HAL
open science

Questions éthiques choisies en oncogénétique

Yves-Jean Bignon

To cite this version:

Yves-Jean Bignon. Questions éthiques choisies en oncogénétique. Journal International de Bioéthique, 2015, 26, pp.215-225. 10.3917/jib.262.0215 . hal-01426036

HAL Id: hal-01426036

https://uca.hal.science/hal-01426036v1

Submitted on 19 Jan 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

CHAPITRE 15.

QUESTIONS ÉTHIQUES CHOISIES EN ONCOGÉNÉTIQUE

Pr. Yves-Jean Bignon
Département d'oncogénétique, Centre J. Perrin, BP 392, 63011 Clermont-Ferrand Cedex, France.

Pour citer cet article :

Pr. Yves-Jean Bignon, « Chapitre 15. Questions éthiques choisies en oncogénétique », Journal International de Bioéthique 2015/Numéro spécial (Vol. 26), p. 215-225.

DOI 10.3917/jib.262.0215

Introduction

L'oncogénétique est une discipline de la médecine prédictive née en France en 1988 à Clermont-Ferrand et parmi les premières dans le monde. Son objet est le diagnostic et la prise en charge médicale des familles présentant une prédisposition héréditaire aux cancers. Elle s'est officialisée en France depuis le premier plan Cancer en 2002.

Les prédispositions héréditaires (PHC : Prédisposition Héréditaire aux Cancers) sont impliquées dans 5 % à 10 % de tous les cancers. La pénétrance des gènes en cause (pourcentage d'individus développant un cancer dans une population humaine porteuse de mutation dans un gène de PHC) est élevée mais toujours incomplète : le cancer n'est pas héréditaire, seule la prédisposition au cancer est héritée et s'associe toujours aux autres facteurs de risque acquis de cancer. Néanmoins, le facteur héréditaire, est le seul facteur de risque de cancer, dont la valeur prédictive positive est assez forte pour déboucher sur une prise en charge médicale adaptée (risque cumulé sur la vie souvent de l'ordre de 80 voire 90 % donc multiplié par un facteur 10 pour les cancers fréquents, multiplié par un facteur 100 pour les cancers rares).

Avec la découverte des principaux gènes de PHC, un diagnostic prédictif individuel du risque génétique de cancer est désormais à notre disposition. L'organisation de la prise en charge des risques héréditaires de cancer repose sur le concept de « chaîne oncogénétique » qui part du malade (et de sa famille) et aboutit au malade (et à sa famille) via un diagnostic génétique moléculaire. Cette chaîne comprend :

- Un service clinique multidisciplinaire hautement spécialisé en oncogénétique pour l'établissement du diagnostic clinique de PHC à partir de la structure de l'arbre généalogique et de l'histoire familiale de cancers.

- Lié contractuellement à un laboratoire de diagnostic génétique moléculaire accrédité qui permet l'identification du gène impliqué dans le risque héréditaire, son mode de transmission héréditaire d'une génération à la suivante et les diagnostics génétiques prédictifs individuels aux membres de la famille afin de savoir s'ils sont eux-mêmes porteurs ou non du haut risque de cancer familial.

- Vers un réseau de médecins pour la mise en place chez les personnes identifiées à haut risque de cancer, de « Programmes Personnalisés de Suivi Oncogénétique (PPSO) » incluant en particulier des mesures spécifiques de dépistage précoce des cancers à risque et de prévention de ces cancers.

Questions éthiques autour de l'information du risque héréditaire de cancer dans une famille

L'analyse génétique moléculaire d'une personne consultant en oncogénétique ne peut se faire qu'après signature d'un formulaire de consentement éclairé (Art. 16-10 du code civil). À tout moment le consultant peut revenir sur sa décision. Les temps d'analyse génétique étant longs de plusieurs mois, la personne a le temps de réfléchir aux conséquences du résultat du test. Tant que le résultat final de l'analyse ne lui a pas été rendu par le généticien, il peut renoncer à l'analyse. Une fois l'annonce du résultat faite, il n'est plus possible de revenir sur la décision, la personne

connaît alors son statut génétique. Il est éthique de ne pas rendre un résultat si le consultant le refuse ou ne se sent pas prêt.

Le consultant peut parfois exprimer par écrit sa volonté d'être tenu dans l'ignorance du diagnostic tout en permettant l'analyse biologique moléculaire. Il peut alors autoriser le médecin prescripteur à procéder à l'information des apparentés concernés et intéressés par le diagnostic génétique. En pratique cette situation s'applique le plus souvent aux enfants du consultant. Cela suppose alors que les enfants ne parlent jamais du résultat de leur test moléculaire personnel (secret intrafamilial) afin que leur parent ne puisse pas déduire son statut génétique de celui de ses enfants. Ces situations restent cependant rares, même si elles se posent régulièrement.

Dans la très grande majorité des cas, le consultant, une fois les prélèvements biologiques effectués pour son test génétique, souhaite aller jusqu'au bout de la demande et connaitre le résultat du test.

Pour illustrer la « tension psychologique » au moment du rendu du résultat du test génétique, voici quelques réactions au rendu d'un résultat positif de présence de mutation :

- Culpabilité de transmission à la descendance.
- Poids du risque d'autres cancers et d'une surveillance à vie.
- Mais aussi, sentiment de soulagement exprimé : « Dieu ne m'a pas oublié », ou l'intuition confortée d'être aussi à très haut risque de cancer « je savais ».
- Ou quelques réactions au rendu d'un résultat négatif de présence de mutation.
- Soulagement : c'est la réaction la plus commune, pouvant s'exprimer parfois par une explosion de joie quand le poids du risque familial était très lourd.
- Regret de démarches d'adoption entreprises pour éviter la transmission d'une maladie grave.
- Sentiment d'exclusion familiale, pourquoi suis-je épargné quand toute ma famille est touchée.
- Voire remise en question de sa famille pouvant aller au rejet de filiation.

L'information médicale sur le diagnostic d'une anomalie génétique grave (ce qui est le cas en oncogénétique) doit être résumée dans un document rédigé de manière loyale, claire et appropriée, signé et remis par le médecin. La personne atteste de cette remise. Cette information précise en particulier, les risques cumulés sur la vie de développer les différents types de cancers selon le gène trouvé en cause dans la PHC, mais aussi les moyens médicaux disponibles pour leur dépistage précoce et leur prévention (en présentant leur sensibilité, leur spécificité, leur praticabilité, les effets secondaires…).

La personne consultant est alors tenue d'informer sa famille potentiellement concernée dès lors que des mesures médicales efficaces peuvent être proposées : en oncogénétique les mesures de dépistage et de prévention dans le cadre des PPSO ont déjà fait la preuve de leur efficacité, sur le pronostic des cancers déclarés mais aussi en évitant la maladie cancéreuse chez ces personnes à très haut risque de cancer. L'oncogénétique sauve des vies !

Soucieux de ne pas faire perdre des chances de santé aux familles, le législateur (Art. L. 1131-1-2 de la Loi n° 2011-814 du 7 juillet 2011), stipule qu'une information doit être donnée aux consultants préalablement à la réalisation de l'examen des caractéristiques génétiques, sur « les risques qu'un silence ferait courir aux membres de leur famille potentiellement concernés si une anomalie génétique grave était diagnostiquée dont les conséquences sont susceptibles de mesures de prévention, y compris de conseil génétique, ou de soins ». En pratique, l'oncogénéticien anticipe le résultat de la découverte d'une mutation et inclut cette information dans le formulaire de consentement éclairé pour le test génétique.

Le décret n° 2013-527 du 20 juin 2013, précise que si la personne ne souhaite pas informer elle-même les membres de sa famille, elle peut demander au médecin par un document écrit de procéder à cette information médicale à caractère familial susceptible de les concerner en les invitant à se rendre à une consultation de génétique :

- sans dévoiler le nom de la personne ayant fait l'objet de l'examen,
- ni l'anomalie génétique,
- ni les risques qui lui sont associés.

Là encore, cette demande écrite de ne pas informer soi-même les membres de sa famille, peut être incluse dans le formulaire de consentement éclairé pour le test génétique (méthode mise en place à Clermont-Ferrand).

Un modèle de lettre à la parentèle a été proposé par le législateur aux généticiens et joint au décret. Les généticiens ont été initialement réticents et un peu surpris par ce document. Ils ont commencé à en étudier la compréhension par des familles volontaires. La compréhension du texte a été jugée excellente. Elle ne peut néanmoins être correctement évaluée qu'en situation concrète d'une famille ignorant tout d'un risque oncogénétique et recevant ce courrier.

Une analyse rétrospective de notre consultation d'oncogénétique de Clermont-Ferrand a identifié 57 consultants en 1 an de pratique (sur 600 diagnostics entrepris) ayant des difficultés à informer leur parentèle. Les raisons invoquées ont été par ordre de fréquence décroissante :

- Tâche lourde selon la structure de la famille, en particulier pour les grandes familles ou les familles dont les membres sont géographiquement très dispersés. Les pertes de liens sont alors communes et certains éprouvent même de la culpabilité à ne pas connaître des membres de leur famille quand ils ont compris qu'une prévention efficace du cancer était possible.

- Crainte de réveil d'anciens conflits : contacter toute sa parentèle oblige à renouer des relations qui avaient été totalement rompues avec certaines personnes par exemple à la suite d'un décès, de la prise en charge d'un malade ou d'une vieille personne, d'un divorce ou du règlement d'un héritage. Ces difficultés sont à pondérer, car avec le temps, la gravité du mot « cancer » permet à beaucoup de consultants de dépasser le conflit et les incite à reprendre malgré tout contact avec leurs apparentés.

- Anxiété de rompre un interdit familial : il n'est pas rare que le mot « cancer » reste tabou à l'intérieur de certaines familles. Ainsi certains membres de la famille ne savent pas eux mêmes qu'ils sont atteints de cette maladie, alors que d'autres n'ont informé personne de leur maladie, pas même leurs enfants.

- Ne pas avoir envie de passer pour « oiseau de mauvais augure » avec l'annonce du haut risque de maladie grave.

- États particuliers de certains membres de la famille (psychologiques, maladies graves…) qui font qu'il ne parait pas opportun de les contacter pour parler de risque héréditaire de cancer.

Dans certains cas extrêmes et rares, la personne ne veut pas informer sa parentèle car elle est en procès devant la justice.

Si le consultant ne peut pas (ou ne veut pas) informer sa famille, le médecin est alors amené à prendre contact par écrit avec la parentèle c'est-à-dire avec des personnes que le médecin ne connaît pas lui même, personnes qui n'ont jamais demandé à voir un médecin généticien. Cette situation est totalement inédite dans la pratique médicale avec une inversion des relations médecins-consultants : c'est habituellement le consultant qui demande un avis médical et jamais le médecin qui incite à une consultation. Notre pratique de cette situation reste encore faible, compte-tenu de la publication récente du décret. Nous avons cependant noté les réactions suivantes :

- certains « savaient » qu'il y avait un risque élevé de cancer dans la famille et attendaient une aide. Le généticien répond alors à cette attente ;

- au contraire on peut avoir un effet « coup de tonnerre dans un ciel serein » sur la famille qui ignorait tout d'un risque héréditaire. C'est la situation la plus inconfortable pour tous, pour la famille en premier lieu mais aussi pour toute l'équipe médicale qui doit répondre dans l'urgence aux multiples interrogations que chaque membre de la parentèle se pose ;

- d'autres recherchent immédiatement le « coupable », c'est-à-dire celui qui a vu le premier le généticien et qui n'ose pas en parler à sa famille. C'est là que le médecin doit être strict sur le secret médical tout en expliquant que le cancer a touché plusieurs membres de la famille ce qui a justifié l'enquête génétique moléculaire et permis de proposer des diagnostics prédictifs individuels.

Ce texte de loi a donc fait bouger les pratiques médicales et pose d'autres questions :

- Quelle limite mettre à la notion de parentèle ? Sont-ce les apparentés au 1er degré (parents, frères-sœurs, enfants), au 2e degré voire plus selon qu'un membre de la famille était généalogiste amateur et a retrouvé ses cousins au 5e ou 6e degré ? Il est certain que l'information à la parentèle ne peut reposer sur une seule personne vue en consultation et doit s'appuyer sur des « relais » familiaux qui eux-mêmes connaitront et pourront facilement contacter leur proche parentèle. Il est également important de laisser du temps pour contacter la parentèle, il n'y a pas d'urgence médicale en génétique : si cela prend de nombreux mois voire quelques années, l'essentiel est que l'information diffuse progressivement et soit utile à la famille.

- Le généticien souhaite aussi interpeller le législateur en demandant « pourquoi ne pas avoir prévu, l'obligation d'informer également d'un résultat normal ? ». En effet certains membres de familles non atteints de cancers eux-mêmes, sont très anxieux de savoir s'il existe ou non un risque héréditaire de cancers en voyant leurs nombreux apparentés malades. Un résultat normal connu les rassurerait. Or on s'aperçoit en pratique que la « bonne nouvelle » d'un résultat familial normal d'analyse génétique moléculaire est rarement transmis à la parentèle.

Questions éthiques autour des diagnostics moléculaires de risque héréditaire de cancer liés aux nouvelles technologies de séquençage

Quand le projet de séquençage du génome humain a été conçu dans les années 1990 il était considéré qu'il faudrait un siècle pour le réaliser par un seul laboratoire et que cela coûterait 3 milliards de dollars américains. C'est pourquoi un consortium international s'est mis en place pour achever le travail et le publier en 2001.

Les nouvelles technologies de séquençage (NGS : next generation sequencing) permettent maintenant à un laboratoire de séquencer en un jour le génome humain pour 1 000 dollars. Ces technologies permettent de plus, de séquencer brin d'ADN par brin d'ADN et non plus un mix de plusieurs millions de brins d'ADN mélangés.

En oncogénétique, cela permet de développer de nouvelles approches diagnostiques aussi bien pour l'analyse de l'ADN constitutionnel (risque héréditaire) que l'ADN somatique des tumeurs (rendue possible par l'analyse brin d'ADN par brin d'ADN). Les NGS présentent le triple avantage par rapport aux technologies traditionnelles de séquençage d'être plus rapides, plus simples et moins onéreuses.

J'illustrerai ces deux situations par des cas qui posent de nouvelles questions éthiques, qui ne sont pas prises en compte dans les lois en vigueur.

Analyse somatique tumorale

De plus en plus de nouveaux médicaments en oncologie sont mis au point sur des bases moléculaires d'altération des cellules tumorales pour pouvoir mieux cibler l'action thérapeutique. Une fois mis au point, ces médicaments ne peuvent être utilisés efficacement que si l'altération

moléculaire est bien présente dans les cellules tumorales. Pour cela le séquençage de l'ADN tumoral par les NGS est de plus en plus utilisé sur des plates-formes spécialisées.

Mais la génétique somatique peut rejoindre la génétique constitutionnelle. En effet les tumeurs sont analysées quel que soit le contexte risque familial le plus souvent méconnu. Or en analysant les cellules tumorales, le biologiste analyse également les cellules normales contenues dans la tumeur (cellules sanguines de la tumeur, cellules des tissus de soutien) et peut ainsi identifier une mutation constitutionnelle et donc un risque héréditaire.

C'est le cas par exemple de la recherche de mutations dans le gène EGFR dans les cancers du poumon pour lequel la mutation T790M est liée à susceptibilité héréditaire aux cancers du poumon. C'est aussi le cas pour l'analyse « BRCAness » tumorale des cancers du sein où on peut trouver des mutations germinales BRCA.

La découverte d'une mutation constitutionnelle à partir d'une tumeur, justifie alors une consultation d'oncogénétique, même s'il n'y a aucun risque familial de cancer connu. Cela pose le problème d'un diagnostic des caractéristiques génétiques d'un individu fait sans son consentement éclairé.

La parade est simple, il suffit d'avoir l'accord accord signé des patients pour un résultat potentiellement constitutionnel avant toute analyse tumorale somatique. Néanmoins, cette pratique n'existe pas, n'est pas encore recommandée par les sociétés savantes et n'a pas été prise en considération par le législateur.

Analyse constitutionnelle

Dans la pratique médicale actuelle traditionnelle, un médecin généticien analyse l'arbre généalogique d'une famille à partir duquel il suspecte un diagnostic clinique qu'il va conforter par l'analyse génétique moléculaire du gène (ou des 2-3 gènes) correspondant au syndrome qu'il suspecte. Si le résultat est normal, il peut alors suspecter un autre syndrome clinique et demander l'analyse d'autres gènes. Cette démarche « étape par étape » est liée aux coûts élevés et au long temps nécessaires pour les analyses génétiques par les méthodes traditionnelles. Malgré cela, le généticien sait qu'il peut souvent se tromper dans son diagnostic tant les tableaux cliniques sont variables d'une famille à l'autre. La technologie NGS permet de passer d'une analyse gène par gène à l'analyse d'emblée d'un panel de gènes, voire de toutes les séquences codantes du génome, voire maintenant du génome entier, sans que les coûts et les délais d'analyse s'en trouvent augmentés.

Il existe alors la possibilité qu'une mutation délétère soit identifiée dans d'autres gènes que ceux recherchés dans le cadre de la prescription initiale : on parle alors de « mutation incidente ». Il faudra alors l'annoncer à la famille dans la mesure où une prise en charge médicale efficace est possible. Certaines équipes dont la nôtre, demandent déjà dans leur formulaire de consentement éclairé, l'accord de principe d'être informé par le généticien, en cas de découverte de mutation incidente.

On peut ainsi trouver dans une famille avec une agrégation de cancers du côlon, un risque héréditaire de cancer de la thyroïde. Quels dépistage et mesures de prévention alors proposer quand aucun cancer de la thyroïde n'est déclaré dans la famille ?

On peut aussi proposer dans les familles à cancer du sein l'analyse d'un panel de 16 gènes et découvrir que l'un d'entre eux prédispose aux tumeurs cérébrales ou un autre au cancer de l'estomac pour lequel la recommandation médicale est l'ablation chirurgicale prophylactique de tout l'estomac dès l'âge de 30 ans (ce qui induit un inconfort de vie majeur). Le médecin généticien doit-il donner un livret d'information sur toutes les situations possibles (il ferait probablement 500 pages indigestes pour le consultant) ou donner de vive voix toutes les explications nécessaires (la consultation durerait alors plusieurs heures et les informations ne seraient probablement pas mieux comprises). Quel est le sens du consentement éclairé signé par les consultants s'ils n'ont pas eu toutes les informations avant que le test ne soit pratiqué ?

Ces questions seront amplifiées quand des séquençages de génomes entiers seront pratiqués, ou quand des tests génétiques systématiques seront demandés en absence de toute histoire familiale de maladies : il pourra alors être découvert simultanément plusieurs risques de cancers mais aussi de maladies cardiovasculaires ou neuro-dégénératives comme la maladie d'Alzheimer ou de Parkinson.

Nous voyons dans ces situations que la frontière entre recherche et diagnostic devient de plus en plus floue. Le rôle des cliniciens et des biologistes se complexifie considérablement, sans guide pour les aider dans les questions éthiques multiples posées.

En conclusion

Les différentes lois de bioéthique ont permis l'encadrement des pratiques de génétique médicale et donc de l'oncogénétique (qui représente l'activité majoritaire de la génétique médicale actuelle). Elles ont permis à l'évidence d'améliorer les pratiques médicales.

De nouvelles questions éthiques se posent en particulier avec l'évolution des technologies d'analyse de notre patrimoine génétique qui est en train de révolutionner la pratique de la médecine et qui permettent de nouveaux diagnostics moléculaires. C'est probablement dans un premier temps le rôle des sociétés savantes de travailler sur ces questions pour ensuite proposer celles qui pourraient utilement relever d'une nouvelle loi.