

Considérations éthiques, juridiques et psychologiques en génétique

Collège National des Enseignants et Praticiens de Génétique Médicale

Dr Perrine MALZAC

Praticien Hospitalier en génétique médicale et coordonnatrice de l'Espace Ethique
Méditerranéen. Assistance Publique – Hôpitaux de Marseille

Date de création du document 2010-2011

Table des matières

I Prescription et réalisation de tests génétiques.....	2
II L'information familiale: Devoir moral ou obligation légale envers les apparentés ?.....	4
III Diagnostic prénatal et diagnostic préimplantatoire.....	5
IV Dépistage et prédiction en génétique.....	9
V Annexes.....	11

Ce chapitre a pour but d'évoquer les dilemmes éthiques soulevés par la pratique de la génétique humaine, tout en déclinant son encadrement juridique (loi de bioéthique édictée en 1994, révisée en août 2004 puis en juillet 2011 [1]) et en considérant le contexte psychologique en 4 chapitres.

I PRESCRIPTION ET RÉALISATION DE TESTS GÉNÉTIQUES

Dans la loi de bioéthique, le terme d'usage n'est pas « tests génétiques », mais « examens des caractéristiques génétiques » (L.1131-1 à 7 du Code de Santé Publique (CSP) et L.16-10 et 13 du Code Civil (CC)). Cet encadrement juridique français se double de règles européennes, le protocole additionnel à la Convention d'Oviedo sur les Droits de l'Homme et la Biomédecine (27 novembre 2008) relatif aux tests génétiques à des fins médicales.

Les principes éthiques et les règles juridiques régissant l'usage des tests génétiques, affirmés dans la loi de bioéthique ainsi que dans les textes européens, sont les suivants:

- **primauté de l'individu** : les tests génétiques ne peuvent être réalisés que dans l'intérêt direct d'un individu (L.1131-1 du CSP). Toutefois, les données génétiques d'une personne pouvant être utiles à ses apparentés, l'intérêt de la famille est pris en considération. Il est ainsi possible, dans certains cas, de réaliser des tests génétiques sur une personne, sans qu'elle n'en retire de bénéfice à titre individuel, uniquement dans l'intérêt de tiers familiaux.
- **droit à l'information** : une information détaillée doit être délivrée à la personne avant et après la réalisation du test, lors de consultations individuelles, en face à face avec un médecin spécialisé. Seul le médecin prescripteur est habilité à rendre le résultat (L.1131-1-3 du CSP).

- **nécessaire recueil du consentement** : il s'agit dans ce cas d'un consentement libre et éclairé, recueilli par écrit (L.16-10 du CC).
- **protection des personnes incapables de consentir** : ces personnes, qu'il s'agisse de mineurs ou de majeurs sous tutelle, sont davantage protégées du fait de leur plus grande vulnérabilité. Le consentement de leurs représentants légaux est nécessaire, mais leur assentiment est recherché également, dans la mesure du possible. De plus, des examens génétiques ne sont prescrits que lorsqu'eux-mêmes, ou leur famille, peuvent personnellement bénéficier de mesures préventives ou curatives immédiates
- **préservation du droit de ne pas savoir** : chacun doit être libre de ne pas réaliser un test, mais aussi, une fois le test réalisé, de ne pas prendre connaissance des résultats obtenus.
- **utilité clinique et qualité des tests** : l'utilité clinique (pour le sujet ou pour sa famille) devrait être un critère majeur de prescription. Quant aux tests eux-mêmes, leur validité (lors de la réalisation et lors de la restitution des résultats) est évaluée par des contrôles de qualité. En France, les laboratoires sont soumis à autorisation via les Agences Régionales de Santé et, hors du cadre spécifique du diagnostic prénatal, c'est l'Agence de la Biomédecine qui est chargée de délivrer un agrément aux biologistes qui pratiquent les tests génétiques (L1131-3 du CSP).
- **droit à un suivi médical individualisé et au conseil génétique** : la réalisation d'un test doit être suivie, chaque fois que nécessaire, d'une prise en charge personnalisée et d'une démarche de conseil génétique.
- **respect de la confidentialité et respect de la vie privée** au regard de tiers, comme les assureurs ou les employeurs par exemple, et ce afin d'éviter tout risque de discrimination ou de stigmatisation (L.16-13 du CC).

Suite à la dernière révision de la loi de bioéthique, de nouvelles règles de bonnes pratiques applicables à la prescription et à la réalisation des tests génétiques devraient être édictées, prochainement, par le Ministre chargée de la Santé sur proposition de l'Agence de la Biomédecine, en conformité avec les principes éthiques rappelés ci-dessus.

Au niveau sociétal, la **question de l'égalité d'accès aux services** se pose de façon particulièrement aigüe en génétique humaine, tant pour l'accès à une démarche diagnostique que l'inclusion dans des protocoles de recherche ou la prescription des nouvelles thérapeutiques.

II L'INFORMATION FAMILIALE: DEVOIR MORAL OU OBLIGATION LÉGALE ENVERS LES APPARENTÉS ?

Lorsque le diagnostic d'une maladie génétique est posé pour la première fois dans une famille, le choc de l'annonce est double : tout d'abord pour la personne atteinte, ensuite pour les membres de sa famille avec lesquels elle partage une partie de ses gènes.

Les connaissances sur la maladie du « cas index » ont souvent un intérêt pour sa parentèle. Certaines maladies génétiques, si elles sont dépistées suffisamment tôt, peuvent bénéficier de soins spécifiques ou de mesures de prévention. Plus souvent encore, c'est la possibilité d'obtenir des informations qui est considérée comme un avantage (droit de savoir, organisation de sa vie procréative...).

Pour le médecin, deux valeurs entrent en conflit : d'une part, le respect de la confidentialité sur les données de santé du « cas index », d'autre part, un devoir d'information vis-à-vis de la parentèle.

Déclinaison de ce conflit de valeurs sous forme de questions :

Le médecin peut-il simplement proposer au malade d'éclairer les membres de sa famille ?

Doit-il plutôt l'inciter à le faire, ou même tenter de le convaincre ?

Qui doit transmettre l'information ?

- La personne malade ou son représentant légal auquel vient d'être annoncé l'origine génétique de la pathologie ? Ainsi, outre le poids de la maladie, les personnes concernées devront elles assumer la charge de délivrer un message complexe à des parents plus ou moins proches, ou supporter la culpabilité de ne pas l'avoir fait ?
- Le médecin ou un tiers désigné pourraient-ils se substituer au sujet en difficulté au regard de ce devoir d'information ?

Dans quels cas l'information devra-t-elle être délivrée ?

- Chaque fois que les proches sont susceptibles de bénéficier d'un traitement efficace ou d'un moyen de prévention ?
- Est-ce que le fait de n'avoir pu accéder à une démarche de conseil génétique ou à un diagnostic prénatal doit être considéré comme une perte de chance pour le parent resté dans l'ignorance ?

Que faire au cas où le patient refuserait de contacter ses proches au nom de son droit à garder le secret ?

En un mot, quels sont les devoirs et les responsabilités de chacun des partenaires de la relation de soin vis à vis des apparentés à risque ?

Encadrement juridique actuel depuis juillet 2011 (L.1131.1.2 du CSP) :

Lors de la révision de la loi de bioéthique en juillet 2011, le législateur a tenté de répondre à chacune de ces questions de la façon suivante :

- Préalablement à la réalisation de tests génétiques, l'information délivrée en consultation doit aborder cette dimension familiale et l'éventuel devoir d'informer la parentèle
- Ce devoir d'information de la parentèle échoit en priorité au consultant, au cas où serait identifiée « une anomalie génétique grave dont les conséquences sont susceptibles de mesures de prévention... ou de soin »
- La possibilité de recourir à un conseil génétique est considérée comme une mesure de prévention
- Le médecin doit aider la personne à transmettre l'information aux membres de sa famille (en désignant les personnes à risque et en remettant un résumé écrit des données à transmettre)
- Si la personne ne souhaite pas informer elle-même les membres de sa famille, elle peut demander par écrit au médecin prescripteur de procéder à cette information.
- « Le médecin porte alors à leur connaissance l'existence d'une information médicale à caractère familial susceptible de les concerner et les invite à se rendre à une consultation de génétique, sans dévoiler ni le nom de la personne ayant fait l'objet de l'examen, ni l'anomalie génétique, ni les risques qui lui sont associés ».

III DIAGNOSTIC PRÉNATAL ET DIAGNOSTIC PRÉIMPLANTATOIRE

Le diagnostic prénatal est un acte médical individuel qui concerne une femme enceinte et s'intéresse à l'état de santé de l'enfant qu'elle porte. Le but est de prévenir certaines des conséquences de l'affection diagnostiquée par exemple en organisant une prise en charge précoce et adaptée de l'enfant, dès la naissance.

Cependant, pour ce qui concerne les affections génétiques, elles sont souvent graves et incurables. Le médecin se trouve alors confronté à ses limites thérapeutiques et peut accepter de pratiquer une interruption de la grossesse si le couple parental informé en fait la demande.

En effet, en France, depuis la loi du 17 janvier 1975 (loi Veil), l'interruption de grossesse pour motif médical (IMG) est possible à tout moment de la grossesse en particulier lorsque

« existe une forte probabilité que l'enfant à naître soit atteint d'une affection d'une particulière gravité, reconnue comme incurable au moment du diagnostic ».

L'encadrement juridique du diagnostic prénatal (L.2131-1 à 3 et L.2213.1 à 3 du CSP)

- Une consultation médicale est nécessaire avant la réalisation de toutes analyses biologiques dans le cadre du diagnostic prénatal
- En cas de risque avéré, l'information est donnée par un praticien d'un centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal et porte « sur les objectifs, les modalités, les risques, les limites et le caractère non obligatoire des examens proposés », ainsi que « sur les caractéristiques de l'affection suspectée, les moyens de la détecter et les possibilités de prévention, de soin ou de prise en charge adaptée du fœtus ou de l'enfant né ».
- Au terme de cette information, la femme enceinte doit consentir par écrit à la réalisation des analyses proposées.
- Toute décision d'IMG fait l'objet d'une discussion collégiale au sein d'un centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal (CPDPN).
- La femme enceinte ou le couple peut participer à la décision : en rencontrant des membres de l'équipe du CPDPN préalablement à la concertation, et en étant représenté par un médecin de son choix lors de la concertation.
- « Hors urgence médicale, la femme se voit proposer un délai de réflexion d'au moins une semaine avant de décider d'interrompre ou de poursuivre sa grossesse ».
- Une IMG ne peut être pratiquée qu'avec le consentement de la femme enceinte.

Le diagnostic préimplantatoire consiste à réaliser un diagnostic biologique à partir de cellules prélevées sur l'embryon *in vitro*. Il offre la possibilité de distinguer, parmi un lot d'embryons, ceux qui pourront être transférés dans l'utérus maternel, poursuivre leur développement et donner naissance à un enfant. Ainsi, dans le DPI, après la phase du diagnostic vient inéluctablement une deuxième phase, celle de la sélection. C'est cette démarche de tri embryonnaire qui appelle à une réflexion éthique.

L'encadrement juridique du diagnostic préimplantatoire (L.2131-4 du CSP)

- Un médecin exerçant son activité dans un CPDPN « doit attester que le couple, du fait de sa situation familiale, a une forte probabilité de donner naissance à un enfant atteint d'une maladie génétique d'une particulière gravité reconnue comme incurable au moment du diagnostic ».

- « Le diagnostic ne peut être effectué que lorsqu'a été préalablement et précisément identifiée, chez l'un des parents ou l'un de ses ascendants immédiats ..., l'anomalie ou les anomalies responsables d'une telle maladie ».
- Le consentement des deux membres du couple doit être recueilli, par écrit.
- Le recherche de caractéristiques biologiques supplémentaires pouvant bénéficier à un enfant malade de la fratrie (par exemple : recherche de la compatibilité HLA en vue d'une greffe de sang de cordon en cas de thalassémie majeure) est autorisée, dans le cadre d'une démarche de diagnostic préimplantatoire, au cas par cas, sous conditions, et sous couvert de la délivrance d'une autorisation par l'Agence de la Biomédecine.

Les principaux enjeux éthiques du diagnostic prénatal et du diagnostic préimplantatoire au niveau individuel et collectif

- Questionnement éthique au sein des CPDPN, **face à une décision difficile : discussion collégiale et examen de chaque situation au cas par cas.**

Comment définir les critères de « particulière gravité » et « d'incurabilité »?

Qui doit juger de la particulière gravité : les familles en fonction de leur vécu, les médecins sur des bases scientifiques ou la société sur des éléments socio-économiques ? Et comment agir lorsque les avis des uns ou des autres divergent ?

Pour être considérée comme « particulièrement grave », une maladie doit-elle être mortelle dans l'enfance, ou bien à l'origine d'un handicap mental, ou peut-être d'un handicap physique, esthétique ou fonctionnel ? Que dire d'une maladie rapidement évolutive mais qui ne se déclarerait qu'à l'âge adulte ? Que dire d'une maladie chronique, peu grave, mais nécessitant des soins quotidiens tout le long de la vie ?

Comment gérer l'incertitude diagnostique, fréquente en période prénatale ?

Que faire lorsque persiste un doute, quand, arrivé aux limites des connaissances médicales, il faut dire son ignorance, dire que « probablement tout ira bien, mais.... »

Actuellement, **le recours au CPDPN pour toute décision d'IMG cherche à garantir que :**

- elle soit contextualisée, analysée au cas par cas
- elle émane d'une discussion collégiale
- elle prenne en compte la position des parents jusque dans leur perception subjective et traumatisante de la situation

- soit mis en place un accompagnement psychologique du couple afin de réhabiliter l'écoute et le temps

• La question de l'eugénisme

La question du potentiel eugéniste des pratiques de DPN et de DPI est parfois éludée, ne serait-ce que dans leur énoncé même. C'est la dimension diagnostique qui est valorisée quitte à passer sous silence ce qu'il advient en cas de résultat défavorable : l'interruption de la grossesse ou la sélection embryonnaire c'est-à-dire la décision d'arrêter la vie débutante du fœtus ou des embryons.

En France, la loi est formelle, elle interdit et punit sévèrement toute pratique eugénique :

« Toute pratique eugénique tendant à l'organisation de la sélection des personnes est interdite. » (L.16-4 du Code Civil)

« Le fait de mettre en œuvre une pratique eugénique tendant à l'organisation de la sélection des personnes est puni de trente ans de réclusion criminelle et de 7 500 000 Euros d'amende. » (L.214-1 du Code Pénal)

Comme démarche individuelle, résultant du choix libre, éclairé et toujours difficile d'un couple confronté à la perspective des souffrances à venir (pour l'enfant s'il venait à naître, pour leur entourage et pour eux-mêmes), DPN ou DPI sont socialement acceptés et encadrés.

Les craintes de dérive eugéniste portent sur le passage possible d'une démarche individuelle à un choix collectif, soit par la somme de démarches individuelles normalisées (par exemple, par la banalisation du recours à l'IMG en cas de diagnostic d'une déficience mentale), soit par l'organisation de dépistage en population (par exemple, par l'extension et la systématisation de l'évaluation du risque de trisomie 21 au cours des grossesses).

Ce qui peut protéger ces pratiques, DPN comme DPI, d'un penchant par trop eugénique c'est :

- la conscience de chacun, praticien comme citoyen, du potentiel eugéniste que recèlent certaines démarches en génétique
- l'encadrement juridique : loi de bioéthique régulièrement réévaluée à la suite de débats de société
- le choix délibéré et assumé (tant sur le plan éducatif que financier) de développer la recherche, les outils thérapeutiques et les structures adaptées pour les personnes souffrant de ces maladies graves et aujourd'hui incurables
- la volonté de ne pas occulter les questions de fond, questions cruciales pour l'avenir puisqu'elles touchent au rapport entre savoir et pouvoir, au respect de la vie et de la dignité, au regard que nous portons sur l'autre dans sa différence et sa singularité.

IV DÉPISTAGE ET PRÉDICTION EN GÉNÉTIQUE

La médecine prédictive désigne toute démarche qui cherche à déterminer, parfois longtemps à l'avance, quelles maladies frapperont un sujet. Cette tentation de prédire l'avenir, pour tenter de le modifier, semble faire partie des plus anciens rêves de l'humanité.

En médecine, l'avènement de la génétique a donné une nouvelle forme à ces pratiques, les rendant plus scientifiques et parfois efficaces. Contrairement à la démarche curative où le médecin est sollicité par un sujet souffrant qui requiert des soins, les situations de dépistage et de prédiction s'adressent à des personnes a priori saines, qui ne formulent pas de plainte et qui, parfois, ne demandent rien. Alors qu'elles se sentaient « en bonne santé », elles pourront se découvrir « malades » ou « futures malades ».

Aujourd'hui, les possibilités prédictives ne concernent véritablement qu'un petit nombre de maladies dont le déterminisme génétique est fort et peu influencé par l'environnement (l'exemple le plus souvent cité est celui de la chorée de Huntington, affection neurologique grave qui débute à l'âge adulte). Cependant, avec l'acquisition de nouvelles connaissances et de nouvelles techniques d'exploration du génome humain, les perspectives d'extension de la médecine prédictive à de nombreuses affections plus communes telles que le diabète, l'obésité ou les cancers, par la recherche de facteurs de susceptibilité génétique, semblent probables. Le but serait de mieux protéger les sujets reconnus comme vulnérables en leur proposant une prise en charge adaptée.

Déclinaison des conflits de valeur sous forme de questions :

Sommes-nous bien sûrs que le patient tirera plus de bénéfices que d'inconvénients d'une telle connaissance ? Peut-on, sans risque d'erreur, appliquer des données probabilistes à des prises en charge individuelles ? S'agit-il de prédire quelque chose de prédéterminé et d'irréremédiablement fixé ou plus simplement de prévoir ce qui peut arriver, en reconnaissant une marge d'incertitude ? Comment prendre en compte la tension existentielle révélée par ces pratiques, mélange de plusieurs sentiments contradictoires : la tentation de savoir, l'espoir d'échapper au mal, la volonté de le combattre par tous les moyens, la peur de se sentir prisonnier de son destin, le désespoir face à la finitude... ? Comment préserver l'autonomie et la liberté de choix des patients face, notamment, aux pressions de la médecine, de la société ou des fabricants de tests génétiques ? Comment éviter les risques de discriminations pour l'accès à des assurances-vie, des crédits ou l'emploi ?

Le diagnostic présymptomatique : pour un encadrement des pratiques.

L'expérience des équipes pluridisciplinaires de diagnostic présymptomatique montre l'absolue nécessité :

- de délivrer une **information précise** sur le but, les limites et les perspectives du test et de laisser un temps de réflexion suffisant entre la demande de test génétique et sa réalisation
- que ce temps ne soit pas qu'un temps d'attente mais encore un **temps d'élaboration de la volonté de la personne**, aidée par le généticien, le clinicien spécialiste de la maladie et le psychologue selon un protocole type
- que, vigilants par rapport au **droit de savoir**, les praticiens n'en négligent pas pour autant la liberté de ne pas savoir
- de préserver la **confidentialité** des données obtenues.

Médecine personnalisée : médecine de demain ?

Le meilleur argument de promotion des tests de susceptibilité est l'annonce de l'avènement d'une médecine personnalisée. Selon ce modèle, chacun, informé de ses fragilités constitutionnelles, pourrait en sujet conscient et responsable, organiser sa vie. Cependant, ce modèle oublie de prendre en compte le fait que les comportements humains ne se laissent jamais enfermer dans une logique mathématique. Il n'est que d'observer les résistances et les phénomènes d'évitement que rencontre toute campagne de prévention – prévention routière, lutte contre le tabagisme ou information sur les maladies sexuellement transmissibles – pour imaginer que, face à des risques prévisibles, les comportements dits « rationnels » ne seront pas forcément la règle.

Nous ne pouvons donc qu'interroger ce modèle construit sur deux incertitudes. Sera-t-on un jour capable de calculer avec précision des risques individuels pour les maladies communes ? Les personnes à risque changeront-elles leurs comportements en conséquence, de façon raisonnée et sur le long terme ?

Dans un avenir proche, ces questions vont sans doute se complexifier :

- du fait du développement, devenu techniquement possible et à moindre frais, de tests génétiques explorant tout ou partie des génomes individuels
- du fait d'une industrialisation et d'une privatisation des laboratoires ainsi que de la mise à disposition, via les nouveaux outils d'information et de communication, de ces tests prédictifs
- en cas d'extension de l'usage des tests prédictifs, en particulier en période néonatale, prénatale voire préimplantatoire, ou en dehors du champ strictement médical.

V ANNEXES

BIBLIOGRAPHIE

- Bonneau D, et al. : Les tests génétiques à l'heure de la révision des lois de bioéthique. Pathol Biol (Paris) (2009)
- JF Mattei, JR Harlé, P Le Coz, P Malzac : Questions d'éthique biomédicale. Ouvrage collaboratif, Flammarion (coll. NBS), Paris, 2008, 489 pages pages ; dont les chapitres suivants : Malzac P : Débat éthique, pluridisciplinarité et aide à la décision: pp. 175-184 Mattei JF, Malzac P : Le diagnostic prénatal : pp. 198-215 Mattei JF, Malzac P : Le diagnostic préimplantatoire : pp. 216-225 Malzac P, Philip : Le conseil génétique et sa dimension familiale : pp. 239-249 Malzac P : La médecine prédictive : pp. 250-259

RECOMMANDATION

- Bilans d'activité en génétique : <http://www.agence-biomedecine.fr>
- Loi de bioéthique édictée en 1994, révisée en août 2004 puis en juillet 2011 : <http://www.legifrance.gouv.fr>
- Protocole additionnel à la Convention sur les Droits de l'Homme et la biomédecine relatif aux tests génétiques à des fins médicales. Conseil de l'Europe. 27.XI.2008. : <http://www.coe.int>
- Rapport d'information n° 2235 enregistré à la Présidence de l'Assemblée Nationale le 20 janvier 2010, fait au nom de la mission d'information sur la révision des lois de bioéthique ▶Président M. Alain CLAYES, Rapporteur M. Jean LEONETTI. Tome 2 : Sommaire des auditions : 1170 pages. : http://www.assemblee-nationale.fr/13/liste/rapport_information1.asp