



Médecine génomique.

Restitution des débats citoyens organisés dans le cadre des Etats Généraux de la révision des lois de bioéthique par l'Espace de Réflexion Ethique de Normandie.

1. Thèmes retenus, organisation et questions mises en débat

L'Espace de Réflexion Éthique de Normandie (EREN) a organisé dans le cadre des Etats Généraux de la bioéthique, au PFRS de Caen le 9 avril 2018, une journée Etudiants-Citoyens autour du thème « Génétique et médecine prédictive », ainsi qu'au CHU de Rouen le 19 avril 2018, une conférence-débat sur le thème « Médecine génomique et personnalisée : droit de savoir ou droit de ne pas savoir ».

Ces évènements ont pour but, premièrement, d'informer les citoyens sur la médecine génomique et ses évolutions, puis, de réfléchir sur les problématiques émanant de cette pratique. Cette démarche s'inscrit dans le processus de révision des lois de bioéthique, qui aura lieu durant l'année 2018.

Thème abordé et méthodologie

Lors de la première journée organisée par l'EREN, des étudiants de plusieurs filières (en médecine, en sociologie, en philosophie, en droit, en maïeutique) sont intervenu par binôme sur un cas donné (vignette clinique ci-dessous) et sur lequel ils avaient au préalable réfléchi avec leurs camarades de promotion et leurs enseignants référents afin d'en évaluer, en regard de leur discipline, les problèmes éthiques que pouvait poser celui-ci.

Vignette clinique mise en débat

Mme X est âgée aujourd'hui de 37 ans ; elle est déjà mère d'un enfant de 7 ans, elle vit en concubinage avec son conjoint depuis 10 ans.

Il y a 5 ans, elle a consulté (alors qu'elle avait 32 ans) pour une masse anormale au niveau du sein droit qui se révèle être un carcinome canalaire infiltrant (forme de cancer du sein).

Elle expose qu'une de ses sœurs aînées avait également eu un cancer 3 ans plus tôt, avant elle.

Mme X est actuellement considérée en rémission de son cancer ; mais sa sœur en est décédée. Comme cela est le cas dans les formes de cancers du sujet jeune, d'autant plus quand il existe une histoire familiale, une recherche de prédisposition génétique est effectuée. On estime en que 5 à 10% des cancers du sein sont héréditaires.

Cette recherche objective chez cette patiente une mutation spécifique du gène BRCA1. Être porteur d'une telle mutation ne se traduit pas systématiquement par l'apparition d'un cancer, mais augmente le risque d'en développer un. On estime ainsi qu'une patiente porteuse de cette mutation génique a un risque de 65% de développer un cancer du sein avant l'âge de 70 ans et a un risque de développer un cancer de l'ovaire de 45%. Par ailleurs, s'agissant d'une anomalie génétique, le risque pour la descendance se voir transmettre l'anomalie génétique est de 50%.

Dans la mesure où la chimiothérapie proposée pour traiter le cancer peut entraîner une infertilité secondaire ; il avait été proposé à la patiente d'effectuer une fécondation in vitro et de conserver des embryons. Chez les femmes vivant en couple, avec l'accord du conjoint, après avoir suivi une procédure de recueil d'ovocytes, ces derniers peuvent être fécondés en laboratoire. Environ 60% des ovocytes ainsi fécondés donnent lieu à un embryon. Les embryons sont ensuite « vitrifiés » (congelés). Les taux de survie après dévitrification sont de l'ordre de 90%.

Ce fut le cas pour cette patiente. Elle a 8 embryons congelés au CHU.

Désormais âgée de 37 ans, elle souhaite avoir un second enfant, et demande un transfert d'une partie de ces embryons conservés.

Mais elle demande aussi aux médecins, si l'embryon est de sexe féminin, de bénéficier d'un diagnostic prénatal (DPN) lors d'une éventuelle future grossesse et formule la possibilité d'un recours à une interruption de grossesse.

Elle pose aussi la question de savoir si, le cas échéant, elle pourrait avoir recours à un diagnostic préimplantatoire (DPI). Cette technique réalisée sur les embryons in vitro permet de sélectionner et de transférer dans l'utérus maternel uniquement ceux diagnostiqués comme non porteurs de la mutation recherchée.

Lors de la seconde journée, une conférence débat a été organisée avec le public après un exposé de 3 intervenants (voir programme ci-après).

EREN
Agence de Bioéthique
Réseau de Bioéthique

BIO | ÉTHIQUE
ETATS GÉNÉRAUX

QUEL MONDE VOULONS NOUS POUR DEMAIN ?

FIN DE VIE
INTELLIGENCE ARTIFICIELLE
PROCRÉATION
REPRODUCTION
DON D'ORGANES
MODÈLES PRÉDICTIFS
GÉNOME

**Médecine génomique et personnalisée :
droit de savoir / droit de ne pas savoir / droit de ne pas faire savoir ?**

19 avril 2018 de 18h à 20h

UFR Santé - Amphi 600 (1^{er} étage)
22 Bd Gambetta - Rouen

intervenants:

PRESENTATION

Médecine de demain – Enjeux aujourd’hui

Au XXI^e siècle, les évolutions technologiques majeures, les nouvelles demandes sociétales, les enjeux financiers et le souhait des personnes d’être de plus en plus actrices de leur santé ont conduit à des changements majeurs de la perception de la médecine et de ce qui est demandé au système de santé. Le groupe « Médecine de demain – Enjeux aujourd’hui » issu de l’Espace de réflexion Ethique de Normandie propose des soirées de réflexion sur les enjeux dans le domaine de la santé et les liens entre évolutions sociétales, évolutions techniques et évolutions médicales. Le croisement des regards issus de différentes disciplines et formations intellectuelles permettra d’appréhender ces questions dans toute leur complexité.

Médecine génomique et personnalisée ; droit de savoir, droit de ne pas savoir, droit de ne pas faire savoir ?

De nouvelles technologies permettent désormais de séquencer l’ADN de notre génome dans sa totalité. L’application médicale immédiate est le diagnostic des maladies génétiques et la prise en charge des cancers qui se trouvent considérablement améliorés avec ces nouveaux outils. Mais le séquençage de notre génome contient bien d’autres informations, notamment des facteurs de risque de maladies à révélation tardive ou de risques de maladie génétique dans la descendance. Comment gérer ces informations ? Pour quoi faire ? Comment gérer l’incertitude d’une maladie à venir ? Comment exercer mon choix de savoir ou de ne pas savoir ? La vérité est-elle inscrite dans nos gènes ? La connaissance des variations de notre génome nous rend-elle libre de mieux maîtriser notre santé ? Quel message nos décisions individuelles distillent-elles à la société ? Voici quelques-unes des questions qui seront abordées au cours du débat.

Public concerné et nombre de participants

- 9 avril 2018 : étudiants, professionnels de santé, représentants d’associations, grand public / environ 200 personnes
- 19 Avril 2018 : grand public /environ 120 personnes

Questions mises en débat

Les sujets abordés sont directement liés à la problématique de la sélection génomique et donc à celles de l’eugénisme, mais pas seulement. L’évolution technique et l’innovation dans le domaine génétique pourra bientôt permettre à chacun d’avoir accès à son génome et cela ne sera pas sans conséquences. Ainsi lors de ces deux conférences-débats les problématiques suivantes ont été abordées :

- Dimension sensible des données biologiques et ethniques. Risque de tomber dans un eugénisme négatif ;
- Interprétation du génome : il n’est pas actuellement possible de « lire » l’ADN. Quelle confiance accorder à ces interprétations ? ;

- Les gènes sont des informations en mouvement : le génome peut se modifier en fonction de l'environnement ;
- La question du malade en devenir. Influence psychologique de « ce savoir porteur de... » (pour soi-même et ceux à qui l'on peut transmettre la maladie) ;
- Médecine prédictive et médecine préventive : dans quels cas et pour quelles maladies ? ;
- Systématisation des analyses. Un fait : tout individu est porteur de mutations génétiques. Une conséquence : ajout d'incertitude supplémentaire ;
- Droit de savoir, de ne pas savoir et de ne pas faire savoir ;
- Pression sociale et pression économique.

Personne ne peut nier qu'il serait plus que tentant de pouvoir supprimer toutes les maladies afin que chaque être humain soit en parfaite santé tout au cours de sa vie. Ainsi il est séduisant d'imaginer réduire un maximum la possibilité de tomber malade et lorsque l'on prend en compte que dans le génome il existe déjà des prédispositions à certaines maladies, comment ne pas être tenter de le connaître, de le modifier ou de sélectionner entre deux génomes celui qui serait le moins « ? » (si tant est qu'il y en ait un). En partant du constat que la génétique envahit petit à petit le champ de la médecine et plus largement celui de la société (et plus seulement le domaine pédiatrique), il apparaît nécessaire de réfléchir sur sa pratique, voire de l'encadrer car dans l'état actuel de nos connaissances il n'est pas possible de prédire le réel impact de telles modifications et sélections et il semblerait bien que celles-ci n'aient pas seulement un impact sur les maladies visées mais qu'il y ait également de nombreux autres facteurs à prendre en compte.

D'ailleurs, un être humain se définit-il par la maladie qui est la sienne ? Sur son propre handicap une même personne peut avoir une perception fluctuante au cours du temps et à différents instants de sa vie. Pour autant la personne en elle-même n'est pas cette maladie, elle est plus que ça. Mais il apparaît également qu'à certains moments particuliers de la vie la maladie soit ce qui pousse certaines personnes à faire tels choix plutôt que d'autres. Si la maladie ne définit pas en tant que telle la personne, elle n'est pas pour autant « pas présente » dans le phénomène de définition et de construction de la personne et de sa personnalité.

Par exemple, dans le cas étudié lors de la journée du 9 avril, la difficulté à prendre une décision est accentuée par le fait que la mère connaisse personnellement la maladie, qu'elle l'ait vécue, tant parce qu'elle connaît les symptômes de celles-ci, les souffrances, que les conséquences, et le fait qu'elle ait également perdu un être cher de cette même maladie particularise son vécu. Elle possède alors sa propre perception de la maladie. Ainsi ce qui est certain c'est que ces questions concernent directement des personnes en situation de fragilité physique et/ou psychologique face à la question de la maladie. Une première question discutée lors de ces débats fut donc : Quel(s) suivi(s) mettre en place pour ces personnes en situation de fragilité ? Mais également comment bien les informer quant à la maladie ? La nécessité d'adapter la prise en charge psychologique autour de ces questions est donc apparue lors de ces débats.

2- Problématiques qui ont fait l'objet du débat et de propositions

L'ensemble des points clés du débat sont exposés ci-après.

Sont surlignés en jaune les thématiques débattues qui nous apparaissent les plus importantes et qui n'ont pas fait consensus.

Sont surlignés en vert les éléments qui pourraient faire l'objet de révision de la loi.

Posséder un gène qui prédispose au développement d'un cancer pourrait être considéré comme une « affection d'une particulière gravité ». Il est question d'une maladie grave, le cancer entraînant des traitements lourds. Le refus de la demande du couple engendrerait des circonstances psychologiques graves pour l'enfant à naître. Au contraire, accéder à la demande du couple revient à apporter une certitude à l'enfant, qui pourrait être rassuré ou organiser sa vie en fonction de sa pathologie. Un refus engendrerait aussi une souffrance chez le couple, notamment la mère qui a perdu sa sœur d'un tel cancer.

Pour un intervenant, il n'existe pas de raison de refuser un DPI à ce couple. « Cette femme pourrait aussi renoncer à essayer d'avoir un enfant si aucun diagnostic ne lui permettait de lever le doute sur la maladie. Une fécondation in vitro lui permettrait d'avoir un enfant sans angoisse au regard de ce cancer. Vous passez sous silence l'angoisse forte que vit cette femme au regard de son histoire. Si avoir un enfant est estimé souhaitable pour elle, il faut la rassurer. Selon moi, la notion de la dignité de l'homme est souvent mal utilisée. Donner la possibilité à des parents d'avoir dans la sérénité des enfants eux-mêmes sereins ne me semble pas négligeable ».

Une remarque est formulée sur le distingo DPN/DPI. Un DPN n'entraînerait pas nécessairement le recours à une IMG. Le couple peut aussi changer d'avis. Il serait également possible de sélectionner un embryon sain, afin de s'assurer de donner naissance à un enfant sans le gène en question. Le DPI semble plus acceptable et moins lourd pour la mère et les équipes médicales. Il conviendrait cependant de s'assurer que le couple mesure toutes les conséquences de sa demande.

Un professionnel du domaine expose : « je ne suis pas capable de vous préciser la position qui serait prise par le CPDPN dans un tel cas. Des règles de gravité n'existent pas. D'ailleurs, nous ne savons pas pour qui nous travaillons. Le fœtus n'existe pas légalement, mais il est présent dans toutes nos discussions. La demande émane d'une personne bien réelle, un parent. Cette non-existence révèle une certaine hypocrisie, car ce non-être constitue en réalité un sujet prépondérant ».

Un intervenant expose qu'un couple revient souvent plusieurs fois au CPDPN. Pour une maladie identique, la perception du handicap va évoluer au fil du temps. L'aspect psychologique varie donc entre les individus, mais aussi chez chaque individu. Cela empêche par essence toute *guideline*. Nous devons accepter cette possibilité de fluctuation, liée à notre humanité.

Un intervenant souligne que la loi renvoie au pouvoir d'appréciation d'une autorité. La difficulté pour le médecin réside dans le fait qu'il est celui qui apprécie la situation et qui décide. Contrairement au droit, la jurisprudence des médecins n'est pas organisée. Il n'existe pas d'effet mémoire. Une réflexion éthique menée sur une situation demeurera donc enfermée dans un dossier.

L'absence de définition d'une « affection particulièrement grave et incurable », si elle permet une souplesse d'adaptation aux différents cas, pose problème, car elle reste difficile à trancher même selon des critères médicaux. En outre, cette notion peut être différemment interprétée par le couple demandeur.

De nombreuses interrogations naissent dans la salle du fait qu'un autre CPDPN aurait pris une décision différente d'un précédent sur un même cas clinique. Sous la pression des associations de patients, le double avis est demandé, à l'appui d'une liberté systémique.

Compte tenu de la variabilité des avis des CPDPN, il existe un risque de rupture d'égalité, car le droit au DPI/DPN dépendra uniquement de la décision d'une équipe médicale. Le législateur devrait donc redéfinir les contours de l'accès à ces techniques. Devant le flou de la loi, les termes d'« affection » et de « particulière gravité » pourraient être redéfinis. Les CPDPN

pourraient également être davantage ouverts, notamment au public, l'éthique ne concernant pas que les professionnels de santé. Enfin, une instance placée au-dessus des CPDPN pourrait permettre de coordonner les réponses apportées par les centres.

En conclusion, le législateur devrait donc redéfinir le champ de compétence des médecins et établir des critères objectifs permettant de qualifier les situations.

Puis d'autres questions ont émergé. Est-ce que tout ce qui est possible est souhaitable ? La notion même de vie n'implique-t-elle pas de garder une indétermination de l'avenir ? Ne serait-il pas dangereux de confondre la volonté d'avoir un enfant et celle d'avoir un enfant en parfaite santé ? La santé doit-elle constituer une valeur de détermination de l'existence ? Mesurer la valeur d'une vie à la probabilité de connaître une maladie, n'est-ce pas déjà méconnaître la vie ?

La prévention sélective est en fait l'évaluation d'un droit à l'existence.

Pour un intervenant dans la salle, il ne s'agit pas de choisir un enfant à naître, mais de supprimer des cas graves. La mère est légitimement angoissée, et a le droit de s'assurer que son enfant n'est pas porteur du gène. Il n'est pas question à travers le DPI de supprimer des vies au sens de vies présentes, mais de choisir des vies possibles, entre des vies plus sereines et des vies pénibles. La vie avec un cancer est de fait une vie de moindre qualité.

Est énoncé dans la salle le fait que le législateur dans la loi sur l'IVG a mené une réflexion sur la « maladie », qui n'inclut pas le handicap, ni les anomalies génétiques à révélation tardive. Il a donc choisi le terme d'« affection ». La simple anomalie du génome pourrait être considérée comme une affection *stricto sensu*. Le terme d'« affection » sera interprété de manière évolutive.

Tous ces termes apparaissent confus et mériteraient d'être précisés par le législateur.

Il en va de même pour les termes d'embryon, d'enfant et de fœtus utilisés indistinctement. Or ils doivent être distingués, car les points de vue différeront en fonction de ces définitions.

Est souligné un autre paradoxe liée à l'état actuel de la loi et qui devrait évoluer. Si cette femme choisit de ne pas pratiquer d'IMG alors que le bébé est porteur du gène, cela revient à un diagnostic présymptomatique, qui est interdit par la loi française jusqu'à l'âge de la majorité de l'enfant. Il conviendrait donc de revoir la question de l'âge qui donne droit d'accès à un diagnostic présymptomatique.

Puis est évoqué le fait que le diagnostic prénatal non invasif, par simple prise de sang, se développe.

Le cadre juridique des CPDPN pourrait un jour être fragilisé. En effet, des femmes pourraient à l'avenir se présenter dans un centre au motif qu'elles ont eu accès à des informations génétiques avant 14 semaines d'aménorrhée, dans le délai légal d'IVG.

Comme le DPNI peut être réalisé à un terme précoce, avant même le terme de réalisation de l'échographie du 1er trimestre, le rendu du résultat à la patiente est lui aussi possible très rapidement, c'est à dire avant le terme légal d'interruption volontaire de grossesse de 14 SA, permettant potentiellement un accès direct à une IVG fondée, de fait, sur ce résultat biologique. Cette évolution peut ainsi remettre en question l'esprit de la loi française qui avait souhaité historiquement bien distinguer deux situations: la première, l'IVG (dans un délai limite de 14 SA) où la femme ne souhaitait pas d'enfant ou ne pouvait l'accueillir à ce moment-là de sa vie

(situation qualifiée alors de détresse maternelle, c'est à dire à composante psycho-sociale) et la seconde, IMG (interruption pour motif médical maternel et/ou fœtal), sans limitation de terme, mais soumise à ce jour à l'accord préalable après une expertise auprès d'un centre de référence CPDPN. Si les résultats du DPNI sont communiqués à la femme avant 14 SA, et qu'elle demande une IVG, le cadre éthique de la décision change totalement. Certains couples pourraient être tentés de recourir à une IVG, même lorsque le risque de maladie aurait été jugé faible par les médecins ou « l'anomalie » potentielle jugée de faible gravité. Viennent s'ajouter à ce débat la possibilité de sélection sur le sexe fœtal ou l'accès au dépistage génétique d'autres marqueurs de pathologies ou de risques, que la technique du DPNI peut également permettre précocement dans la grossesse. Se posera en parallèle la question de l'évaluation et du suivi de la qualité de l'information délivrée aux femmes, de leur compréhension des enjeux et de l'évaluation des indications et des modalités de prescription du DPNI. Ainsi avant 14 SA il pourrait être proposé que les CPDPN aient un rôle consultatif pour informer les femmes et les couples et non un rôle décisionnel, impossible si l'on ne souhaite pas remettre en cause le libre accès à l'IVG.

Du côté des professionnels de santé, le statut du DPNI à l'avenir devra incontestablement être clarifié afin que les femmes soient informées de la place qu'il aura dans la stratégie de suivi des grossesses.

Concernant la composition des CPDPN beaucoup de personnes demandent une pluridisciplinarité des points de vue, au-delà des médecins, pour qu'un vrai débat ait lieu, et pour que tous les éléments de décision soient portés. Il semble manquer de patients, de représentants de la société civile, de sciences humaines.

La composition des CPDPN devrait évoluer en ce sens.

Une proposition venant de la salle serait de prévoir un ordre national des CPDPN pour organiser une jurisprudence médicale et une instance d'appel.

En effet peut-on hiérarchiser les savoirs académiques ou scientifiques et les savoirs empiriques ou profanes ou citoyens face à de tels sujets ? La personne la mieux placée pour déterminer ce qu'est une affection particulièrement grave est aussi la personne concernée.