilatérale et ultérieurement une ovariectomie bilatérale. L'arbre généalogique de la famille du Dr Lindner publié dans le *New York Times* montre clairement que les membres de la famille qui, compte tenu de la transmission autosomique dominante, ont un risque de 50% d'avoir hérité la mutation BRCA1 et un risque élevé de cancer, ne se sont pas

tous décidés pour un test génétique, des contrôles par IRM mammaire et une ablation prophylactique des deux seins et des deux ovaires[7]. Il manque notamment à cet arbre généalogique le nom et la photo du frère (qui ne s'est pas fait tester pour le gène) d'une cousine (qui ne s'est pas non plus fait tester), ayant souhaité rester anonyme en raison du « danger de discrimination basé sur son risque génétique ».

Dans ce contexte, il est incontesté qu'un assureur ne doit pas être autorisé à exiger des proposant (les futurs preneurs d'assurance) la réalisation d'un examen génétique présymptomatique. Les proposant avec un risque familial de cancer seront assurés sur la base des statistiques existantes s'ils peuvent apporter la preuve qu'ils bénéficient d'une prévention appropriée au risque, ou après une mastectomie (BRCA1, BRCA2) ou une colectomie (FAP) prophylactiques.

Il existe malheureusement un groupe d'affections héréditaires graves pour lesquelles le risque de tomber malade peut être prédit par un test génétique prédictif, mais pour lesquelles on ne dis-

pose actuellement pas de mesures préventives ou de traitement curatif. Font notamment partie de ce groupe la chorée de Huntington, certaines myodystrophies ou encore la maladie d'Alzheimer. Il faut espérer que les progrès de la médecine permettront de mettre au point des mesures efficaces de prévention et de traitement de ce type d'affections. Le recours à des tests génétiques présymptomatiques n'est pas considéré comme acceptable lorsqu'il n'existe pas de méthode efficace de prévention ou de traitement de la maladie. C'est ainsi que le dépistage légalement obligatoire chez les nouveau-nés (« test de Guthrie ») au moyen d'une analyse par spectrométrie de masse en tandem permet de tester un grand nombre de métabolites pathologiques; cependant, seules sont communiquées aux pédiatres traitants et aux parents les maladies prédites pour lesquelles on dispose d'un moyen de prévention ou d'un traitement.

Le diagnostic non invasif des anomalies chromosomiques fœtales permet actuellement de réaliser des progrès dans le diagnostic prénatal non invasif grâce à la détection de l'ADN fœtal dans le

plasma maternel, mais en principe il a déjà été montré qu'il est possible d'analyser intégralement le génome fœtal au moyen d'une prise de sang non invasive chez la mère. Dans ce contexte, il importe de repenser et d'harmoniser les dispositions légales concernant le diagnostic préimplantatoire, l'analyse des globules polaires et le diagnostic prénatal.

Le nombre des tests génétiques disponibles augmente sans cesse. La plupart des tests génétiques ont été développés pour prédire ou diagnostiquer avec certitude les maladies d'origine génétique. Aujourd'hui, on trouve 2617 tests génétiques en vente sur le marché [8]. Les grandes étapes de ce développement ont été symbolisées par la mise au point des tests génétiques pour la phénylcétonurie (1963), les gènes BRCA (1991) et la cardiomyopathie hypertrophique (2010). Signalons toutefois que le très regardant réseau britannique Gentest (*UK Genetic Testing Network*) n'autorise actuellement que 540 tests génétiques [9], soit exactement 22 % des tests génétiques réalisés en pratique aux États-Unis. Dans les situations de dépistage, on a de plus en plus recours à des tests génétiques pour des maladies très rares

quand la probabilité prêtes est significative. C'est ainsi que dans plus de la moitié des cas de mort subite d'origine cardiaque d'abord inexpliquée chez des patients jeunes, on trouve des syndromes d'arythmie héréditaire. Cependant, ce n'est que dans la minorité des cas élucidés qu'on identifie une pathologie cardiaque arythmogène structurale ; dans la plupart des cas, il s'agit d'un syndrome d'arythmie primaire retrouvé sur un cœur structurellement normal. Ce n'est souvent pas l'autopsie qui conduit au bon diagnostic chez les probants décédés, mais une anamnèse familiale détaillée et un diagnostic de génétique moléculaire. Un test génétique prédictif parmi les membres d'une famille permet par exemple de prévenir une mort cardiaque subite par l'implantation d'un défibrillateur (en fonction du risque présenté).

2.3. Dans quelle mesure les tests génétiques prédictifs sont-ils déterministes?

Médecins et patients connaissent la médecine classique en tant que discipline raisonnant en termes de probabilité ; l'incertitude et l'indétermination en font partie depuis toujours. Grâce aux informations génétiques, la médecine per-

sonnalisée peut faire des prédictions plus précises, mais les événements conservent un certain caractère aléatoire. On sait que les risques des maladies sont multifactoriels et dépendent à la fois des gènes et de l'environnement. L'influence génétique est ainsi très forte dans la chorée de Huntington. D'un autre côté, l'effet du tabac est prépondérant dans l'évolution d'une COPD, mais la probabilité de développement d'un emphysème est par exemple génétiquement renforcée par un déficit partiel en alpha-1 antitrypsine. Des interactions génétiques inattendues sont par ailleurs responsables de variations du phénotype au sein d'une famille. C'est ainsi notamment qu'un patient atteint de la maladie de Fabry – une maladie de surcharge lysosomale – peut nécessiter une greffe rénale à l'âge de 18 ans au lieu de 42 ans, l'âge moyen d'une greffe pour les membres de la famille souffrant de cette affection. Même le phénotype des maladies monogéniques est déterminé par une multitude de facteurs additionnels. Quant aux jumeaux monozygotes (génétiquement identiques), une même maladie peut non seulement évoluer différemment chez eux en raison de l'effet de divers facteurs environnementaux,

mais ils peuvent différer du fait de caractères épigénétiques (de mieux en mieux compris aujourd'hui).

Les progrès réalisés en matière d'imagerie médicale et d'analyses biochimiques (en dehors des acides nucléiques) permettent de plus en plus souvent, même en l'absence de test génétique prédictif, de diagnostiquer une maladie héréditaire à un stade pré-symptomatique. C'est ainsi qu'une maladie de surcharge lysosomale héréditaire liée au chromosome X telle que la maladie de Fabry peut être diagnostiquée à un stade préclinique non seulement par un examen génétique, mais tout aussi bien par la mesure de l'activité enzymatique (réduite) ou par la mise en évidence en microscopie électronique des dépôts lysosomaux caractéristiques, et qu'il est ensuite possible d'adresser la personne atteinte à un spécialiste pour instaurer une enzymothérapie substitutive à titre préventif.

La médecine personnalisée ne se veut donc en aucun cas déterministe. Lorsque des résultats de tests génétiques prédictifs sont pris en compte, l'évaluation du risque médical se base aussi sur des

données biométriques stochastiques, ce qui correspond au principe de l'assurance. Les développements actuels de la médecine dite personnalisée basée sur le génome vont peut-être modifier notre échelle de valeurs traditionnelle et il se peut que la répartition des obligations entre solidarité communautaire et responsabilité individuelle évolue aussi. L'intégration des nouveaux processus et produits médicaux créent et des chances et des risques. L'objectif principal du législateur dans le domaine de l'analyse génétique et de la médecine personnalisée doit être de réagir face aux craintes devant l'« être humain transparent » sans barrer la route au progrès biomédical. Le domaine de l'analyse de l'ADN s'étend sur le plan médical du diagnostic prénatal de maladies héréditaires jusqu'à l'utilisation de tests génétiques dans le cadre de l'assurance. Une loi sur l'analyse génétique doit établir un équilibre entre droit de savoir et de ne pas savoir ainsi qu'assurer le droit à la libre disposition de soi-même en connaissance de cause.

Références

1. Karl Groner, Die praktischen Auswirkungen des GUMG im Versicherungsbereich, Medinfo Mitteilungen zu Themen der Lebensversicherung, Genetische Untersuchungen beim Menschen 2006/1, Beilage der Schweizerischen Ärztezeitung, Nr. 26, 28. Juni 2008.
2. Matthew Herper. Gene Machine, Forbes Magazine, January 17, 2011.
3. Hilaire C. St.NT5E Mutations and arterial calcifications. N Engl J Med 2011;364:432-42.
4. Manolio T.A. and Eric D. Green E.D. Genomics reaches the clinic: From basic discoveries to clinical impact. DOI 10.1016/j.cell.2011.09.012.
5. Worthey E.A. et al.: Making a definitive diagnosis: Successful clinical application of whole exome sequencing in a child with intractable inflammatory bowel disease. Genet Med. 2011 Mar;13(3):255-62.
6. <http://www.pulitzer.org/citation/2008-Explanatory-Reporting>
7. http://www.nytimes.com/imagepages/2007/09/15/health/20070916_GENE_FAM_GRAPH.html
8. GeneTests Medical Genetics Information Resource. Copyright, University of Washington, 1993–2012. (Accessed 8 June, 2012, at <http://www.genetests.org>.)
9. Available for new genetic tests introduced to NHS service from 2007. UK Genetic Testing Network, 2007. (Accessed 8 June, 2012, at <http://www.ukgtn.nhs.uk/gtn/>.)