



HAL
open science

Séquençage de l'ADN à haut débit et relation de soin : la recherche des données secondaires au risque de la confiance

Catherine Dekeuwer

► **To cite this version:**

Catherine Dekeuwer. Séquençage de l'ADN à haut débit et relation de soin : la recherche des données secondaires au risque de la confiance. Cahiers Droit, Sciences & Technologies, 2019, Regards croisés sur les pratiques de la médecine et de la recherche génomiques, 8, pp.41-52. 10.4000/cdst.688 . hal-01791691

HAL Id: hal-01791691

<https://univ-lyon3.hal.science/hal-01791691v1>

Submitted on 21 Sep 2020

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.

Séquençage de l'ADN à haut débit et relation de soin

La recherche des données secondaires au risque de la confiance

CATHERINE DEKEUWER¹

Résumé : Les techniques de séquençage de l'ADN à haut débit sont souvent présentées comme une révolution technologique et médicale dont les conséquences juridiques et éthiques seraient majeures. Il est difficile et peut-être même stérile de spéculer sur l'importance de cette révolution. Cependant, l'analyse de panels de gènes et la prescription de séquençage complet d'exome ont des conséquences sur les consultations de génétique. Des entretiens effectués avec cinq professionnels de santé permettent de souligner certaines des difficultés auxquelles les cliniciens sont aujourd'hui confrontés. Nous formulons à titre exploratoire quelques hypothèses concernant un point de départ possible pour la réflexion éthique concernant la découverte des données secondaires.

Abstract: Next Generation Sequencing (NGS) is often presented as leading to a medical revolution. Thanks to NGS, "genomic medicine" can optimize diagnosis, prevention and therapy by the knowledge of an individual's genetic variations. Major changes in the fields of law and ethics, insurance, and everyday life are anticipated. Trying to estimate the significance or the probability of these changes is difficult and probably useless. However, gene-panel testing and whole-exome sequencing are already changing the genetic consultation's proceeding. The analysis of interviews conducted with five health care professionals underlines some of the difficulties they are already dealing with. The paper explores such issues and proposes some exploratory hypothesis to develop ethical reflection concerning incidental findings.

Introduction

Les techniques de séquençage de l'ADN à haut débit (*Next Generation Sequencing*) sont souvent présentées comme une « révolution ». Le Plan France Génomique 2025² par exemple présente les NGS comme une « révolution technologique » parce que séquencer le génome est devenu plus facile, plus rapide et moins cher. Cette révolution technologique conduit à une révolution médicale : grâce aux NGS, la « médecine

1 Maître de conférences en éthique contemporaine, Faculté de philosophie, Université Lyon 3 Jean Moulin, Faculté de philosophie, Université Jean Moulin Lyon 3, IC avenue des Frères Lumière, CS 78242, 69372 Lyon Cedex 08, catherine.dekeuwer@univ-lyon3.fr

2 Plan France génomique 2025 (<http://presse.inserm.fr/wp-content/uploads/2016/06/Plan-France-me%CC%81decine-ge%CC%81nomique-2025.pdf> consulté le 2 janvier 2018, p.149). Ce plan est une commande du Premier ministre M. Valls, destiné à organiser et planifier les conditions d'accès aux diagnostics génétiques.

génomique » peut optimiser le diagnostic, la prévention et la thérapie par la connaissance des variations génétiques individuelles. Des changements majeurs dans les domaines du droit, de l'éthique, de l'assurance, de la nutrition et aussi de la vie quotidienne sont anticipés³.

L'objet de cet article est de mieux comprendre les difficultés auxquelles les cliniciens sont confrontés avec l'introduction dans leur pratique de nouveaux types de tests génétiques : des tests qui identifient un ensemble de gènes (appelés « panels de gènes ») et le séquençage complet de l'exome d'un patient⁴. Un aspect de la révolution des NGS, pour les médecins généticiens, consiste en l'accès à des données dites « secondaires » (*incidental findings*) parce qu'elles ne sont pas directement liées à l'objet initial de la consultation. En 2013, une publication de l'*American College of Medical Genetics and Genomics*⁵ avait suscité un large débat⁶ en recommandant de communiquer aux patients toutes les informations issues du séquençage de son génome, y compris celles qu'il n'avait pas sollicitées. Pour une pathologie à l'origine d'une consultation médicale, il était recommandé que le laboratoire teste systématiquement une cinquantaine de gènes (et non plus le gène potentiellement lié à la maladie). Les médecins pouvaient donc se retrouver en possession d'informations sans rapport avec la consultation de départ. Que dire au patient ?

La littérature bioéthique⁷ construit le débat autour de concepts classiques : le consentement éclairé, le respect de la vie privée et le respect de l'autonomie du patient.

³ B.D. MITTELSTADT, L. FLORIDI, « The ethics of big data: current and foreseeable issues in biomedical contexts », *Sci Eng Ethics*, 2016, 22: 303–341 ; CCNE, « Réflexion éthique sur l'évolution des tests génétiques liée au séquençage de l'ADN humain à très haut débit », *Avis n°124*, 2016 ; P.A. CHOW-WHITE, M. MACAULAY, A. CHARTERS, P. CHOW, « From the bench to the bedside in the big data age: ethics and practices of consent and privacy for clinical genomics and personalized medicine », *Ethics Inf Technol*, 2015, 17:189-200 ; S. JULIA, G. BERTIER, A. CAMBON-THOMSEN, « Quand l'anticipation devient plurielle : la complexité des données génomiques à l'épreuve des pratiques professionnelles », *Revue française d'étude appliquée*, 2016, 2 : 19-28 ; S.S. PARICARD, « La médecine personnalisée, un facteur de refonte des lois de bioéthique ? », *Journal de médecine légale*, 2015, 6 : 96.

⁴ L'ADN est composé de régions codantes (les gènes), liées à des fonctions spécifiques comme la production de protéines, et des régions non codantes. Le séquençage de l'exome correspond au séquençage de l'ensemble des régions codantes de l'ADN, soit environ 20 000 gènes.

⁵ R.C. GREEN *et al.*, « ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing », *Genet Med*, 2013, 15 (7): 565-74. Mise à jour des gènes dont la recherche est recommandée : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/docs/acmg/> (page consultée le 19 février 2018).

⁶ A.L. MCGUIRE *et al.*, « Ethics and genomic incidental findings », *Science*, 2013, 340 (6136), 1047-8 ; S.M. WOLF, G. JANNAS, S. ELIAS, « Patient autonomy and incidental findings in clinical genomics », *Science*, 340 (6136), 1049-50.

⁷ J.Y. HEHIR-KWA *et al.*, « Towards a European consensus for reporting incidental findings during clinical NGS testing », *Eur J Hum Genet*, 2015, 23 (12), 1601-6 ; A.L. BREDENOORD, M.C. DE VRIES, H. VAN DELDEN, « The right to an open future concerning genetic information », *Am J Bioethics*, 2014, p. 21-23 ; A.J. CLARKE, « Managing the Ethical Challenges of Next-generation Sequencing in Genomic Medicine », *British Medical Bulletin*, 2014, 111 (1), p. 17-30 ; C. GLIWA, B.E. BERKMAN, « Do researchers have an obligation to actively look for genetic incidental findings ? », *Am J Bioethics*, 2013, 32-42 ; Presidential Commission for the Study

Pourtant, ces concepts ne semblent plus adaptés aux pratiques. Selon le CCNE (2016), le statut d'exception des tests génétiques, la règle du consentement écrit et informé et la transmission des informations aux apparentés sont des mesures inadaptées aux changements induits par les NGS. Dans la mesure où les tests génétiques produisent des données secondaires, la notion de consentement a été retravaillée : les notions de consentement « étroit vs large » (*narrow vs broad*), « à niveaux » (*tiered*), « global » (*blanket*), ou de « consentement ouvert » (*open consent*) ont été proposées. Pour autant, c'est sans doute à l'abandon du modèle du consentement, qui ne conviendrait plus aux pratiques de séquençage complet du génome humain, que ces réflexions conduisent⁸. Au-delà des questions relatives aux données secondaires, R. Chadwick⁹ associe le développement de la génomique à une transformation de l'éthique, qui aurait de plus en plus à se tourner vers des considérations de santé publique et les principes de l'équité et de la solidarité.

Les études empiriques¹⁰ éclairent-elles différemment ces questions ? Certaines enquêtes, comme celle de A. Middleton *et al.*, permettent difficilement de développer des concepts plus adaptés pour penser les implications éthiques liées au développement des NGS. Le questionnaire adressé aux participants est en effet formulé dans les termes propres au contexte médical et bioéthique classique. Les personnes ne peuvent pas formuler en leurs propres mots leurs questionnements, leurs positionnements ou encore les problèmes auxquels elles sont confrontées. D'autres études, comme celle d'A. Soulier *et al.*, permettent aux participants de s'exprimer plus spontanément sur le thème de l'enquête - dans ce cas précis en participant à des focus group. Or, pour débattre de la question de savoir si les données secondaires devraient être communiquées, des

43

of Bioethical Issues, *Anticipate and communicate : the ethical management of incidental and secondary findings in the clinical research and direct-to-consumer contexts*, Washington DC : United States Government, 2013 : 1-146 ; A.L. MCGUIRE *et al.*, « Ethics and genomic incidental findings », *Science*, 2013, 340 (6136), 1047-8 ; S.M. WOLF, G.J. ANNAS, S. ELIAS, « Patient autonomy and incidental findings in clinical genomics », *Science*, 340 (6136): 1049-50 ; W. BURKE *et al.*, « Recommendations for returning genomic incidental findings ? We need to talk ! *Genet Med*, 2013, 15, 854-9 ; B.M. KNOPPERS, Y. JOLY, J. SIMARD, F. DUROCHER, « The emergence of an ethical duty to disclose genetic research results: international perspectives », *Eur J Hum Genet*, 2006, 14, 1170-8 ; J. ILLES, V.N. CHIN, « Bridging philosophical and practical implications of incidental findings in brain research », *J Law Med Ethics*, 2008, 36: 298-304.

⁸ P.A. CHOW-WHITE, M. MACAULAY, A. CHARTERS, P. CHOW, « From the bench to the bedside in the big data age : ethics and practices of consent and privacy for clinical genomics and personalized medicine », *Ethics Inf Technol*, 2015, 17 : 189-200.

⁹ R. CHADWICK, « Personal Genomes : no bad news ? », *Bioethics*, 2011, 25 (2) : 62-5.

¹⁰ A. MIDDLETON, K.L. MORLEY, E. BRAGIN *et al.* « Attitudes of nearly 7000 health professionals, genomic researchers and publics toward the return of incidental results from sequencing research », *Eur J Hum Genet*, 2016, 24: 21-29 ; S. JULIA, G. BERTIER, A. CAMBON-THOMSEN, « Quand l'anticipation devient plurielle : la complexité des données génomiques à l'épreuve des pratiques professionnelles », *Revue française d'étude appliquée*, 2016, 2 : 19-28 ; A. SOULIER, S. LEONARD, C. CAMBON-THOMSEN, « From the arcane to the mundane: engaging French publics in discussing clinical applications of genomic technology » *New Genetics and Society*, 2016, 35 (1) : 1-28 ; C.S. BENNETTE, S.B. TRINIDAD, S.M. FULLERTON *et al.*, « Return of incidental findings in genomic medicine : measuring what patients value – development of an instrument to measure preferences for information from next-generation testing (IMPRINT) », *Genet Med*, 2013, 15 : 873-881.

participants non experts de ces questions développent des analogies avec des situations connues, comme la découverte fortuite d'une maladie lors d'une radiographie. Les arguments déployés dans les focus group réfutent alors la thèse de l'exceptionnalisme génétique - c'est-à-dire l'idée que les données génétiques auraient des caractéristiques justifiant un encadrement législatif et éthique spécifique - qui constitue pourtant un présupposé important en bioéthique.

Dans l'analyse qui suit, nous suivons une inspiration fondamentale du tournant empirique en bioéthique¹¹ : se préoccuper du contexte. Sans référence aux données empiriques concernant les problèmes vécus sur le terrain et la manière dont les acteurs, dans différents contextes, donnent sens aux pratiques, la bioéthique reste aveugle et peu utile. Pour autant, la réflexion proposée ici ne prétend pas se prononcer sur les conditions propres à poser une conclusion normative¹² ; il s'agit plutôt de contribuer à la réflexion par une meilleure connaissance des difficultés auxquelles les cliniciens peuvent être confrontés dans le contexte du développement des NGS. En ce sens, notre enquête s'apparente à une contribution pour une « invention normative »¹³. Partant du constat que des principes éthiques, pourtant reconnus, s'appliquent souvent difficilement aux situations concrètes rencontrées par les personnes concernées, A. Fagot-Largeault discute plusieurs solutions permettant d'articuler théorie et pratique. Dans ce contexte, la notion d'invention normative permet de souligner que les solutions aux problèmes éthiques ne sont pas déjà existantes mais à produire. Cette perspective paraît aujourd'hui d'autant plus nécessaire que les principes éthiques qui ont constitué le socle de la réflexion bioéthique ne semblent plus adaptés. Nous proposons, en suivant une direction peu empruntée par la littérature mais ouverte par les entretiens dont l'analyse est présentée ici, de l'ancrer dans la relation de soin.

44

MÉTHODE

La réflexion présentée ici s'appuie sur deux ensembles de données empiriques. Les premières proviennent d'une étude réalisée dans le cadre d'une enquête d'éthique appliquée menée auprès de professionnels de santé. Le but de cette enquête était double. D'une part, dans un cadre universitaire, initier des étudiants de Master aux méthodes qualitatives par entretiens exploratoires semi-directifs. D'autre part, mieux comprendre ce qui constitue un « problème éthique » pour des professionnels de santé. L'interviewer invitait notamment l'interviewé à expliciter, à partir de son expérience professionnelle, ce qu'il considérait être une situation difficile d'un point de vue éthique.

11 P. BORRY, P. SCHOTSMANS, K. DIERICKX, « The birth of the empirical turn in bioethics », *Bioethics*, 2005, 19 (1) : 49-71.

12 R. DAVIES, J. IVES, M. DUNN, « A systematic review of empirical bioethics methodologies », *BMC Medical Ethics*, 2015, <https://doi.org/10.1186/s12910-015-0010-3> (accédé le 8 avril 2018).

13 A. FAGOT-LARGEAULT, « La réflexion philosophique en bioéthique », in M.-H. PARIZEAU, *Les cahiers scientifiques*, Montréal (ACFAS), 1989, 3-16.

Les entretiens duraient une heure environ. Sur les vingt-deux personnes interviewées, quatre travaillaient dans ou avec un département de génétique et trois ont choisi de développer des difficultés liées aux données secondaires. Parmi les nombreuses questions éthiques soulevées en génétique (par exemple les questions concernant le diagnostic prénatal), celle relative aux données secondaires est donc citée par trois professionnels de la génétique sur quatre comme étant particulièrement problématique. C'est pour mieux comprendre ce résultat que nous avons cherché à recueillir d'autres données.

Le second ensemble de données provient d'une rencontre organisée avec le soutien du responsable d'un département de génétique. Deux médecins et un psychologue ont participé à cet entretien de deux heures, qui a été enregistré et analysé. Deux questions ont structuré l'entretien : l'une portait sur l'organisation du service, l'autre sur l'impact des NGS sur les pratiques cliniques.

Les résultats présentés ici sont donc basés sur l'analyse d'entretiens avec cinq professionnels de la génétique : un psychologue, un conseiller généticien, et trois médecins cliniciens et chercheurs. Ces personnes rencontrent en consultation des enfants et des adultes (hors domaine de l'oncogénétique). L'analyse¹⁴ a consisté en une activité de repérage des difficultés identifiées et des manières d'élaborer et de discuter de ces difficultés. Nous avons cherché également à identifier et classer les registres d'argumentation utilisés. Comme le souligne Baribeau, cette activité de repérage et de classement est nécessairement en même temps une activité intellectuelle de compréhension accompagnée d'un mouvement de va-et-vient entre les éléments de connaissance propres au chercheur et les données empiriques telles qu'elles apparaissent dans la retranscription. L'analyse a consisté également à travailler la mise en rapport des catégories bioéthiques avec les problèmes rencontrés par les participants. Les données présentées ici ont donc une valeur exploratoire. Par comparaison avec d'autres terrains d'enquête, la spontanéité et la particulière force avec laquelle ces personnes ont exprimé leurs sentiments et leurs idées nous a paru justifier d'autant plus l'exploration de ce terrain d'enquête.

45

LA SPÉCIFICITÉ DU POINT DE VUE CLINIQUE

Les médecins que nous avons rencontrés se sont présentés comme des cliniciens dont l'activité principale consiste à aider des personnes qui viennent en consultation avec une question. Très souvent, cette question concerne la santé de leur enfant, dont la pathologie n'est pas identifiée. Interrogés sur leurs recherches, ces médecins ont cité des travaux centrés sur le patient, dont voici deux exemples. La première recherche vise à mieux comprendre les différences cliniques entre des patients qui souffrent du même syndrome. Le séquençage de l'exome est alors utilisé pour clarifier ou exclure

14 C. BARIBEAU, « Analyse des données des entretiens de groupe », *Recherches qualitatives*, vol.28 (1), 2009 : 133-148. J.-C. KAUFMANN, *L'entretien compréhensif*, Armand colin, 2007 ; B. GAUTHIER ET I. BOURGEOIS, *Recherche sociale. De la problématique à la collecte de données*, Presses de l'Université du Québec, 2016.

des hypothèses sur la cause moléculaire de ces différences. Un autre exemple porte sur l'impact psychologique de l'annonce des résultats qui s'énoncent de plus en plus souvent en utilisant des termes techniques associant un type d'anomalie génétique (microdélétion par exemple) à sa localisation chromosomique (7q par exemple). Ce type de diagnostic est très utile et précis pour le médecin, mais signifie peu de chose pour les parents.

De manière plus générale, les concepts utilisés pour décrire l'histoire du service de génétique, son fonctionnement ainsi que les activités des professionnels sont basés sur la distinction entre deux approches de la maladie : l'approche clinique *vs* l'approche moléculaire. La nécessité du dialogue et de la bonne entente entre l'équipe du laboratoire et celle des médecins prescripteurs est soulignée : ils travaillent ensemble à la découverte d'anomalies génétiques. Cependant, des tensions et un manque de reconnaissance dont l'origine est à rechercher dans la distinction entre recherche « pure » (au sens de « biologique ») et recherche « appliquée » (au sens de « clinique ») sont également évoqués.

Une clé de compréhension des difficultés liées à l'introduction des NGS en clinique serait donc la prise en compte des différences entre l'histoire, l'épistémologie et les pratiques de la biologie moléculaire et de la médecine génétique.

46

LES NGS EN CLINIQUE

Quelles sont les conséquences de l'introduction des NGS en clinique ? L'équipe que nous avons rencontrée propose un exemple. Un père et une mère consultent avec leur enfant, qui souffre de déficience intellectuelle. Ils ne savent pas quelle est la cause de cette déficience et sont en recherche de diagnostic. Le médecin peut alors proposer de tester un panel de gènes associés à la déficience intellectuelle ou de séquencer l'ensemble de l'exome de l'enfant. Ces deux solutions augmentent la probabilité de trouver la cause du problème dont souffre l'enfant. En plus, ces techniques permettent de séquencer une centaine de « gènes actionnables », c'est-à-dire des gènes associés au fait « qu'il y a quelque chose à faire »¹⁵. Les résultats du test génétique peuvent donc concerner la déficience intellectuelle tout aussi bien que des anomalies génétiques qui ne sont pas en rapport avec les symptômes qui ont conduit à la consultation, comme des prédispositions aux cancers¹⁶. Le conseiller généticien précise que l'équipe essaie de discuter du séquençage de l'exome avec ses conséquences possibles comme une « bonne indication » avant la consultation.

Même si aucune des personnes interviewées ne pouvait donner d'exemple personnel d'une découverte problématique de donnée secondaire, toutes ont évoqué cette possibilité comme un problème difficile et important. Cette inquiétude a été associée

¹⁵ Par exemple, une surveillance régulière, des opérations chirurgicales prophylactiques ou du conseil génétique dans le contexte de cancers dits héréditaires.

¹⁶ Cf. la liste régulièrement mise à jour des gènes actionnables sur <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/docs/acmg/> (page consultée le 19 février 2018).

à l'expérience de découvertes fortuites suite, par exemple, à une analyse de caryotype. Un médecin raconte ainsi qu'une délétion associée à une maladie génétique sévère ne s'exprimant que chez les garçons avait été trouvée par hasard sur le caryotype d'une petite fille. Il lui a paru utile de proposer une recherche génétique chez ses parents car un conseil génétique pouvait être proposé à cette famille : d'autres femmes apparentées pouvaient être conductrices saines mais avoir des garçons très malades. Cette recherche mène à la conclusion que c'est le père - et non la mère - qui a transmis l'anomalie génétique à cette petite fille. Or, ce père, « bien brassé » à l'annonce du résultat du test, n'avait aucun symptôme de cette maladie habituellement grave. Le médecin conclut : « on se serait bien passé de cette information puisqu'on n'avait aucune mesure de prévention à lui proposer ».

Les médecins ont donc l'expérience de découvertes secondaires fortuites, mais le problème serait que ces situations très inconfortables deviennent plus fréquentes et surtout ne soient plus fortuites mais définies comme un moment du parcours de soin. Les professionnels que nous avons rencontrés n'étaient pas à l'aise avec l'idée d'organiser la découverte de données secondaires.

47

LE MANQUE DE CADRE

Dans leur pratique, les professionnels de santé sont confrontés à une première difficulté qui tient à l'absence d'encadrement des nouvelles pratiques de test génétique : « il n'y a pas de cadre pour ces pratiques ».

LE CADRE LÉGAL

Le cadre légal est interprété de diverses manières par les professionnels, entre « une dérive folle » de la loi et un « espace vide » qui permet de nouvelles pratiques. Les tests génétiques présymptomatiques chez les mineurs semblent poser particulièrement problème. L'arrêté du 27 mai 2013 « définissant les règles de bonnes pratiques applicables à l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales » établit qu'« un examen génétique n'est prescrit chez un mineur ou un majeur sous tutelle qu'à condition que celui-ci ou sa famille puissent personnellement bénéficier de mesures préventives ou curatives immédiates ». La réalisation d'un test génétique au bénéfice direct du mineur ne semble pas poser problème pour les personnes que nous avons rencontrées. Par contre, réaliser un test génétique chez un mineur qui pourrait indiquer la présence d'anomalies génétiques associées à des risques accrus de maladies de l'adulte pose difficulté. Comment faire la balance entre le bénéfice de l'information pour les apparentés et le fait de priver l'enfant de son droit de ne pas savoir¹⁷ ? Pour l'un des médecins que nous avons rencontrés, il est « effrayant » de penser qu'un enfant pourrait

17 Le droit de ne pas savoir est garanti par la loi française ainsi que par la *Convention d'Oviedo* du Conseil de l'Europe (1997). Confère notamment les paragraphes 67 à 70 du rapport explicatif.

savoir « tout ce qu'il risque dans sa vie » sans lui avoir demandé s'il souhaite le savoir. Le séquençage complet du génome est d'autant moins acceptable que l'enfant est vulnérable et n'est pas en capacité de donner son consentement.

LE CADRE ÉTHIQUE

48 Les personnes que nous avons rencontrées soulignent que les conditions dans lesquelles le consentement est recueilli ne sont pas celles d'un consentement éclairé. Certes, les personnes « veulent savoir ». Mais c'est parfois un sentiment d'impuissance qui mène les personnes malades ou les parents d'un enfant malade à faire des choix dont ils ne mesurent pas les conséquences. Ces personnes « ne savent pas très bien ce qu'elles sont en train de faire en réalité ». Tout d'abord, il n'est pas possible, en consultation, d'expliquer toutes les conséquences qui pourraient découler du séquençage d'un panel de gènes ou de l'exome complet, par exemple toutes les mesures de prévention disponibles pour tous les risques de cancers prédictibles. Les patients ne peuvent pas non plus imaginer « ce qui est en jeu », c'est-à-dire aussi tout ce qui sera vécu par leur famille en cas de découverte de données secondaires. Un professionnel s'interroge : « avons-nous le droit de dépister des maladies communes qui auront un impact sur les apparentés sans leur information et sans leur consentement ? »

Le psychologue souligne que l'impact potentiellement « traumatique » ou « catastrophique » de l'annonce du résultat d'un test génétique est bien documenté. C'est pour cette raison notamment que dans de nombreuses consultations de génétique, médecin et psychologue reçoivent ensemble le patient. C'est pour cette raison aussi que des consultations dédiées à la préparation à l'annonce du résultat d'un test génétique sont organisées dans certains parcours de soins. Mais le psychologue souligne qu'avec les NGS, il devient impossible de préparer les patients à recevoir une information génétique parce qu'il est devenu impossible de savoir à quoi les préparer.

LE CADRE ÉPISTÉMIQUE

Le cadre épistémique pose également problème¹⁸. Pour le patient en effet, « actionnable » a une connotation positive : le pouvoir de l'action. Mais le psychologue fait l'hypothèse que plus les parents se sentent impuissants ou désarmés en ce qui concerne la maladie de leur enfant, plus ils ont tendance à choisir de connaître quelque chose « d'actionnable ». Mais le terme « actionnable » est trompeur en ce qu'il ne dit rien de l'action qui est envisageable. Un médecin raconte ainsi l'histoire d'une généticienne qui choisit de séquencer l'ensemble de son génome. Elle est porteuse d'une prédisposition qui aurait dû causer sa mort subite depuis longtemps. Sans s'attarder sur la signification existentielle de cette expérience, le médecin analyse : la question est « que puis-je faire

¹⁸ Pour une analyse du concept de gène actionnable d'un point de vue épistémologique, cf. X. GUCHET, *La médecine personnalisée : un essai philosophique*, Les belles lettres, 2016.

avec cette information ? » Cette femme a réalisé des examens de contrôle cardiaque de manière répétée avec le même résultat : aucun problème. « Au niveau moléculaire, le variant génétique est connu pour être corrélé à des problèmes cardiaques. Mais nous ne savons pas si elle va en développer... nous sommes complètement détachés de la clinique ». Si « actionnable » signifie faire ce genre de check-up, conclut-il, c'est inutile et ça ne rend pas service¹⁹. La notion « d'utilité clinique » est soulignée ici par les professionnels que nous interviewons : certains tests génétiques n'ont pas de conséquences pratiques en clinique, comme commencer plus tôt une thérapie par exemple.

Les recommandations de bonne pratique et les textes de bioéthiques insistent depuis plusieurs dizaines d'années sur l'importance du consentement éclairé des patients et le respect de leur autonomie. Sensibilisés à ces notions mais confrontés aux techniques de séquençage à haut débit, les professionnels semblent vivre et attendre une situation qui leur semble incompatible avec leurs engagements éthiques.

UNE MODIFICATION DU « PARADIGME DU SOIN »²⁰

« Les NGS changent notre travail » rapportent les professionnels que nous avons rencontrés. Leurs explications mettent en avant une opposition entre « donner une information » et « répondre à une attente » ou un besoin. Les patients qu'ils rencontrent attendent un diagnostic, le nom d'une maladie. Ils attendent une prise en charge médicale, une thérapie, un pronostic, une forme de reconnaissance également associée à une aide sociale. Avec les NGS, les attentes des patients sont plus fortes, mais les réponses ne sont en réalité pas plus nombreuses. Loin de répondre à une demande de soin, les nouvelles pratiques suivent la logique du « tant qu'on y est », mais sans bénéfice médical très clair. Les cliniciens anticipent la déception de leurs patients, déception qui serait dommageable à la confiance nécessaire à la relation de soin.

Les informations liées au séquençage du génome à haut débit sont associées à la métaphore du supermarché. Dans l'imaginaire de certains des professionnels que nous avons rencontrés, les patients exigeront bientôt des informations génétiques comme ils exigent certains biens de consommation. La « tradition anglo-saxonne » est également évoquée, selon laquelle le patient a le droit de tout savoir, le médecin celui de ne rien cacher. Ces images nous semblent renvoyer à la crainte de voir la relation de soin se transformer en une relation de service dans laquelle ce ne serait pas la réponse à un besoin mais la revendication d'un droit qui gouvernerait la relation du médecin et de son patient.

Les professionnels que nous avons rencontrés expriment le sentiment de ne plus savoir « pour qui » sont réalisés les tests génétiques. En France, l'encadrement légal

19 B. HOFMAN, « Incidental findings of uncertain significance: to know or not to know that is not the question », *BMC Medical Ethics*, 2016, 17 : 13. doi: 10.1186/s12910-016-0096-2 souligne que de nombreux variants génétiques ne peuvent pas être interprétés.

20 L'expression « paradigme du soin » est utilisée par une des personnes interviewées.

de l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne impose qu'elle informe (directement ou indirectement) ses apparentés en cas de résultat qui pourrait avoir un impact sur leur santé ou leurs choix reproductifs. La mise en œuvre d'un soin à l'échelle des apparentés dans le contexte d'une maladie familiale était déjà problématique²¹ ; à l'échelle des maladies communes, le problème devient inextricable. Ces professionnels évoquent un « avant », où les tests génétiques avaient un impact à petite échelle, comme la perspective de la prochaine grossesse de la mère d'un enfant malade. Dans ce temps, un petit nombre d'apparentés étaient concernés par la maladie familiale. Le soin s'inscrivait dans une histoire familiale : plusieurs membres étaient souvent touchés par la même maladie génétique. Ce temps est opposé à un « maintenant », où la prédiction de maladies communes a potentiellement un impact sur tous les apparentés. De plus, la position du soignant est radicalement modifiée : son expertise ouvre une histoire familiale. Dans ce cas en effet ce n'est pas la maladie familiale qui conduit à la consultation, mais la consultation qui amène à considérer que plusieurs membres de la famille sont concernés par le risque de maladie.

50

En génétique clinique, prendre soin des patients demande d'être attentif à leur capacité de faire face au résultat du test génétique. Le psychologue rapporte ainsi l'histoire d'une femme ayant reçu une lettre l'informant qu'elle était peut-être porteuse d'une mutation associée à une maladie génétique grave, qu'elle aurait pu transmettre à son fils. Cette femme s'est « effondrée ». Lorsqu'elle rencontre le psychologue, elle était en arrêt maladie depuis plusieurs mois et expliquait que la relation qu'elle avait avec son garçon était désormais très différente. Pourtant, selon le psychologue, la même information reçue dans d'autres conditions ou à un autre moment aurait pu avoir des conséquences tout à fait différentes, si cette femme avait été prête à y faire face. Selon les mots d'un autre professionnel : « les NGS rendent les gens malades », formule qui s'oppose frontalement à l'identité de soignant et à l'impératif du *primum non nocere*.

Le souci que la pratique clinique reste une pratique de soin mène ces professionnels à formuler deux solutions. Pour ce qui concerne le séquençage complet de l'exome, il s'agirait d'utiliser un filtre afin d'éviter de générer des données secondaires. Un système de deux consultations est également imaginé, l'une étant dédiée à la réponse à l'attente du patient, la seconde à l'information et éventuellement la mise en place du séquençage complet de l'exome. Ces solutions leur permettraient de rester fidèles à la conception qu'ils se font du soin.

21 B. DERBEZ, A. DE PAW, D. STOPPA-LYONNET, S. DE MONTGOLFIER, « Supporting disclosure of genetic information to family members: professional practice and timelines in cancer genetics », *Fam Cancer*, 2017, 16 (3): 447-457 ; D. D'AUDIFFRET VAN HAECKE, S. DE MONTGOLFIER, « Genetic test results and disclosure to family members: qualitative interviews of healthcare professionals' perceptions of ethical and professional issues in France », *J Genet Couns*, 2016, 25(3), 483-94.

LE CHANGEMENT DE TONALITÉ DE LA CONSULTATION

« C'est la technologie qui nous dicte ce que nous faisons ». Les sentiments de courir après la technique, de subir des contraintes économiques et politiques et de suivre les équipes qui ont déjà mis en place le séquençage complet de l'exome ont été exprimés pendant les entretiens. Le sentiment d'impuissance devant des pratiques qui remettent en question certains des fondements de l'éthique médicale et de la relation de soin est clair : « de toutes façons, nous n'avons pas le choix ». Les professionnels expriment enfin un fort sentiment de malaise, à tel point que l'un d'entre eux explique qu'il vaut mieux « ne pas penser trop » à ce qui est en train de se mettre en place et au changement de tonalité des consultations.

Comment dans ce contexte trouver des lignes directrices pour espérer générer l'invention normative qui reste une voie ouverte lorsque des principes éthiques pourtant reconnus ne s'appliquent que difficilement dans un contexte contraint ? Il semble qu'un cheminement pourrait s'inaugurer à partir d'une réflexion sur la confiance, qui semble ici mise à mal sous plusieurs aspects.

Dans le contexte analysé ici, la confiance tient à la croyance en la valeur professionnelle et morale d'une personne. Dans la relation de soin, la confiance est précisément mise en jeu parce qu'il y a engagement moral et pas seulement gestion des risques²². De la part d'un professionnel en qui nous avons confiance, il est difficile d'imaginer une incompétence, une tromperie ou une trahison. Dans le contexte du soin médical, cette confiance renvoie également au fait que le soigné peut s'appuyer sur le soignant. Enfin, elle est soutenue par une délibération commune²³ et est fondée dans le respect de règles (comme celle du consentement éclairé) qui donnent un cadre à la relation.

Les entretiens invitent à penser que cette confiance est mise à mal du point de vue de la véracité de la connaissance et de la sincérité des arguments. La notion « d'utilité clinique » à laquelle renvoie le concept de gène actionnable est problématique. Les informations ne semblent pas toutes fiables et leurs fondements épistémologiques sont sujets à caution. Peu convaincus de la véracité des connaissances, ils peuvent se sentir peu sincères dans le développement des arguments relatifs à l'intérêt de l'analyse d'un panel de gènes ou au bénéfice du séquençage de l'ensemble du génome.

Le malaise pourrait également être lié à la rencontre entre clinique et biologie moléculaire qui proposent des visions différentes de la maladie. Les cliniciens nous le rappellent : un variant génétique pourtant associé statistiquement à une pathologie peut ne pas avoir de signification clinique. Chaque situation clinique est singulière, pose des questions singulières et demande une réponse singulière. En ce sens, la clinique

²² Sur cette distinction, cf. O. O'NEILL, *Autonomy and trust in bioethics*, Cambridge University Press, 2002.

²³ Cf. P. BARRIER, *Le patient autonome*, PUF, 2016 ; C. LEFEVE, « La relation de soin doit-elle être une relation d'amitié ? », in *La philosophie du soin. Éthique, médecine et société*, PUF, 2010, p. 105-126.

relève d'une compréhension du vivant non congruente avec la recherche systématique d'anomalies génétiques en dehors d'un contexte posé par la clinique.

Tromperie et trahison sont des concepts relationnels : ils sont définis par rapport à des attentes. Le soin est également défini par les professionnels comme une réponse aux attentes du patient. Parce qu'ils sont peu convaincus de l'utilité clinique des nouvelles techniques de séquençage, ces derniers redoutent d'autant plus un affaiblissement de la relation de soin : il leur sera difficile de répondre aux attentes des patients. Enfin, une étude a montré que de manière hypothétique et prospective une majorité de personnes souhaite « tout savoir », y compris des données incertaines et secondaires²⁴. Cependant, cette perspective ne se situe-t-elle pas précisément en dehors d'une relation de soin ? « Vouloir tout savoir » est une attente qui ne prend pas en compte l'expérience des psychologues et des médecins. Dans le cadre d'une relation de soin confiante, on peut penser que les compétences du médecin, qui comprennent aussi son expérience, pourraient permettre de mieux définir les attentes de chaque patient, et ce dans le cadre d'une délibération commune.

52

CONCLUSION

La surprise générée par les premiers entretiens visant à mieux comprendre ce qui constitue un « problème éthique » pour les professionnels de santé a initié un entretien collectif dont l'analyse demande à être comparée et complétée par d'autres enquêtes empiriques qualitatives concernant les données secondaires.

Avec les NGS, le concept de consentement éclairé semble devenir impraticable. La clinique questionne l'utilité des connaissances ainsi générées : le fossé pourrait se creuser relativement aux attentes des patients concernant les « gènes actionnables ». Mais parce qu'elles soulignent le fait que la conception du soin portée par les cliniciens est mise à mal par les pratiques de séquençage à haut débit, ces données invitent précisément à repartir de la relation de confiance propre au soin médical pour inventer des solutions plus satisfaisantes.

²⁴ A. MIDDLETON, K.L. MORLEY, E. BRAGIN *et al.* « Attitudes of nearly 7000 health professionals, genomic researchers and publics toward the return of incidental results from sequencing research », *Eur J Hum Genet*, 2016, 24: 21-29.