



<http://ffgh.net/>

Etats Généraux de la Bioéthique – Fédération Française de Génétique Humaine

Laurent Pasquier / Stéphane Bezieau (président de la FFGH)

Avril 2018

Ce document a été rédigé par la Fédération Française de Génétique Humaine (FFGH). Cette dernière regroupe l'ensemble des associations de professionnels travaillant dans le domaine de la génétique humaine et médicale. Ce document a été largement inspiré par les réflexions de chacune des associations constitutives en ajoutant un focus sur les grands enjeux en Génétique Humaine de des états généraux de la bioéthique.

La FFGH fédère les associations suivantes : La Société Française de Génétique Humaine (SFGH), l'Association des Cytogénéticiens de Langue Française (ACLF), L'Association Nationale de Praticiens de Génétique Moléculaire (ANPGM) L'Association Française de Génétique Clinique et de Conseil Génétique (AFGCCG), le Groupe Génétique et Cancer (GGC), la Société Française de Foetopathologie (SOFFOET), l'Association Groupe Francophone de Cytogénomique Oncologique (GFCO), la Société des Internes en Génétique de France (SIGF), l'Association Française des Conseillers en Génétique (AFCG). La FFGH intègre également le Collège des Enseignants et Praticiens de Génétique Médicale (CEPGM) en tant que structure transversale. Elle organise tous les deux ans les Assises de Génétique Humaine et Médicale qui a réuni lors de sa dernière édition à Nantes plus de 1 500 généticiens cliniciens, biologistes et chercheurs.

Dans ce document, la FFGH a souhaité affirmer certaines positions en termes d'éthique et évoquer des questions qui font l'objet de débats parmi ses différents membres. Nous avons choisi comme approche de se poser la question de savoir si la génétique doit rester un examen particulier avec un encadrement particulier ? Cette question émerge avec l'augmentation des besoins en tests génétiques et une certaine tentation, de par l'évolution technologique d'accéder à des informations complètes sur notre génome dans le cadre d'une prescription ou par la simple commande de son génome sur internet. Il se pose clairement des questions qui concernent l'encadrement des prescriptions de génétique, les capacités d'interprétation de données qui sont complexes, et l'utilité de l'accès à des données génétiques qui ne sont pas sollicitées initialement lors de la prescription du test dans un cadre diagnostique.

Éléments faisant sortir les pratiques de génétique de son statut particulier

1) Demande sociétale vers davantage d'autonomie et de liberté de décision

Parmi d'autres éléments généraux, la connaissance du patrimoine génétique peut être perçue, par une personne, comme donnant une meilleure connaissance de sa santé et des surrisques à venir conduisant à adapter son mode de vie (maladies cardiovasculaires, diabète...). Elle peut donner l'impression de contribuer à accroître le degré d'autonomie sur sa santé (empowerment et prise de distance avec le pouvoir médical).

2) Facilité d'accès aux tests génétiques

- Développement de la génétique « récréative », par exemple, à visée de recherche des origines ethniques (cf. 23andme) ;
- Disponibilité des données génétiques d'une personne grâce à l'innovation technologique (séquençage haut débit type exome / génome) à un coût faible ;
- Réglementation à l'étranger autorisant l'accès à des données génétiques à visée médicale par des sites internet – A ce sujet, on note que, malgré la réglementation française assez restrictive en la matière¹, des sites internet français proposent la réalisation des examens des caractéristiques génétiques d'une personne (ECGP) en dehors du cadre médical habituellement réalisé (Amazon,...) → quelle évolution réglementaire ou quelles sanctions ?

3) Analyses génétiques somatiques ou constitutionnelles ?

L'évolution des approches thérapeutiques dites ciblées dans les pathologies tumorales conduisent à proposer des analyses génétiques larges sur la tumeur elle-même. Ces analyses ne sont pas soumises à la réglementation d'un ECGP constitutionnel².

¹ Article R1131-5 du Code de la santé publique (CSP)

Chez un patient présentant un symptôme d'une maladie génétique, la prescription d'un examen des caractéristiques génétiques ne peut avoir lieu que dans le cadre d'une consultation médicale individuelle.

Chez une personne asymptomatique mais présentant des antécédents familiaux, la prescription d'un examen des caractéristiques génétiques ne peut avoir lieu que dans le cadre d'une consultation médicale individuelle. Cette consultation est effectuée par un médecin œuvrant au sein d'une équipe pluridisciplinaire rassemblant des compétences cliniques et génétiques. Cette équipe se dote d'un protocole type de prise en charge et se déclare auprès de l'Agence de la biomédecine selon des modalités fixées par décision du directeur général de l'agence.

² Article R1131-1 du CSP

L'examen des caractéristiques génétiques d'une personne ou son identification par empreintes génétiques à des fins médicales consiste à analyser ses caractéristiques génétiques héritées ou acquises à un stade précoce du développement prénatal. Cette analyse a pour objet : 1° Soit de poser, de confirmer ou d'infirmer le diagnostic d'une maladie à caractère génétique chez une personne ; 2° Soit de rechercher les caractéristiques d'un ou plusieurs gènes susceptibles d'être à l'origine du développement d'une maladie chez une personne ou les membres de sa famille potentiellement concernés ; 3° Soit d'adapter la prise en charge médicale d'une personne selon ses caractéristiques génétiques.

Pourtant, l'analyse somatique peut révéler une anomalie constitutionnelle. Par exemple, la recherche de mutations dans les gènes *BRCA1* et *BRCA2* au niveau tumoral dans les cancers de l'ovaire et prochainement le cancer du sein peut être prescrit dans le cadre de l'AMM d'une thérapie ciblée. La découverte d'une mutation au niveau de la tumeur se retrouve dans la majorité des cas au niveau constitutionnel et est responsable dans ce cas d'une prédisposition héréditaire majeure au cancer du sein et de l'ovaire. Il est fortement probable que le nombre de gènes testés au niveau tumoral dans des indications de thérapie ciblée sera de plus en plus élevé dont un grand nombre sont identifiés lorsqu'ils sont mutés comme responsables de cancers héréditaires nécessitant un conseil génétique. Cette prévision croissante de la demande de ces tests ne doit pas être le prétexte à une baisse qualitative de l'interprétation et de la prise en charge des patients prédisposés à des cancers héréditaires.

4) Spécificités de la réglementation autour de la génétique remises en cause

- a) Détournement de la réglementation³ autour des tests génétiques par d'autres examens ; Ainsi, l'imagerie permet de révéler le statut d'une personne asymptomatique sans les précautions imposées par la démarche du diagnostic génétique (équipe pluridisciplinaire, temps de réflexion, soutien psychologique...) = exemple de la cavernomatose familiale
- b) Détournement de la loi de protection de la personne en matière d'assurances⁴
 - Patientes, en bonne santé, porteuses d'une altération du gène *BRCA1*, bénéficiant d'une chirurgie préventive ou d'une exonération du ticket modérateur pour bénéficier d'un suivi médical renforcé (Echo + IRM mammaire) constatent l'augmentation de leurs tarifs assurantiels
 - Dans le cadre d'une déclaration, auprès de l'assureur dans le cadre d'un projet immobilier, d'antécédents médicaux évocateurs d'une prédisposition familiale aux cancers du sein, comment garantir que cette personne, selon son sexe, ne se verra pas imposer une augmentation des tarifs ?

Eléments justifiant un statut particulier de la génétique médicale

5) La génétique se distingue des autres disciplines médicales

Par deux potentialités qui lui sont spécifiques :

- Prédiction plus ou moins précise de maladies à venir à des âges très différents de la personne (révélation précoce ou tardive), présente dès la conception de l'embryon

³ Article R1131-5 du CSP – cf. p1

⁴ Article L1141-1 du CSP

Les entreprises et organismes qui proposent une garantie des risques d'invalidité ou de décès ne doivent pas tenir compte des résultats de l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne demandant à bénéficier de cette garantie, même si ceux-ci leur sont transmis par la personne concernée ou avec son accord. En outre, ils ne peuvent poser aucune question relative aux tests génétiques et à leurs résultats, ni demander à une personne de se soumettre à des tests génétiques avant que ne soit conclu le contrat et pendant toute la durée de celui-ci.

- Caractère héréditaire pouvant être utile en termes de traitement / prévention aux apparentés

Les nouvelles techniques de séquençage haut débit requièrent des compétences mixtes pour l'interprétation souvent complexe des variations du génome identifiées alliant la clinique, la biologie, la bio-informatique, et les laboratoires de recherche pour la mise au point de tests de validation fonctionnelle. Il est important aussi de rapporter que les examens complexes de génétique sont réalisés par des laboratoires organisés en réseau qui conduisent à une interprétation synergique par les échanges d'information et les groupes de travail qui existent entre ces laboratoires.

6) Maintenir le principe de non-discrimination selon les caractéristiques génétiques

Conséquence des 2 spécificités liées à la génétique.

Maintien de la paix sociale & Maintien de la solidarité entre bien portants / bien portants à risque / malades.

7) Promouvoir l'égalité d'accès aux tests génétiques

Répartition sur le territoire : actuellement, pas d'équité sur le territoire national pour le diagnostic moléculaire de certaines pathologies (exemple d'une personne porteuse d'une déficience intellectuelle qui peut bénéficier d'une exploration génétique de quelques dizaines de gènes à l'ensemble de l'exome selon l'hôpital où elle consulte)

Financement : inscription à la nomenclature des actes d'analyse génétique est extrêmement réduite actuellement, comporte des incohérences et induit des pratiques inadaptées (analyses des facteurs responsables de thrombophilies, de spondylarthrite ankylosante et d'hémochromatose qui ne sont que des facteurs de risque sont les 3 examens les plus prescrits⁵).

8) Dépistage génétique généralisé

Le développement des tests génétiques en élargissant les indications vers un dépistage généralisé dans une population en bonne santé, en s'éloignant des critères cliniques du phénotype personnel ou familial, nécessite qu'un certain nombre de conditions soient réunies :

- Solidité des connaissances clinico- biologiques sur la prédiction du variant identifié
- Utilité clinique en termes de traitement ou de prévention, âges (néonatal, majorité, 50 ans ?)
- Information et accompagnement adéquats
- Financement
- Pas au détriment d'autres actions pour l'accueil ou le développement des traitements

Dans tous les cas, la mise en place d'une telle pratique devrait être expérimenté et accompagné d'études sur les conséquences sociétales (demandes DPN, DPI...)

⁵ Selon les données de l'Agence de la Biomédecine (rapport médical et scientifique 2016) : « La liste des 50 examens les plus réalisés en France ([tableau POSTNATAL18](#)) montre la présence de plusieurs maladies pour lesquelles les gènes impliqués sont des gènes de susceptibilité. Une réflexion globale sur l'intérêt de tels examens devra être menée. »

Eléments justifiant une évolution de la réglementation sur la génétique médicale

9) Mise en question de l'autonomie de la personne

Les évolutions de génétique visent deux droits fondamentaux de l'utilisateur : son droit à l'information et son droit de consentir ou de refuser de consentir. Même lorsqu'il est capable au sens juridique du terme (c'est-à-dire un adulte en possession de ses moyens), il peut se retrouver incapable de fait, par la découverte fortuite d'une anomalie génétique, et de droit, par l'obligation de diffusion d'une information

a) Incapable de fait par la mise en évidence de découvertes incidentales

patient-crédancier : le droit à l'information du patient (comprenant le droit d'être informé et le droit d'accès à l'information par le dossier notamment) ainsi que son droit de consentir ou de refuser de consentir, lorsqu'il en est capable au sens juridique du terme. Pourtant, même s'il s'agit d'un adulte en possession de ses moyens, la découverte fortuite d'une anomalie génétique peut le rendre incapable de fait, à plus ou moins long terme, de comprendre son état de santé, et cela en raison d'un déficit d'informations que le médecin aurait pu ou dû lui transmettre (responsabilité du corps médical dans cette hypothèse ?).

b) Incapable de droit par l'obligation de diffusion d'une information à la parentèle

Le droit positif conduit à considérer aussi le patient comme débiteur d'obligations. Pour le patient-débiteur, comment cette obligation de diffusion de l'information s'opère ?

10) Personne hors d'état d'exprimer sa volonté

Personne mineure ou sous tutelle = réglementation connue

A l'opposé, peu de données juridiques sur la personne dans l'incapacité de consentir soit parce qu'elle n'a pas de capacité consciente et qu'elle ne fait pas l'objet d'une mesure de prévention soit parce qu'elle est décédée.

- ECGP chez une personne dont le consentement ne peut être recueilli (coma, altération majeure des facultés cognitives) est formellement possible, dans son intérêt⁶
 - o La question restante à discuter avec le CCNE, c'est d'éclaircir les indications de tests dans l'intérêt de la famille +
- ECGP chez une personne décédée apparaît interdit en l'absence de son autorisation préalable⁷, mais cela est mentionné pour l'identification d'une personne par ses empreintes génétiques, ce qui est différent d'un ECGP.

⁶ Article L1131-1 du CSP

(...) Toutefois, lorsqu'il est impossible de recueillir le consentement de cette personne ou, le cas échéant, de consulter la personne de confiance mentionnée à l'article L. 1111-6, la famille ou, à défaut, un de ses proches, l'examen ou l'identification peuvent être entrepris à des fins médicales, dans l'intérêt de la personne.

- Si les médecins font la distinction entre 2 examens à finalité différente : un ECGP (pour rechercher l'origine d'une maladie) et une identification d'une personne par ses empreintes génétiques ; cette distinction est-elle pertinente du point de vue du droit ?
- La question restante à discuter avec le CCNE, c'est donc d'éclaircir la possibilité de tests génétiques pour un ECGP en post mortem

11) Evolution des dispositions concernant l'information à la parentèle⁸

A moduler selon les mesures de prévention, thérapeutiques disponibles ?
Exemple des maladies neuro-évolutives (Huntington, Alzheimer...)

12) La génétique est liée à l'environnement / société dans laquelle elle s'exerce

-> **Paradoxe autour de la fragilité / handicap**

D'un côté, à l'échelle d'une population, les témoignages nombreux et convergents, issus des rencontres avec les citoyens organisées dans le cadre des états généraux de la Bioéthique, vont dans le sens et le souhait d'un plus grand respect de la diversité et de la solidarité envers les personnes les plus fragiles (fœtus ou personnes en situation de handicap, dépendance, vieillissement...) = ces personnes ont des talents, nous donnent l'occasion d'exercer et de faire grandir notre humanité ; sinon risque accru d'une société (eugéniste) avec tri et un seuil complexe à définir.

D'un autre côté, à l'échelle individuelle, le constat est aussi celui d'exercer sa volonté, sa liberté pour maîtriser sa mort, sa fécondité ou réaliser une interruption de grossesse pour un motif médical (IMG)

⁷ Article 16-11 du Code civil

L'identification d'une personne par ses empreintes génétiques ne peut être recherchée que : 1° Dans le cadre de mesures d'enquête ou d'instruction diligentes lors d'une procédure judiciaire ; 2° A des fins médicales ou de recherche scientifique ; 3° Aux fins d'établir, lorsqu'elle est inconnue, l'identité de personnes décédées ; 4° Dans les conditions prévues à l'article L. 2381-1 du code de la défense. En matière civile, cette identification ne peut être recherchée qu'en exécution d'une mesure d'instruction ordonnée par le juge saisi d'une action tendant soit à l'établissement ou la contestation d'un lien de filiation, soit à l'obtention ou la suppression de subsides. Le consentement de l'intéressé doit être préalablement et expressément recueilli. Sauf accord exprès de la personne manifesté de son vivant, aucune identification par empreintes génétiques ne peut être réalisée après sa mort.

⁸ Article R1131-20-1 du CSP

Préalablement à la prescription, dans les conditions fixées par l'article R. 1131-5, d'un examen des caractéristiques génétiques susceptible d'identifier une anomalie génétique pouvant être responsable d'une affection grave justifiant de mesures de prévention, **y compris de conseil génétique**, ou de soins, le médecin prescripteur informe la personne qu'elle est tenue, si le diagnostic de cette anomalie est confirmé, d'informer les membres de sa famille potentiellement concernés dont elle ou, le cas échéant, son représentant légal possède ou peut raisonnablement obtenir les coordonnées.

Conformément aux dispositions prévues par l'article L. 1131-1-2, ce médecin informe également la personne que, dans l'hypothèse où cette dernière exprimerait par écrit sa volonté d'être tenue dans l'ignorance du diagnostic ou ne souhaiterait pas informer elle-même les intéressés ou certains d'entre eux, elle peut l'autoriser à procéder à cette information dans les conditions prévues par la loi et par la présente sous-section.

Ce médecin l'informe, en outre, des conséquences d'un éventuel refus de sa part de transmettre, soit elle-même, soit par son intermédiaire, l'information aux membres de sa famille potentiellement concernés dans les conditions prévues par l'article L. 1131-1-2.

Lorsqu'il existe une forte probabilité que l'information de la parentèle n'aura pour objet que le conseil génétique donné dans le cadre d'un projet parental, le médecin, initialement envisagé comme prescripteur, oriente la personne vers un médecin œuvrant au sein d'une équipe pluridisciplinaire mentionnée au deuxième alinéa de l'article R. 1131-5. Dans cette circonstance, la prescription de l'examen des caractéristiques génétiques et la mise en œuvre de la procédure d'information de la parentèle prévue par la présente sous-section sont dévolues à ce médecin.

en cas de fœtus probable ou certain d'une affection d'une particulière gravité, incurable au moment du diagnostic = le taux d'IMG tourne autour de 95-98% après la confirmation d'une trisomie 21.

Comment expliquer ce décalage ?

- Possibilités de diagnostic génétique ont été démultipliées (développement du NGS, WES, WGS) alors que la compréhension des mécanismes physiopathologiques et les possibilités thérapeutiques sont encore très pauvres.
- Les difficultés pour mobiliser la solidarité nationale sont réelles pour de nombreux parents / familles qui ne trouvent pas de structures adaptées pour l'accueil ou l'accompagnement d'une enfant / personne différente (pas assez de place pour les personnes touchées par un autisme, déficience intellectuelle ou maladie d'Alzheimer par exemple → Belgique).
- Les représentations personnelles ou sociales de tout ce qui va contre le culte de la performance (économique, financière, physique ou intellectuelle) sont particulièrement développées dans nos sociétés occidentales ; elles génèrent de l'handiphobie et de mise à distance de la maladie / mort.

Quelles sont les pistes d'actions ?

- Réglementaire : ainsi la loi sur l'accessibilité (transports, bâtiments publics, habitat...) qui a permis la présence visible des personnes en fauteuil roulant dans l'espace public a probablement contribué à diminuer cette forme d'handiphobie vis-à-vis des handicaps moteurs.
- Financières : un effort de solidarité nationale sera important en insistant sur le fait que faciliter une meilleure intégration / inclusion (participation à la vie de la société) de la personne en situation de handicap pourrait être un levier, d'un point de vue strictement économique, non négligeable.
- Sensibilisation de la société à la différence et renforcement du lien intergénérationnel aux différentes étapes de la vie (école, études, service civique, travail) mais aussi dans des actions transversales = médias, culture...

Positions principales de la FFGH dans le cadre de la révision des lois de bioéthique

1) Travail sur consentements

Si personne dans l'incapacité de consentir, possibilité de réaliser un ECGP dans l'intérêt de la famille (avec des modalités pour le consentement qui sont à définir)

Si personne décédée, possibilité de réaliser un ECGP dans l'intérêt de la famille (avec des modalités pour le consentement qui sont à définir)

2) Révision de la loi d'information à la parentèle

Restreindre l'obligation de diffusion d'une information à la parentèle uniquement en cas de possibilités de traitement ou de prévention (exclure la mention de « conseil génétique »), possibilité connue au moment du diagnostic.

3) Equité d'accès aux tests génétiques :

Il existe aujourd'hui une grande variabilité dans les tests génétiques proposés aux patients en fonction de l'endroit où elle consulte. Il convient d'améliorer la prise en charge commune au niveau des tests génétiques en considérant que le nivellement par le bas pour des raisons économiques n'est pas la bonne solution. Il faut maintenir la compétence des médecins et des biologistes et généticiens en charge de la prescription des tests génétiques et de leur interprétation.

4) Maintien des agréments pour l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne (ECGP)

Devant l'interprétation de données de plus en plus complexes, il faut maintenir l'agrément des biologistes ou des généticiens pour l'ECGP. Il se pose la question d'introduire un agrément ECGP pour les analyses complexes de l'ADN au niveau tumoral. Par ailleurs, l'agrément prénatal qui n'existe plus doit selon nous être réintroduit.

5) Renforcer le rôle et les missions de l'Agence de la Biomédecine (ABM)

Parce qu'elle est le lieu légal et légitime d'échanges entre les professionnels de santé et les autorités de tutelle, l'Agence de la biomédecine devrait être renforcée dans ses missions d'accompagnement et diffusion (Recommandations de bonnes pratiques), de surveillance (tests sur Internet – rapport sur l'évolution des pratiques), de recherche (dépistage génétique en population, études SHS...) notamment pour la génétique et de sensibilisation du grand public et l'accueil dans l'espace public des personnes en situation de handicap psychique / intellectuel.

6) Garantir le développement de la spécialité de génétique médicale

Permettre, à titre dérogatoire, aux titulaires du D.E.S. de génétique médicale d'exercer des fonctions de biologiste médical après avis de la commission nationale de biologie médicale. Il faudrait inclure dans la durée de trois ans nécessaire pour permettre l'exercice des fonctions de biologiste médical dans un domaine de spécialisation prévu à l'article L6213-2-1, les semestres de stage effectués par l'interne durant le troisième cycle des études médicales dans un laboratoire de biologie médicale agréé à titre principal pour la biologie médicale. Cette mesure permettra de sécuriser l'attractivité de la filière de génétique et de renforcer l'analyse des données génomiques par des personnes formées et compétentes.

Points de réflexion de la FFGH dans le cadre de la révision des lois de bioéthique

1) Réflexion autour des données secondaires

Les analyses pangénomiques (WES/WGS) ouvrent la possibilité de rechercher activement des données correspondant à une prédisposition à des maladies pour lesquelles il existe un traitement ou une prise en charge (**gènes dits « actionnables »**). C'est ce que l'on appelle les données secondaires. La loi actuelle a été rédigée avant les techniques de séquençage haut débit et ne fixe pas de cadre à ces données secondaires. Le bien-fondé de la recherche des données secondaires ne fait pas l'unanimité au sein de notre communauté de généticiens **avec des raisons entendables de chaque côté. En l'attente d'un consensus**, l'identification de données incidentales et secondaires (y compris en cas de bénéfice direct pour la personne) ne devrait pas pouvoir être imposée sauf accord explicite de la personne, ni être reprochée à un laboratoire ou au médecin si non transmission de l'information au patient.

2) Vigilance sur la notion de dépistage génétique et son application

La prudence est indispensable car des personnes asymptomatiques seront testées (test strictement encadré par la loi et non applicable au dépistage en l'état actuel) sans antécédents familiaux.

3) Vigilance sur la notion dépistage préconceptionnel

Les réserves sont identiques que pour le dépistage génétique cité précédemment renforcé par le risque de dérive eugénique