

Favoriser l'autonomie du patient face aux données additionnelles en médecine génomique

Guillaume Durand, Manon Guillet and Sandra Mercier

Volume 2, Number 2, 2019

URI: <https://id.erudit.org/iderudit/1065692ar>

DOI: <https://doi.org/10.7202/1065692ar>

[See table of contents](#)

Publisher(s)

Programmes de bioéthique, École de santé publique de l'Université de Montréal

ISSN

2561-4665 (digital)

[Explore this journal](#)

Cite this article

Durand, G., Guillet, M. & Mercier, S. (2019). Favoriser l'autonomie du patient face aux données additionnelles en médecine génomique. *Canadian Journal of Bioethics / Revue canadienne de bioéthique*, 2(2), 135–142.
<https://doi.org/10.7202/1065692ar>

Article abstract

In recent years, we have witnessed a technological revolution in molecular genetics with the advent of next-generation sequencing (NGS). During medical genetics consultations in hospitals, patients are confronted with the difficult question of research and disclosure of so-called additional data, which are not related to their pathology, the primary data. This may be incidental data (the discovery is incidental) or secondary data, i.e., data actively searched for in a defined list of genes. How can we ensure that patients are sufficiently autonomous in dealing with this issue? What is the role of the healthcare team? Can we harmonize practices with respect to these data? We propose a variable scale strategy applied to genetics that consists in adapting the degree of autonomy required according to the medical impact and the level of reliability of the genetic data transmitted to the patient. We also provide elements to promote patient autonomy. We believe it is necessary to separate primary from additional data, to develop the means to provide adequate information to patients, and finally to support patients in their process with psychological support and to respecting a certain period of reflection. Ultimately, it is the responsibility of the medical team to assess, on a case-by-case basis, the appropriateness of seeking this data and disclosing it to the patient.

All Rights Reserved © Guillaume Durand, Manon Guillet, Sandra Mercier, 2019



This document is protected by copyright law. Use of the services of Érudit (including reproduction) is subject to its terms and conditions, which can be viewed online.

<https://apropos.erudit.org/en/users/policy-on-use/>

érudit

This article is disseminated and preserved by Érudit.

Érudit is a non-profit inter-university consortium of the Université de Montréal, Université Laval, and the Université du Québec à Montréal. Its mission is to promote and disseminate research.

<https://www.erudit.org/en/>

ARTICLE (ÉVALUÉ PAR LES PAIRS / PEER-REVIEWED)

Favoriser l'autonomie du patient face aux données additionnelles en médecine génomique

Guillaume Durand^{1,2,3}, Manon Guillet¹, Sandra Mercier^{3,4,5}

Résumé

Depuis ces dernières années, nous assistons à une révolution technologique en génétique moléculaire avec l'avènement du séquençage de nouvelle génération (NGS). Lors des consultations médicales de génétique à l'hôpital, le patient est confronté à la question difficile de la recherche et de la divulgation des données dites additionnelles, qui ne sont pas en lien avec sa pathologie, la donnée primaire. Il peut s'agir de données incidentes (la découverte est fortuite) ou de données secondaires, c'est-à-dire des données recherchées activement dans une liste de gènes définie. Comment s'assurer de l'autonomie suffisante des patients face à cette question? Quel est le rôle de l'équipe soignante? Peut-on harmoniser les pratiques relativement à ces données? Nous proposons une *stratégie de l'échelle variable* appliquée à la génétique qui consiste à adapter le degré d'autonomie exigé en fonction de l'impact médical et du niveau de fiabilité des données génétiques transmises au patient. Nous apportons également des éléments pour favoriser l'autonomie du patient. Il nous paraît nécessaire de dissocier distinctement la donnée primaire des données additionnelles, de développer les moyens visant à délivrer une information adéquate au patient et enfin d'accompagner le patient dans sa démarche par un soutien psychologique et de respecter un délai de réflexion. De manière ultime, il appartient à l'équipe médicale d'évaluer au cas par cas du bienfondé de la recherche de ces données et de leur révélation au patient.

Mots-clés

autonomie, génétique, données additionnelles, éthique, séquençage de nouvelle génération

Abstract

In recent years, we have witnessed a technological revolution in molecular genetics with the advent of next-generation sequencing (NGS). During medical genetics consultations in hospitals, patients are confronted with the difficult question of research and disclosure of so-called additional data, which are not related to their pathology, the primary data. This may be incidental data (the discovery is incidental) or secondary data, i.e., data actively searched for in a defined list of genes. How can we ensure that patients are sufficiently autonomous in dealing with this issue? What is the role of the healthcare team? Can we harmonize practices with respect to these data? We propose a *variable scale strategy* applied to genetics that consists in adapting the degree of autonomy required according to the medical impact and the level of reliability of the genetic data transmitted to the patient. We also provide elements to promote patient autonomy. We believe it is necessary to separate primary from additional data, to develop the means to provide adequate information to patients, and finally to support patients in their process with psychological support and to respecting a certain period of reflection. Ultimately, it is the responsibility of the medical team to assess, on a case-by-case basis, the appropriateness of seeking this data and disclosing it to the patient.

Keywords

autonomy, genetics, additional data, ethics, new generation sequencing

Introduction

Depuis ces dernières années, nous assistons à une révolution technologique en génétique moléculaire avec l'avènement du séquençage haut débit ou séquençage de nouvelle génération (NGS : Next Generation Sequencing) qui permet de séquencer simultanément l'ensemble des régions codantes de nos 21 000 gènes (exome ; 1,5% de notre ADN) voire la totalité de notre ADN (génome). La chute vertigineuse du coût de ces techniques – le coût du génome est passé d'environ 50 millions de dollars en 2003 à 1 300 USD\$ en 2019 [1] – a permis leur accessibilité croissante en recherche et actuellement en diagnostic. L'apport de ces techniques pour l'identification de la cause génétique de nombreuses pathologies est essentiel, en particulier dans le domaine des maladies rares [2]. De nombreux patients sont déjà concernés et le seront d'autant plus en France dans les prochaines années par le déploiement du Plan France Médecine Génomique 2025 [3]. Ce plan est mis en place à la demande du gouvernement français dans le but d'examiner l'accès au diagnostic génétique actuellement et de l'améliorer sous 10 ans. Or ce séquençage massif soulève de nombreuses questions éthiques : sous prétexte d'avoir l'accessibilité au séquençage de l'exome ou du génome, doit-on rechercher d'autres informations que celles souhaitées initialement par le patient? Quelle est la fiabilité de l'interprétation des variants identifiés en population générale? Quels seraient les bénéfices et les risques pour le patient dans ce contexte? Comment pouvons-nous harmoniser nos pratiques sur le territoire français et face à la mondialisation? Dans cet article, nous nous intéressons aux problèmes liés à ses applications dans les consultations médicales de génétique à l'hôpital et en particulier à la question de la recherche ou non des données dites additionnelles comprenant les données incidentes et secondaires.

Prenons l'exemple d'une femme de 30 ans, Madame B, souffrant d'un diabète atypique d'étiologie inconnue et à qui une étude de génome est proposée pour rechercher la cause de sa pathologie (donnée primaire). Ayant accès à l'ensemble de la séquence de son génome, il est possible d'identifier une anomalie génétique sans rapport avec la donnée primaire, soit de manière fortuite (donnée incidente), soit en recherchant activement si Mme B est porteuse de variations ailleurs dans son génome (données secondaires). Mme B ne présente pas de signes en rapport avec cette découverte de données additionnelles : elle est dite « asymptomatique » pour cette indication. L'*American College of Medical Genetics* (ACMG) a défini une liste de 59 gènes (ACMG SF v2.0) dits médicalement « actionnables » et correspondant à 27 pathologies [4] pour lesquelles des mesures de prévention ou de soins pourraient être proposées au patient. Il s'agit principalement de prédispositions aux cancers, à des maladies cardiovasculaires avec risque de mort subite (dissections artérielles, troubles du rythme ou de la conduction cardiaque) et certaines maladies métaboliques. L'ACMG recommande ainsi la recherche systématique de telles données additionnelles depuis 2013, quel que soit l'âge du patient. Il serait techniquement possible d'aller plus loin et d'étendre les pathologies recherchées : maladies récessives avec risque pour la descendance (ex. :

mucoviscidose, amyotrophie spinale infantile), maladies neuro-dégénératives d'apparition tardive (ex. : sclérose latérale amyotrophique, maladie d'Alzheimer précoce), etc. Contrairement à l'ACMG, l'*European Society of Human Genetics* (ESHG) recommande une approche ciblée afin d'éviter la découverte de données additionnelles [5,6]. Dans le même sens, le *Canadian College of Medical Geneticists* (CCMG) se positionne en 2015 contre la recherche de données secondaires, même dans le cas de gènes actionnables [7]. Devant cette divergence des points de vue, il nous semble important de nous questionner sur ce sujet en prenant en compte l'autonomie du patient face aux données additionnelles. À l'heure de la mondialisation, la société évolue vers plus de libertés individuelles ; comme nous l'avons vu, les techniques de génétique moléculaire sont de plus en plus performantes et accessibles, mais faut-il pour autant donner l'accès au patient à des données additionnelles sans se préoccuper de son degré d'autonomie et de sa préparation à recevoir ces informations ?

Jusqu'en 2019, la loi française ne semblait pas à première vue favorable à la transmission de données additionnelles au patient. L'arrêté du 27 mai 2013 commence par disposer que « le droit en vigueur (...), pour protéger le patient d'informations inutiles, angoissantes ou dont la révélation n'est pas désirée, n'est pas en faveur de la transmission d'informations autres que celle initialement recherchée et pour laquelle le patient a consenti à la réalisation de l'examen. » [8]. Or, lors d'une consultation de génétique, le consentement à la divulgation d'informations fortuites est une condition disposée par le même arrêté : le patient doit être informé du « risque éventuel d'identification de caractéristiques génétiques sans relation directe avec la prescription » et de son droit de refuser ces résultats. Finalement, concernant les données additionnelles « dont les conséquences sont susceptibles de mesures de prévention, y compris de conseil génétique, ou de soins », l'appréciation de la situation (divulguer, rechercher des informations) est laissée au médecin – sur la base du consentement exprès¹ du patient et donc de son autonomie. Le projet de révision de la loi de bioéthique en 2019 semble aller dans ce sens et prévoit, sous condition du consentement de l'intéressé, « d'informer la personne de découvertes génétiques incidentes, au cours d'un examen réalisé à d'autres fins, dès lors que ces informations présentent une utilité au plan médical pour elle-même ou pour les membres de sa famille » [9]. Cet article vise à étudier les conditions du recueil d'un consentement libre et éclairé [10] du patient relativement aux données additionnelles. À quelles conditions un patient peut-il prendre une décision autonome relative à ces données ? Quel doit être le rôle de l'équipe soignante ? Peut-on harmoniser les pratiques relativement aux données additionnelles ?

Les conditions de l'autonomie du patient

À l'origine politique, le grec « *autonomia* » signifie l'indépendance ou l'autodétermination d'un État. C'est ce sens qu'on trouve chez les historiens grecs comme Thucydide ou Xénophon. Aristote, les stoïciens, mais plus encore les philosophes modernes Rousseau et en particulier Kant intériorisent et individualisent la notion. Conformément à l'étymologie (du grec *auto*, soi-même, et *nomos*, la loi), est autonome le sujet *législateur* de son action, c'est-à-dire l'individu qui établit lui-même les lois de son agir. Selon ce modèle kantien de l'auto-législation, la volonté est autonome lorsqu'elle n'est pas déterminée par les sentiments ou par les désirs, mais par la seule loi morale, c'est-à-dire la loi qu'elle trouve en elle-même, dans la raison : « L'autonomie de la volonté est cette propriété qu'a la volonté d'être à elle-même sa loi (indépendamment de toute propriété des objets du vouloir) » [11]. Elle est au contraire hétéronome lorsqu'elle est déterminée, de manière « pathologique » par la sensibilité, c'est-à-dire par le sentiment de plaisir ou de peine que lui procure tel ou tel objet. Être autonome, c'est agir conformément aux lois universelles – aux « impératifs catégoriques » [11] – que la raison nous prescrit. Au XX^e siècle, la bioéthique, l'éthique médicale et clinique – en particulier anglo-américaines – réhabilitent la sensibilité et le particulier pour penser l'autonomie selon une acception plus large que celle de la seule tradition kantienne. Selon ce second modèle de l'indépendance ou de l'autodétermination [12] – dans la continuité des écrits des philosophes libéraux tels que J. Locke et J. S. Mill – l'autonomie signifie la capacité ultime qu'aurait l'individu de penser et d'agir, en connaissance de cause, selon ses opinions, ses croyances, ses valeurs et ses désirs. Dans la lignée des travaux de T. Beauchamp et J. Childress, une décision est dite autonome, si celle-ci satisfait au moins deux conditions [13] : la liberté, soit l'absence d'influence contraignante sur la volonté ; l'intelligibilité, c'est-à-dire la compréhension de la situation et de ses conséquences. La décision du patient qui se rend en consultation génétique et à qui on pose la question de la révélation de données incidentes et de la recherche des données secondaires remplit-elle ces deux conditions ?

Lorsqu'un patient délibère et prend une décision, il est influencé par des facteurs externes (médecin, proches, culture, etc.) et aussi internes (désirs, croyances, etc.). Par exemple, la confiance qu'un patient a envers son médecin peut le conduire à accepter aveuglément ce que celui-ci lui propose : il est rare qu'un patient refuse les examens médicaux qui lui sont proposés [14]. Le désir de savoir est aussi nourri par le passif d'errance médicale de beaucoup de patients consultant en génétique et qui peuvent alors confondre dans leur précipitation donnée primaire et données additionnelles [15]. Est-ce le désir de savoir, un désir ici irréflecté et incontrôlé, qui détermine la décision du patient ? Or une influence n'est pas nécessairement une contrainte : une influence *inclinez* à adopter un choix, sans nécessité, alors qu'une contrainte force la volonté. Un patient peut demeurer libre d'exercer son autonomie, malgré différents types d'influences, plus ou moins coercitives, si le soignant l'aide à mettre en place un recul critique à l'égard de ces influences et qu'il lui garantit des conditions favorables à l'exercice libre de sa volonté (durée et lieu de la consultation, délai de réflexion, accompagnement psychologique, etc.). Plutôt qu'une propriété catégorielle, l'autonomie est pour l'éthique biomédicale une propriété graduelle et variable ; elle admet donc des degrés [17]. Selon cette conception scalaire, l'autonomie du patient, en génétique comme dans toute consultation médicale, est l'*horizon*

¹ L'arrêté du 27 mai 2013 portant sur les bonnes pratiques exige en effet le recueil du consentement exprès du patient avant la divulgation de résultats ayant une conséquence clinique connue sans rapport avec la prescription.

² Une inclination n'est pas une nécessité ; voir Leibniz [16, §46].

de la relation de soin et non un simple *déjà-là* devant lequel le soignant devrait s'incliner. On peut encore soutenir que l'autonomie psychique est relationnelle, au sens où elle est l'horizon de la relation médecin-patient et qu'elle est favorisée par celle-ci : ni simplement paternaliste, ni simplement informative (où le médecin serait simple prestataire de service et informerait le patient qui déciderait seul de la voie à suivre, selon ses propres valeurs), cette relation est à la fois « délibérative » et « interprétative » selon la formule d'Ezekiel Emanuel [18]. Il s'agit d'aider le patient à choisir, par le dialogue, la meilleure voie d'un point de vue médical et aussi de l'aider à prendre une décision qui réalise au mieux ses valeurs. Le médecin participe ainsi à l'autonomisation du patient et rend parfois plus cohérent son système de valeurs.

Dans cette logique, selon l'arrêté du 27 mai 2013, avant la prescription d'une étude génétique, le médecin doit informer dûment le patient sur le cadre de l'examen, ses limites, ses conséquences individuelles et familiales, mais également sur « le risque éventuel d'identification de caractéristiques génétiques sans relation directe avec la prescription » [8]. Mais est-il encore possible, dans cette durée limitée et déjà chargée de la consultation, de recueillir un consentement (ou un refus) véritablement libre et éclairé quant à la recherche des données additionnelles? Et comment préserver le droit de ne pas savoir? [19] Ce sont en particulier la complexité et les incertitudes relatives à ces données qui compliquent la compréhension possible du patient.

En effet, la liste des gènes actionnables de l'ACMG (ACMG SF v2.0) est souvent prise en référence pour la recherche de données secondaires et correspond essentiellement à des prédispositions génétiques qui pouvaient être recherchées jusque-là uniquement en cas d'antécédents familiaux. Une personne ayant suivi une démarche de diagnostic présymptomatique et porteuse de l'anomalie familiale a donc un risque supérieur au reste de la population générale, mais elle ne développera pas nécessairement la maladie. La médecine n'est ici que partiellement *prédictive*, c'est-à-dire probabiliste et en l'absence d'antécédents familiaux, il n'existe pour l'instant pas de données fiables permettant d'estimer précisément le potentiel sur-risque conféré par un variant dans ces gènes pour un individu donné comme le montre les résultats de la cohorte de personnes âgées en bonne santé, *Welllderly*, dans laquelle la fréquence des variants de la liste des gènes de l'ACMG n'est pas différente d'une cohorte de personnes jeunes [20]. Il peut exister chez le même individu des facteurs protecteurs génétiques et/ou environnementaux qui vont à l'inverse faire diminuer le risque de survenue de la pathologie. Ensuite, le séquençage de génome met en évidence de nombreux variants chez une personne (environ 100 000) [2]. La plupart de ces variants sont bénins, mais certains sont des variants de signification inconnue (VSI), dont on ne sait déterminer leur caractère bénin ou pathogène dans l'état des connaissances actuelles. L'interprétation de ces variants reste très complexe et il est donc difficile pour le patient – comme pour le médecin – d'avoir une perception fiable et précise des risques qu'il a de développer la maladie [7]. Or, lorsque le niveau de risque ne peut être déterminé de façon fiable, se pose la question de la prise en charge médicale, c'est-à-dire du degré d'« actionnabilité » du variant identifié, qui sera proposée au patient et qui pourrait ne pas être adaptée au risque réel [19].

Dans le sens de cette incertitude, l'ACMG a recommandé en avril 2019 d'utiliser la liste ACMG SF v2.0 uniquement pour la recherche de données additionnelles chez des patients et non en population générale du fait de la pénétrance incomplète de variants dans certains gènes et au nom du principe de non-malfaisance [21]. Comme d'autres auteurs, cette position nous interroge puisqu'une donnée additionnelle chez un patient n'ayant pas d'antécédents familiaux particuliers et asymptomatiques pour la pathologie en question est aussi incertaine qu'une donnée additionnelle identifiée chez une personne de la population générale ; l'ACMG le souligne elle-même : « We also recognize the danger in moving forward with population-based screening in the absence of robust evidence » [22,23]. Au lieu de réduire les incertitudes, le rendu des données additionnelles risque donc d'en ajouter, accompagnées de nouvelles angoisses, en plus de celles liées à la donnée primaire [24].

Or l'angoisse générée chez le patient par une information médicale est le fait de la plupart des annonces de maladies. Si elle peut être traumatisante pour le patient, elle peut également le conduire à adapter ses habitudes de vie à ses risques génétiques, à se préparer psychologiquement à l'arrivée de la maladie et à prendre des dispositions pratiques (la rédaction de directives anticipées par exemple). C'est le phénomène d'anticipation décrit par J. Sutter [25]. De plus, l'accompagnement par l'équipe médicale, la compréhension et l'adhésion du patient sont donc primordiales pour qu'il puisse apprécier les bienfaits de l'angoisse sans être débordé par sa dimension traumatisante. Il convient donc d'évaluer avec prudence les capacités du patient à décider en connaissance de cause s'il souhaite faire face à de telles informations, mais aussi et surtout de l'accompagner vers une décision la plus autonome possible. Quels sont donc les outils qui nous permettent de favoriser et d'évaluer l'autonomie du patient?

Favoriser l'autonomie du patient face aux données additionnelles

Un consentement éclairé quant aux données génétiques n'exige pas une compréhension *complète* de la situation, qui est sans doute en elle-même impossible à atteindre, mais une compréhension *adéquate* des enjeux et de ses conséquences [17]. Un travail doit être initié par les généticiens pour déterminer de quelles informations les patients ont besoin pour une compréhension des enjeux suffisante. Il s'agit aussi d'éviter la *surcharge* d'informations qui entrave l'exercice du jugement et paralyse la volonté [26]. Remarquons qu'en France, la loi impose le recueil d'un consentement explicite (opt-in) du patient pour toute analyse génétique. Une autre approche possible du problème serait celle du consentement présumé (opt-out), comme c'est le cas en France pour le don d'organe post mortem (loi n°2016-41 du 26 janvier 2016) : si le patient n'est pas opposé de son vivant explicitement au don de ses organes, il est considéré comme consentant. Outre la question de savoir si un consentement présumé est un véritable consentement (*qui ne dit mot consent?* [27]), une telle approche est-elle concevable en médecine génomique et à la question des données additionnelles? Si l'on peut concevoir que la population française est

aujourd'hui mieux informée qu'hier quant au don d'organe, une telle information serait-elle envisageable et souhaitable concernant l'analyse génétique et en particulier les données additionnelles? Un rapport du Comité Consultatif National d'Éthique sur les États Généraux de 2018 a mis en lumière le manque de connaissance de la population générale sur la génétique et les tests [28]. Présumer un consentement du patient en la matière nous paraît donc à ce jour non pertinent. Surtout, déclarer au patient lors de la consultation en génétique que la loi le considère *a priori* comme consentant à la recherche et à la divulgation de données additionnelles, risquerait d'être interprétée par les patients comme une recommandation à réaliser l'analyse : son accord correspondrait au choix standard, par défaut. Cela constituerait une influence supplémentaire s'ajoutant à toutes celles qui s'exercent déjà sur les patients. Le recueil d'un consentement explicite à une analyse génétique, et plus particulièrement aux données additionnelles, nous semble donc préférable afin de préserver et de favoriser l'autonomie de la décision des patients.

Dans le cas où le patient souhaite être informé des données additionnelles issues du séquençage d'exome ou du génome, nous proposons de distinguer avec lui différents degrés de complexité en fonction de la fiabilité des données médicales et du type de pathologies recherchées. Il convient d'accompagner le patient « asymptotique » pour la(les) pathologie(s) recherchée(s) vers un degré d'autonomie adapté à sa demande. Telle est la *stratégie de l'échelle variable* qui consiste à adapter le degré d'autonomie recherché à la complexité de la décision à prendre: principalement, le degré d'incertitude du diagnostic et/ou du pronostic, le nombre d'options thérapeutiques envisagées, la complexité de la situation médicale en tant que telle, mais aussi l'importance des répercussions de la décision dans l'existence. Dans la lignée des travaux du philosophe américain J. F. Drane [29], nous distinguons trois catégories de données génétiques additionnelles (des plus simples aux plus complexes). Ces différentes catégories sont déclinées dans le tableau 1 et nous proposons pour chaque situation un niveau d'autonomie à atteindre associé à un accompagnement médical et psychologique adapté. Il s'agit ici d'un guide pour le médecin qui reste libre d'adapter sa prise en charge en fonction de la situation particulière rencontrée.

Tableau 1: Niveau d'autonomie requis pour un patient asymptotique selon le type de données additionnelles

| Catégorie | Type de données additionnelles | Données génétiques ⁽¹⁾ | Compétences requises | Exemples de personnes « incompetentes » A | Exemples de personnes « compétentes » B | Consultation médicale | Entretien psychologique |
|-----------|---|-----------------------------------|--|---|---|---|---|
| 1 | Risque pour la descendance (Pathologies accessibles au DPN ou DPI) Pathologies « actionnables »: prévention possible et/ou traitement curable disponible | Fiabiles | <ul style="list-style-type: none"> Conscience Capacité à consentir | <ul style="list-style-type: none"> DI sévère ou profonde Troubles psychiatriques sévères Personnes inconscientes ou totalement désorientées Personnes sous tutelle ou mineurs | <ul style="list-style-type: none"> DI modérée ou légère Troubles psychiatriques modérés Conditions listées en 2-B et 3-B | Demander au patient d'indiquer sa préférence | À la demande du patient Très recommandé en amont et en aval des résultats avec délai de réflexion |
| 2 | Pathologies « actionnables »: prévention possible et/ou traitement curable disponible | Incertaines | <ul style="list-style-type: none"> Compréhension de la situation médicale et du traitement Choix éclairé (sur la base des connaissances théoriques) Possibilité d'apprécier la part d'incertitude des résultats | <ul style="list-style-type: none"> DI modérée Troubles sévères de la personnalité Conditions listées en 1-A | <ul style="list-style-type: none"> DI légère Personnes borderline Conditions listées en 3-B | Interroger le patient sur la situation médicale, la prise en charge et les raisons objectives de son choix | À proposer en aval des résultats Très recommandé en amont et en aval des résultats avec délai de réflexion |
| 3 | Pathologies incurables à révélation tardive avec possibilité de DPN/DPI | Fiabiles ou incertaines | <ul style="list-style-type: none"> Appréciation de la situation et de ses conséquences Décision rationnelle: prise en compte des risques et des avantages sur le plan médical, mais aussi personnel (valeurs, croyances, etc.) | <ul style="list-style-type: none"> DI légère Personnes borderline Personnes indécises ou ambivalentes Conditions listées en 1-A et 2-A | Personne majeure, esprit critique et réfléchi | Interroger le patient sur la situation médicale et les raisons de son choix, y compris ses raisons personnelles | Indispensable en amont et en aval des résultats avec long délai de réflexion |

DI: déficience intellectuelle; DPN: diagnostic prénatal; DPI: diagnostic préimplantatoire.

⁽¹⁾ prenant en compte la pénétrance du variant, l'estimation du risque de pathologie et la conduite à tenir pour le patient et sa famille.

La première catégorie (C1) concerne des données génétiques fiabiles qui sont soit actionnables avec des mesures de prévention ou de soins directs pour la personne, soit qui comportent un risque de transmission de pathologie d'une particulière gravité pour la descendance. Dans ce dernier cas, il sera possible de recourir à un diagnostic prénatal ou préimplantatoire afin d'éviter la transmission à sa progéniture. Nous entendons par données « fiabiles » l'identification de variants pathogènes ou probablement pathogènes, respectivement de classe 5 ou 4 selon la classification de l'ACMG [30] dans des gènes bien connus en pathologie, pour lesquels une corrélation génotype-phénotype est clairement établie avec un haut degré d'actionnabilité pour le patient et sa famille.

La seconde catégorie (C2) concerne des données génétiques ou des prédispositions avec un certain degré d'incertitude, mais là encore qui sont actionnables ou qui comportent un risque de transmission de pathologie d'une particulière gravité pour la descendance. Dans ce cas, il existe des incertitudes pouvant être de différentes natures. Il peut s'agir, d'une part, d'un variant déjà décrit en pathologie, mais pour lequel il est difficile de savoir s'il confère un véritable sur-risque de la pathologie pour la personne donnée en cas de pénétrance incomplète (expression inconstante de la pathologie) ou en l'absence d'antécédents familiaux par exemple. D'autre part, il peut également s'agir d'un variant pour lequel la corrélation génotype-phénotype n'est pas clairement établie ou très variable et pour lequel le pronostic est imprécis.

La troisième catégorie (C3) concerne des données génétiques fiables ou incertaines (pénétrance incomplète, faible degré d'actionnabilité) pouvant être à l'origine de pathologies incurables à révélation tardive (sclérose latérale amyotrophique, maladie d'Alzheimer précoce, etc.) pour lesquelles un diagnostic prénatal ou préimplantatoire peut être proposé. L'accès d'un patient à de telles données additionnelles peut alors suivre l'arbre décisionnel suivant :

Pour C1

- Connaître de telles données est justifié d'un point de vue médical puisqu'une prise en charge spécifique peut être proposée au patient. Le degré de capacité exigé est ici simplement la conscience et la capacité à consentir de manière explicite. Dans ces situations, le patient évalué en définitive par le médecin comme incompetent est le plus souvent une personne reconnue comme légalement incompétente : un patient dans le coma, une personne atteinte de déficience intellectuelle profonde ou souffrant de troubles psychiatriques sévères, etc.
- Revenons au cas de Mme B, atteinte d'un diabète atypique : la recherche de données additionnelles met en évidence un statut d'hétérozygote pour le gène *DMD* impliqué dans la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD). La DMD est une pathologie récessive liée au chromosome X. Mme B est donc à risque de 50% de transmettre une atteinte musculaire sévère à un enfant de sexe masculin. Il s'agit d'un variant pathogène non-sens, déjà rapporté dans les bases de données de patients DMD ayant une pénétrance complète chez le garçon et une bonne corrélation génotype-phénotype. Nous le classons dans la catégorie C1. Des mesures de prévention pour elle (suivi cardiologique) et de conseil génétique (diagnostic prénatal ou préimplantatoire) pourront lui être proposées en cas de projet parental.
- Dans le cas particulier du mineur ou du majeur sous tutelle, l'étude pourra être envisagée comme le prévoit la loi concernant le diagnostic présymptomatique si « celui-ci ou sa famille peuvent personnellement bénéficier de mesures préventives ou curatives immédiates » [31]. La restriction légale de prescription dans ces cas particuliers permet de respecter l'autonomie future du mineur, mais également le respect du secret médical envers celui-ci et l'impact psychologique de ce résultat sur le mineur et le majeur sous tutelle.

Pour C2

- Le soignant doit rechercher et favoriser des capacités de compréhension et de raisonnement : la compréhension de la situation médicale et de la prise en charge proposée, l'appréciation de la part d'incertitude, la capacité de comparer les alternatives proposées et de prendre une décision basée sur cette compréhension. Bien accompagnées, certaines personnes atteintes de déficience intellectuelle légère ou de troubles mentaux (narcissiques, obsessionnels, borderline) se montreront capables de prendre une décision.
- Les individus qui pourraient être jugés comme insuffisamment compétents sont, en plus des types cités dans la première catégorie, les personnes souffrant de troubles sévères de la personnalité, phobiques, ou encore ayant des troubles de la mémoire à court terme qui entraverait leur compréhension et leur raisonnement.
- Par exemple, l'identification d'une mutation pathogène dans le gène *BRCA1* chez Mme B suggère une prédisposition aux cancers du sein et de l'ovaire. Or, en l'absence d'antécédents familiaux de cancers, il est difficile d'estimer son risque réel de développer un cancer du sein ou de l'ovaire. Ira-t-on jusqu'à lui conseiller une mastectomie bilatérale et une annexectomie (ablation des ovaires et des trompes de Fallope) prophylactiques? La part d'incertitude doit pouvoir être suffisamment appréhendée par la patiente.

Pour C3

- Décider de connaître de telles données exige que la personne apprécie la situation et qu'elle justifie sa décision, de manière cohérente, en s'appuyant sur ses opinions et ses valeurs. L'appréciation de la situation est ici le degré le plus haut de compétence selon Drane : une « compréhension qui est à la fois technique et personnelle, intellectuelle et sensible » [29]. Le sujet incompetent, en plus des types précédents, est un patient « ambivalent », hystérique ou encore dépressif. De manière générale, mais chaque situation doit être considérée comme singulière, le patient autonome est majeur, légalement compétent, réfléchi et autocritique.
- Par exemple, si Mme B souhaite savoir si elle est porteuse d'une prédisposition génétique à la sclérose latérale amyotrophique ou à une démence précoce de type Alzheimer alors que la pénétrance peut être incomplète et que nous n'avons pas à disposition des mesures préventives ou curatives à lui apporter dans l'immédiat, il est important qu'elle puisse apprécier justement quels seraient, pour elle et pour sa famille, les bénéfices et les risques de connaître son statut génétique. Nous prévoyons ainsi une prise en charge avec des consultations spécialisées, un délai long de réflexion et un suivi psychologique.

Afin d'accompagner au mieux les différents patients vers ces différents degrés d'autonomie, nous proposons de dissocier clairement la recherche de la donnée primaire (i) de celle des données additionnelles (ii) et de recueillir ainsi deux consentements à des moments bien distincts. Dans notre expérience et comme rapporté dans la littérature, les patients

souhaitent majoritairement connaître leurs données incidentes lorsqu'ils signent le consentement initial. Ceci permettrait au patient de ne pas faire d'amalgame entre la donnée primaire et les données additionnelles et de ne pas être influencé par la volonté de connaître la donnée primaire qui retentit sur le choix de connaître également les données additionnelles [15]. Les patients sont également influencés par la confiance qu'ils ont dans leur médecin qui leur fait signer le consentement et par le manque de recul sur les conséquences que peuvent avoir de telles connaissances sur eux. Distinguer deux consentements leur permettrait de bénéficier d'un délai de réflexion ainsi que d'une information plus complète nécessaire à la prise de décision comme cela est actuellement recommandé dans le diagnostic présymptomatique [24,32]. Nous nous inquiétons du retentissement personnel et familial, potentiellement délétère, pour les individus d'avoir connaissance de données additionnelles sans y avoir été bien préparés. D'ailleurs, les personnes ayant une meilleure connaissance des tests génétiques et de leurs conséquences sont généralement les plus réticentes à connaître leurs données additionnelles [33,34]. En pratique, pour le laboratoire, cela signifierait, à partir de la même étude d'exome ou de génome, un rendu des résultats en deux temps; d'abord la donnée primaire et, ensuite, seulement si le patient le souhaite, les données additionnelles :

1. Le premier consentement porterait uniquement sur la donnée primaire et serait recueilli à l'issue de la première consultation – pour une personne reconnue comme suffisamment autonome au regard de sa situation et dans le respect légal des règles de bonnes pratiques [31].
2. Après le rendu des résultats pour la donnée primaire, les patients seraient informés de la possibilité de connaître des données additionnelles. Une consultation dédiée serait alors proposée avec recueil d'un deuxième consentement spécifique pour les données additionnelles en proposant le choix pour le rendu des données de catégorie C1, C2 et/ou C3. Il faudra enrichir les différents supports existants d'aide à l'information et à la décision du patient dédié à la consultation de génétique: des films pédagogiques de la filière AnDDI-Rares sur le séquençage à haut débit et les données secondaires [35], mais aussi différents modèles d'aide à la décision [36]. Dans certains cas, en particulier face à des données de type C3, un long délai de réflexion et un accompagnement psychologique pourraient être exigés avant toute divulgation, dont le but serait de permettre au patient de gagner en autonomie. L'enjeu est d'éclairer et d'émanciper au maximum les individus des différentes formes d'influences qui peuvent entraver leur jugement et leur volonté. Là encore, selon les types de données et de degrés d'autonomie, il appartiendrait à l'équipe médicale d'évaluer les capacités du patient à décider de rechercher et de recevoir finalement les données (tableau 1), mais aussi de l'autonomiser dans cette prise de décision.

Conclusion

À ce jour, le rendu des données additionnelles chez le patient nous paraît délicat dans l'état des connaissances actuelles du fait d'incertitudes importantes concernant l'interprétation de nombreux variants, l'estimation du risque et la conduite à tenir pour les patients et leur famille. À l'avenir, une meilleure connaissance de l'impact des variants en dehors d'un contexte pathologique permettra de mieux estimer le risque et d'adapter la conduite à tenir pour un patient donné dans le cadre d'une médecine de précision. Il sera alors envisageable de proposer aux patients de rechercher ces données additionnelles en prenant en compte leur niveau d'autonomie et en les aidant à augmenter leur degré d'autonomie en fonction de leur demande. La prescription pour la recherche de la donnée primaire doit être bien dissociée de celle pour les données additionnelles. De manière ultime, il appartiendra à l'équipe médicale d'évaluer au cas par cas du bienfondé de la recherche de ces données et de leur révélation au patient pour que la balance bénéfice-risque pour un patient donné penche en sa faveur.

Remerciements

Nous tenons à souligner l'appui du projet DataSanté pour cette recherche.

Conflits d'intérêts

G. Durand et S. Mercier collaborent à l'élaboration de cours en ligne avec B. Williams-Jones, éditeur en chef de la revue ; Williams-Jones n'a pas participé à l'évaluation de l'article.

Responsabilités des évaluateurs externes

Les recommandations des évaluateurs externes sont prises en considération de façon sérieuse par les éditeurs et les auteurs dans la préparation des manuscrits pour publication. Toutefois, être nommé comme évaluateur n'indique pas nécessairement l'approbation de ce manuscrit. Les éditeurs de la [Revue canadienne de bioéthique](#) assument la responsabilité entière de l'acceptation finale et de la publication d'un article.

Édition/Editors: Charles Dupras & Louise Ringuette

Évaluation/Peer-Review: Anonymous & Ma'n Zawati

Affiliations

¹ Département de philosophie, UFR Lettres et Langues, Université de Nantes, Nantes, France

² Centre Atlantique de Philosophie (CAPHI, EA 7463), Université de Nantes, Nantes, France

³ MSH Ange Guépin (USR 3491 – CNRS), Nantes, France

⁴ INSERM UMR 1087, CNRS UMR 6291, Nantes, France

⁵ Faculté de médecine, Université de Nantes, Nantes, France

⁶ Service de génétique médicale, CHU de Nantes, Nantes, France

Acknowledgements

We wish to acknowledge the support of the DataSanté project for this research.

Conflicts of Interest

G. Durand and S. Mercier are collaborating in the development of online courses with B. Williams-Jones, Editor-in-chief of the journal; Williams-Jones was not involved with the evaluation of the article.

Peer-reviewer responsibilities

Reviewer evaluations are given serious consideration by the editors and authors in the preparation of manuscripts for publication. Nonetheless, being named as a reviewer does not necessarily denote approval of a manuscript; the editors of [Canadian Journal of Bioethics](#) take full responsibility for final acceptance and publication of an article.

Correspondance / Correspondence: Guillaume Durand guillaume.durand@univ-nantes.fr

Reçu/Received: 20 Dec 2018 **Publié/Published:** 5 Nov 2019

Les éditeurs suivent les recommandations et les procédures décrites dans le [Code of Conduct and Best Practice Guidelines for Journal Editors](#) de COPE. Plus précisément, ils travaillent pour s'assurer des plus hautes normes éthiques de la publication, y compris l'identification et la gestion des conflits d'intérêts (pour les éditeurs et pour les auteurs), la juste évaluation des manuscrits et la publication de manuscrits qui répondent aux normes d'excellence de la revue.

The editors follow the recommendations and procedures outlined in the COPE [Code of Conduct and Best Practice Guidelines for Journal Editors](#). Specifically, the editors will work to ensure the highest ethical standards of publication, including: the identification and management of conflicts of interest (for editors and for authors), the fair evaluation of manuscripts, and the publication of manuscripts that meet the journal's standards of excellence.

Références

1. Wetterstrand KA. [The cost of sequencing a human genome](#). National Human Genome Research Institute; 2019 Oct 24.
2. Wright CF, Fitzpatrick DR, Firth HV. [Paediatric genomics: diagnosing rare disease in children](#). *Nature Reviews Genetics*. 2018;19(5):253-268.
3. Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé (AVIESAN). [Plan France Médecine Génomique 2025](#). 2016 Jun 22.
4. Kalia S, Adelman K, Bale S, et al. [Recommendations for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing, 2016 update: a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics](#). *Genetics in Medicine*. 2017;19(2):249-255.
5. Van El CG, Cornel MC, Borry P, Hastings RJ, Fellmann F, Hodgson SV. ESHG Public and Professional Policy Committee, et al. [Whole-genome sequencing in health care. Recommendations of the European Society of Human Genetics](#). *European Journal of Human Genetics*. 2013;21(6):580-584.
6. Matthijs G, Souche E, Alders M, Corveleyn A, Eck S, et al. [Guidelines for diagnostic next-generation sequencing](#). *European Journal of Human Genetics*. 2016;24(1):2-5.
7. Boycott K, Hartley T, Adam S, Bernier F, Chong K, Fernandez BA, et al. [The clinical application of genome-wide sequencing for monogenic diseases in Canada: Position Statement of the Canadian College of Medical Geneticists](#). *Journal of Medical Genetics*. 2015; 52(7):431-7.
8. République Française. [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](#). JORF n°0130 du 7 juin 2013 page 9469, texte n° 14.
9. Favereau E, Mallaval C. [Bioéthique : ce que prévoit le projet de loi](#). Libération, 2019 juin 27.
10. République Française. Art. 11, [Loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé](#). Article L1111-4 du Code de la santé publique.
11. Kant E. *Fondements de la métaphysique des mœurs*. Paris : Vrin, Bibliothèque des textes philosophiques; 2008.
12. Baertschi B. L'autonomie de la personne. In: Durand G, Jean M (dir.). *L'autonomie à l'épreuve du soin*. Nantes : Editions Nouvelles Cécile Defaut; 2015:37-54.
13. Durand G. [Chapitre 8. Évaluer l'autonomie du patient : le médecin à l'épreuve de la métaphysique](#). *Journal International de Bioéthique et d'éthique des sciences*. 2019;2(30):169-180.
14. Roche M, Berg J. [Incidental findings with genomic testing: implications for genetic counseling practice](#). *Current Genetic Medicine Reports*. 2015;3(4):166-176.
15. Sapp J, Johnson J, Driscoll K et al. [Evaluation of recipients of positive and negative secondary findings evaluations in a hybrid CLIA-Research sequencing pilot](#). *American Journal of Human Genetics*. 2018;103(3):358-366.
16. Leibniz G. *Essais de Théodicée sur la bonté de Dieu, la liberté de l'homme et l'origine du mal*. Paris : Flammarion, GF ; 1999.
17. Beauchamp T, Childress J. *Les principes de l'éthique biomédicale*. Trad. M Fisbach. Paris: Les Belles Lettres, 2008.
18. Emanuel EJ, Emanuel LL. [Four models of the physician-patient relationship](#). *JAMA*. 1992;267(16):2221-6.
19. Isidor B, Julia S, Saugier-Verber P, et al. [Searching for secondary findings: considering actionability and preserving the right not to know](#). *European Journal of Human Genetics*. 2019;27:1481-84.
20. Erikson GA, Bodian DL, Rueda M. [Whole-genome sequencing of a healthy aging cohort](#). *Cell*. 2016;165(4):1002-11.
21. ACMG Board of Directors. [The use of ACMG secondary findings recommendations for general population screening: a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics \(ACMG\)](#). *Genetics in Medicine*. 2019;21(7):1467-68.
22. Nussbaum RL, Haverfield E, Esplin ED, Aradhya S. [Response to "The use of ACMG secondary findings recommendations for general population screening: a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics \(ACMG\)"](#). *Genetics in Medicine*. 2019. doi: 10.1038/s41436-019-0572-4.
23. American College of Medical Genetics and Genomics Board of Directors. [ACMG response to Nussbaum et al. letter on ACMG policy statement: the use of secondary findings recommendations for general population screening: a policy statement of the ACMG](#). *Genetics in Medicine*. 2019. doi: 10.1038/s41436-019-0573-3
24. Houdayer F, Putois O, Babonneau ML, et al. [Secondary findings from next generation sequencing: Psychological and ethical issues. Family and patient perspectives](#). *European Journal of Human Genetics*. 2019;27(10):1037-11.
25. Sutter J, Berta M. *L'anticipation et ses applications cliniques*. Paris: PUF; 1991.

26. Eppler M, Mengis J. [The concept of information overload: a review of literature from organization science, accounting, marketing, MIS, and related disciplines](#). The Information Society. 2004;20(5):325-344.
27. Durand G. [Qui ne dit mot consent? Pour une nouvelle loi sur le don d'organes](#). La Vie des idées, 14 mars 2017.
28. Comité Consultatif National d'Ethique. [Bioéthique, États généraux. Rapport de synthèse du CCNE](#). Juin 2018.
29. Drane JF. [The many faces of competency](#). Hastings Center Report. 1985;15(2):17-21.
30. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. [Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology](#). Genetics in Medicine. 2015;17(5):405-24.
31. République Française. [Article R1131-5 du Code de la Santé Publique](#). Modifié par Décret n°2008-321 du 4 avril 2008.
32. Flatau L, Reitt M, Duttge et al. Genomic information and a person's right not to know: A closer look at variations in hypothetical informational preferences in a German sample. PLoS One. 2018 Jun 20;13(6):e0198249. doi: 10.1371
33. Middleton A, Morley KI, Bragin E, 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 Jan;24(1):21-9.
34. Titerlea V, Dembélé D, Mandel JL, Laporte J. [Attitudes towards genetic information delivered by high-throughput sequencing among clinical molecular geneticists, genetic counselors, medical advisors and students in France](#). European Journal of Medical Genetics. 2019 Sep 16:103770. doi: 10.1016/j.ejmg.2019.103770.
35. Filière de santé AnDDI-Rares. [Les données secondaires issues du séquençage haut débit du génome](#). 2018 Avr 8.
36. Milko L, Rini C, Lewis M et al. [Evaluating parents' decisions about next-generation sequencing for their child in the NC NEXUS \(North Carolina Newborn Exome Sequencing for Universal Screening\) study: a randomized controlled trial protocol](#). Trials. 2018;19(1):344.