

Le savoir doit-il s'imposer ?

Un enjeu majeur de la génétique à haut débit

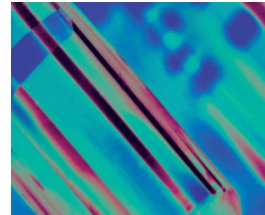
Bertrand Isidor¹, Sophie Julia², Mathilde Nizon¹, Marie Vincent¹

Longtemps réservée au domaine des maladies rares, la génétique médicale du ^{xxi} siècle devrait s'étendre aux maladies communes et apporter la promesse d'une médecine personnalisée, plus préventive et prédictive (→).

(→) Voir le Hors série *Médecine personnalisée et innovations biomédicales*, m/s hors série n° 2, novembre 2014

Avec la diffusion rapide et récente des techniques de séquençage à haut débit, devenues techniquement et économiquement accessibles dans le domaine des maladies rares, le plan « Médecine France génomique 2025 » prévoit l'application de ces techniques permettant le séquençage complet du génome humain ou de l'ensemble des régions codantes (exome) à des milliers de patients par an dès 2018. Alors que les indications et modalités de prescription de ce type d'analyses ne sont pas encore définies, un débat concernant la conduite à tenir, suite à l'identification de « données secondaires », apparaît plus que nécessaire. Ces données sont identifiées à la suite de la recherche de variants de prédisposition à des maladies génétiques, sans lien avec l'indication initiale du test. Les discussions actuelles portent principalement sur les modalités d'informations ayant trait à ces « données secondaires ». Se pose toutefois la question du bénéfice pour le patient, sans preuve scientifique établie, de connaître de telles informations. Il nous paraît indispensable de prendre le temps de la réflexion et d'opter pour des choix raisonnables pour la restitution de ces données issues du séquençage à haut débit, avant de proposer un séquençage du génome de la population française.

Qu'attendent les patients qui se rendent en consultation de génétique ? Un diagnostic, une explication à leur maladie, ou à celle de leur enfant, souvent rare et responsable d'un handicap. Le diagnostic de ces maladies repose sur une démarche complexe, nécessitant la complémentarité de compétences multiples, notamment cliniques et moléculaires, mais sans garantie de succès et dans les limites de nos connaissances actuelles. Ces « données secondaires » sont fréquentes,



¹Service de génétique médicale, Unité de génétique clinique, CHU Hôtel Dieu, 1, place Alexis Ricordeau, 44093 Nantes, France.

²Service de génétique médicale, Pôle biologie, Institut Fédératif de Biologie (IFB), 330, avenue de Grande-Bretagne, 31059 Toulouse, France.
bertrand.isidor@chu-nantes.fr

identifiées chez près de 2 à 5 % des individus après une analyse de l'exome [1]. Qui viendrait en consultation sachant qu'il n'obtiendra pas toujours de réponse à ses questions, mais possiblement la révélation d'une prédisposition à une maladie avec l'obligation légale d'en informer sa famille ? Serait-ce « raisonnable et humain » d'annoncer à des parents ou à un patient, une maladie grave, le plus souvent sans traitement curatif, et de poursuivre cette annonce par celle d'une prédisposition à une autre maladie au pronostic possiblement aussi effroyable ? Aujourd'hui, les biologistes ont déjà la possibilité d'analyser, parmi les séquences disponibles, uniquement les gènes en rapport avec l'indication initiale du test génétique. Pour quelle raison la technique devrait désormais prévaloir sur l'indication médicale ?

Dans notre pratique actuelle, le diagnostic présymptomatique (DPS) concerne des individus ayant un antécédent familial de maladie génétique à révélation tardive, et qui, eux-mêmes, n'ont pas de signe au moment de la consultation. Les difficultés liées à cette démarche ont nécessité la mise en place d'un encadrement légal très strict, intégrant un temps de réflexion et un accompagnement avec un psychologue. Ces mesures, qui permettent de respecter le droit de savoir et de ne pas savoir des patients, n'ont jusqu'à aujourd'hui jamais été remises en question, ni par les généticiens, ni par les individus y ayant participé [2, 3]. Pour quelle raison cette procédure devrait-elle être totalement occultée pour les « données secondaires » du séquençage à haut débit alors que celles-ci correspondent aux indications actuelles du diagnostic présymptomatique ?

Avant de réaliser ces analyses génomiques, les patients auront été informés et auront signé un consentement dit « libre et éclairé » les informant du risque de ce type de découvertes. Il irait donc de soi de leur transmettre l'ensemble des informations dès lors qu'ils ont signé ce document. Or, chaque médecin faisant signer ce type

Vignette (Photo © Inserm -Patrick Delapierre).



de consentement en connaît aussi les limites : le temps imparti très restreint, les difficultés de compréhension liée à la langue, aux connaissances, etc. Aujourd'hui, personne ne maîtrise véritablement l'impact possible des « données secondaires ». Même le généticien le plus éclairé ne peut envisager, pour lui-même, les conséquences médicales, familiales, sociales, professionnelles et psychologiques de ce type de résultat. Nous connaissons déjà les problématiques soulevées par les consultations de diagnostic présymptomatique lorsqu'elles ne concernent qu'une seule maladie bien identifiée dans la famille [3]. Alors, comment serait-il possible d'informer les patients de la détection potentielle d'une maladie parmi les centaines connues identifiables par ce type d'analyse ? Les patients ont-ils réellement la possibilité de comprendre l'enjeu de ces résultats ? Dans ces conditions, peuvent-ils encore exercer leur autonomie et leur droit de savoir ou de ne pas savoir ?

L'intérêt de transmettre ces « données secondaires », comme cela est recommandé par le collège américain de génétique médicale [4], reposerait sur leur caractère « actionnable ». Ainsi, rendre ces informations serait censé prévenir, par exemple, un futur trouble du rythme cardiaque ou la survenue d'un cancer. Or, la notion de pénétrance incomplète est bien connue des généticiens, notamment dans les pathologies cardiaques et de prédisposition au cancer. Cette notion ne cesse de s'étendre et des articles scientifiques récents ont révélé la présence, chez des individus indemnes de toute pathologie, de variants reconnus antérieurement comme toujours pathogènes [5]. Identifier un gène de prédisposition à une pathologie chez un individu atteint ou dans une famille, dont plusieurs membres sont affectés par une pathologie grave, a du sens sur le plan médical et scientifique. En revanche, comment déterminer le risque associé à un variant lorsque celui-ci est identifié hors de tout contexte pathologique individuel ou familial ? À ce jour, les calculs de risque de survenue de symptômes en rapport avec une pathologie, sur lesquels se fonde la prise en charge des individus porteurs de variations de prédisposition, ont été déterminés à partir de patients (cas index) ou de familles, recrutés sur des critères très stricts. Peut-on en déduire, dans ces circonstances différentes, des démarches de prévention identiques à celles proposées chez un sujet symptomatique ou appartenant à une famille atteinte ? À ce jour, aucune étude scientifique n'a démontré la pertinence de ce type de prévention.

Finalement, si l'on juge utile de transmettre ces « données secondaires » à un patient atteint d'une maladie rare et ses apparentés, il faudrait logiquement les rendre accessibles à tout individu qui souhaiterait connaître son statut pour une liste de gènes « actionnables » ou même l'ensemble de son génome. Dans un avenir proche, l'utilisation des techniques de séquençage à haut débit va se généraliser en période prénatale et néonatale. Quelle société aurons-nous demain si, dès la naissance, on ampute chaque citoyen de son droit à un avenir ouvert ?

Malheureusement, l'accessibilité technique de ces « données secondaires » semble prévaloir sur la bienfaisance à délivrer ce type d'informations à des personnes déjà durement éprouvées par la maladie. Doit-on, pour des raisons supposées de responsabilité juridique, se

décharger de la connaissance de ces « données secondaires » sur des patients déjà fragilisés ? Le comité consultatif national d'éthique (CCNE), dans son avis 124 sur le séquençage haut débit, appelle d'ailleurs à ne pas céder à l'« illusion informative » que suscite la génétique, en oubliant que toute action médicale doit être fondée sur des arguments probants, et sur la connaissance de son rapport avantages/inconvénients¹. Les tests génétiques constituent des actes médico-biologiques qui font désormais partie du système de santé. Il est donc important d'accompagner leur mise en œuvre dans un cadre réfléchi, réglementé et responsable. De façon plus générale, ces techniques interrogent notre système de santé et relancent les questionnements sur l'acceptabilité sociale des tests génétiques. C'est le rôle de l'information génétique dans un contexte médical et, *a fortiori*, le sens de la pratique médicale et la notion de maladie qui doivent être repensés. La génétique médicale, comme l'ensemble de la médecine, et notamment la médecine préventive, doit continuer à progresser en utilisant les technologies du XXI^e siècle. En aucun cas, cela ne dispense que leur application soit fondée sur des preuves. ♦

Should the knowledge be imperative? The key challenge of high throughput genetics

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Yang Y, Muzny DM, Xia F, et al. Molecular findings among patients referred for clinical whole-exome sequencing. *JAMA* 2014 ; 312 : 1870-9.
2. Clément S, Gargiulo M, Feingold J, Durr A. Guidelines for presymptomatic testing for Huntington's disease: past, present and future in France. *Rev Neurol (Paris)* 2015 ; 171 : 572-80.
3. Godino L, Turchetti D, Jackson L, et al. Impact of presymptomatic genetic testing on young adults: a systematic review. *Eur J Hum Genet* 2016 ; 24 : 496-503.
4. Kalia SS, Adelman K, Bale SJ, et al. Recommendations for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing, 2016 update (ACMG SF v2.0): a policy statement of the American College of medical genetics and genomics. *Genet Med* 2017 ; 19 : 249-55.
5. Chen R, Shi L, Hakenberg J, et al. Analysis of 589,306 genomes identifies individuals resilient to severe Mendelian childhood diseases. *Nat Biotechnol* 2016 ; 34 : 531-8.

TIRÉS À PART

B. Isidor

¹ Comité consultatif national d'éthique, avis n° 124, 21/01/2016. <http://www.ccne-ethique.fr/fr/publications/reflexion-ethique-sur-levolution-des-tests-genetiques-liee-au-sequençage-de-ladn-humain>