REGARDS CROISÉS SUR

l'éthique

EN

oncogénétique

Fonds de soutien
AVENIR MASFIP
Recherche et accompagnement en oncogénétique

Sommaire

Édito
DOMINIQUE COMBE - MARION LELOUVIER
04

Introduction
PROFESSEUR DOMINIQUE STOPPA-LYONNET
06

Des gènes 08
La surveillance 11
Les risques 12

Des parcours 14
Un parcours spécifique 16
Paroles de patients et de soignants 18

Des machines 24
Les préindications 28
La révolution du séquençage à haut débit 29

Des lois 30
Les données de santé 34
Les droits du patient mineur 36

Des humains 38
L'information : le risque de la désespérance 44
Paroles de patients 45

Des marchés 46
Paroles de patients 50
L'efficience en santé : une approche unique 52

Une stratégie 54
Le point de vue des acteurs publics

Une vision 60
Grand entretien avec Étienne Caniard

Un pays 64
Une perspective canadienne de l'éthique en oncogénétique

Bibliographie 69

Glossaire – contacts 70

Fonds de soutien AVENIR MASFIP
Recherche et accompagnement en oncogénétique

L'éthique en action

DOMINIQUE COMBE
PRÉSIDENTE DE LA MASFIP

MARION LELOUVIER
PRÉSIDENTE DU DIRECTOIRE
DE LA FONDATION DE L'AVENIR

Avec l'oncogénétique, de quoi parle-t-on ? Que comprenons-nous ? Que savons-nous ? Qu'en est-il de l'éthique dans l'accompagnement ?

C'est autour de ces questions que se sont retrouvées la MASFIP, Mutuelle d'action sociale des finances publiques, et la Fondation de l'Avenir pour la recherche médicale appliquée, partant du constat que de nombreuses femmes se trouvaient encore trop souvent brutalement confrontées à une pathologie difficile à accepter. Dans une enquête réalisée en 2014, dès l'origine du Fonds de soutien Avenir MASFIP, en vue de mesurer la connaissance et l'intérêt des Français pour l'oncogénétique, la population française exprimait le besoin de mieux maîtriser le risque familial de cancer.

L'oncogénétique, née à la fin des années 1980, étudie le caractère héréditaire des cancers et vise à développer la prévention et le soin auprès des familles concernées. Aussi, le Fonds de soutien Avenir MASFIP a construit un ensemble de supports pour contribuer à la diffusion de la connaissance : le site **www.oncogenetique.fr**, réunissant de nombreuses ressources sur l'état de l'art et les démarches de dépistage et de suivi d'un cancer à caractère familial, ou encore des vidéos ludiques et pédagogiques, élaborées en partenariat avec l'Institut Curie et l'association de patients Geneticancer.

Intégrer dans ces actions une composante éthique est un engagement moral dont les professionnels de santé veulent témoigner.

En donnant la parole, dans un groupe de réflexion, à des experts issus de plusieurs

disciplines, en confrontant les points de vue de patients, de soignants, de spécialistes de la santé et de la recherche, le Fonds de soutien Avenir MASFIP permet d'explorer la place de l'éthique dans la prise en charge d'une personne en oncogénétique. Il l'accompagne dans son parcours sous le prisme de différentes expertises telles que la génétique, la sociologie, le droit ou la philosophie. Il propose des repères en matière d'éthique sur des sujets comme les notions de risque et de probabilité en santé, les dispositifs prédictifs, l'accès au soin, la maladie ou l'environnement familial.

Réunies par une journaliste spécialisée en santé, Neijma Lechevallier, les contributions de cet ouvrage portent sur le lien singulier qui se crée entre médecin et patient dans la compréhension et l'acceptation des protocoles de suivi et de soins (Dr Henri Cohen, Antoine de Pauw), sur la perception et l'appréhension de ce qu'est un facteur de risque (Pr Dominique Stoppa-Lyonnet, Julie Henry), sur les enjeux économiques (Jean-Claude K. Dupont), le contexte juridique particulier de cette question et les limites de l'information au patient (Emmanuelle Rial-Sebbag), les avancées scientifiques, médicales et technologiques (Pr Yves-Jean Bignon) ou encore la manière dont médecins et patients se familiarisent avec les problèmes éthiques (Benjamin Derbez). Les responsables ou ambassadrices des associations Geneticancer (Lætitia Mendes, Alexandra, Amélie, Audrey, Catherine et Yvette), BRCA France (Marion Vandromme, Marie-Françoise) et HNPCC - Lynch (Frédéric Lasserre) partagent également leurs expertises et expériences sur ces thématiques qui les concernent en premier lieu.

Le Pr Dominique Stoppa-Lyonnet, responsable du service de génétique de l'Institut Curie et universitaire à Paris-Descartes, et Étienne Caniard, qui a exercé de nombreuses responsabilités dans le monde de la santé (membre du collège de la Haute Autorité de santé, président de la Mutualité française, animateur des États généraux de la santé en 1998,...),

Les mutuelles constituent un maillon essentiel entre la recherche fondamentale, la prévention et le terrain.

nous font l'honneur de participer à cet ouvrage pour partager leur regard sur ce sujet complexe. Le ministère des Solidarités et de la Santé, l'INCa et l'Inserm, complètent ce panorama en présentant la stratégie décennale de lutte contre les cancers 2021-2030.

Les voix d'experts internationaux permettent d'appréhender la situation face à des enjeux partagés d'éthique en oncogénétique dans des contextes sociaux et juridiques différents. Les spécialistes canadiens Hortense Gallois, Ma'n Zawati, Bartha M. Knoppers, Hermann Nabi, Jacques Simard, Michel Dorval et Yann Joly nous font l'amitié de présenter les avancées et défis dans leur pays à travers le projet PERSPECTIVE I&I.

Les mutuelles constituent un maillon entre la recherche fondamentale, la prévention et le terrain au travers de leurs établissements de santé et de leurs partenariats. Elles ont aussi un rôle politique par leur place dans la gouvernance du système de santé et sont convaincues qu'à ce titre elles peuvent jouer un rôle de témoin, de pédagogue, de vigie, pour expliquer, alerter, sensibiliser. La MASFIP et la Fondation de l'Avenir restent plus que jamais unies face à ces questions sociales, médicales et éthiques pouvant impacter les citoyens que nous sommes ; main dans la main pour avancer dans la recherche contre le cancer, concrètement, aux côtés des professionnels et des familles. ■

Éthique et oncogénétique

PR DOMINIQUE STOPPA-LYONNET
INSTITUT CURIE,
UNIVERSITÉ DE PARIS

Aucun gène de prédisposition n'aurait pu être identifié sans la mobilisation de familles à cas multiples de cancers.

Le développement de la génétique moléculaire et l'identification de premiers marqueurs distribués sur l'ensemble du génome ont ouvert dans les années 1980 l'âge d'or de l'identification de gènes dont les altérations – ou mutations – sont à l'origine de maladies génétiques. L'oncogénétique ou génétique des prédispositions aux cancers est née en 1986 avec l'identification du gène *RB1*, gène clé du rétinoblastome, cancer rare de la rétine du jeune enfant. La moitié des enfants atteints sont porteurs d'une altération constitutionnelle de *RB1*. Mais c'est l'étude des formes familiales de cancer du sein qui, quelques années plus tard, a conduit au développement de consultations de génétique et au développement de l'oncogénétique. Les premières consultations avaient comme objectifs la recherche et la prévention. Rappelons qu'aucun gène de prédisposition aux cancers n'aurait pu être identifié sans la mobilisation de familles à cas multiples de cancers. C'est l'une des caractéristiques de l'oncogénétique que d'avoir toujours eu cette démarche un peu particulière, cette sorte de claudication, dont une jambe est la clinique et l'autre la recherche, et qui n'avancent pas de la même façon. Cette double démarche reste d'actualité et pour longtemps encore.

Les enjeux actuels de l'oncogénétique sont l'identification de nouveaux gènes de prédisposition, l'analyse des gènes déjà identifiés – classement des variants de signification inconnue –, l'identification de facteurs modificateurs des risques tumoraux pour aller vers une estimation individuelle des risques, le développement de nouvelles techniques de diagnostic précoce des cancers (ADN tumoral circulant, imagerie) et la poursuite de l'identification de traitements spécifiques des voies cellulaires dans lesquels sont impliqués les gènes de prédisposition, à l'instar

des inhibiteurs de PARP en cas d'altération des gènes *BRCA1* et *BRCA2*. Enfin, aux portes d'entrée classiques des consultations d'oncogénétique, formes familiales de cancer ou âge jeune au diagnostic, s'ajoute aujourd'hui l'identification dans la tumeur d'altérations de gènes qui, dans un certain nombre de cas – en fonction du gène et de la localisation tumorale –, ne sont pas somatiques, c'est-à-dire acquises au cours du processus tumoral, mais constitutionnelles. Ainsi, les deux champs de la génétique des cancers se rejoignent. Leur bonne articulation est aujourd'hui un enjeu majeur.

Les gènes de prédisposition aux cancers du sein et de l'ovaire *BRCA1* et *BRCA2* sont emblématiques de l'oncogénétique et constituent aujourd'hui, en France, plus de 60 % des explorations familiales [1].

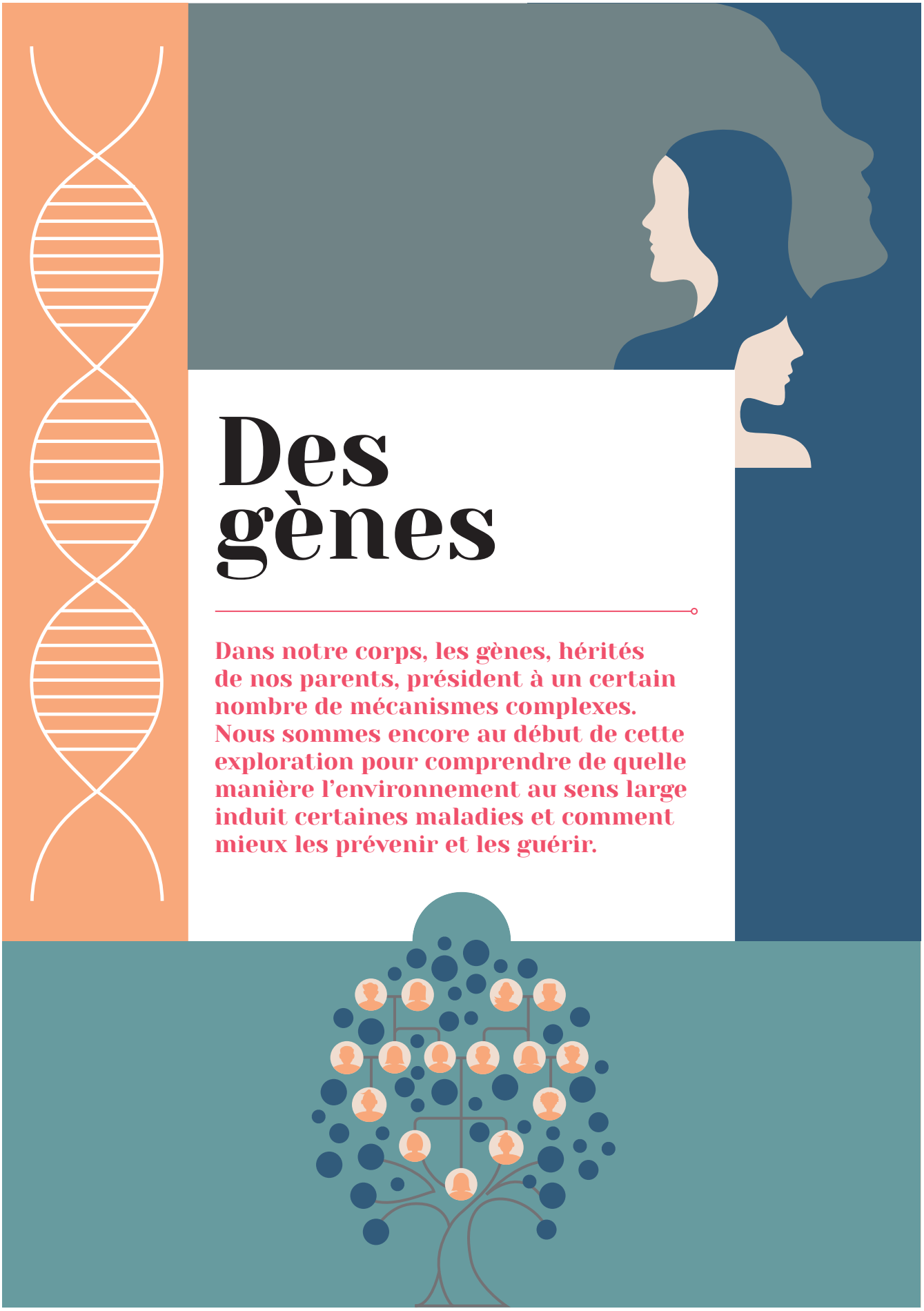
Ils récapitulent les questions éthiques rencontrées lors de la réalisation des tests génétiques chez les cas index (première exploration familiale) et les apparentés, ainsi que lors de la prise en charge des personnes à risque.

Les premières questions éthiques – au sens d'une tension entre plusieurs valeurs qui chacune pourraient justifier le choix retenu – sont : que choisir entre le droit ou plutôt le devoir de savoir dans la perspective d'une meilleure prise en charge et le respect du droit de ne pas savoir afin de ne pas rendre insupportable l'annonce d'un risque souvent perçu comme maladie annoncée ? Quand le test du cas index met en évidence un variant dont la signification est inconnue, faut-il en faire part afin de pouvoir revenir vers le patient s'il est plus tard classé comme pathogène ou au contraire le taire pour ne pas l'inquiéter ? Faut-il recommander une chirurgie mammaire de prévention qui diminue drastiquement le risque de cancer du sein, mais dont le geste de reconstruction ne restituera jamais un sein naturel ou privilégier la surveillance attentive et, par là, l'acceptation d'un diagnostic de cancer du sein, qu'on attend cependant précoce ? De nouvelles questions surviennent avec le développement de technologies comme le séquençage de nouvelle génération (NGS) : lorsque le séquençage du génome entier (WGS) ou des parties codantes des gènes (exome) réalisé pour explorer une autre maladie génétique identifie une altération *BRCA1* sans que l'histoire individuelle ou familiale soit évocatrice ou lorsque le test tumoral *BRCA1* est fait dans un objectif théranostique et qu'il identifie une altération *BRCA1*, qui dans 75 % des cas est constitutionnelle, faut-il en informer la personne testée ?

Ces questions éthiques ont trouvé leur réponse en la proposition de grandes lignes de recommandations établies par l'Institut national du cancer et par le Groupe génétique et cancer (GGC), créé en 1991 sous l'égide de la FNCLCC [2], aujourd'hui Unicancer. Ajoutons le rôle des lois de bioéthique dont les révisions successives ont bénéficié des retours d'expérience des professionnels de santé et des associations de patients, pris en compte dans les travaux préparatoires de la loi et par les parlementaires. Au quotidien, les réponses aux situations singulières sont apportées par un exercice multidisciplinaire qui réunit, lors de RCP [3], généticiens et conseillers en génétique, biologistes, spécialistes – selon la prédisposition : gynécologues, gastro-entérologues, radiologues, pédiatres –, chirurgiens, psychologues, maintenant oncologues, et au cours desquelles est pris en compte le point de vue des patients et de leur famille exprimé lors des consultations.

Si l'on voulait retenir quelques mots-clés d'un exercice éthique de l'oncogénétique, ce serait : des tests de qualité chez des personnes informées et accompagnées ! ■

(1) https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Oncogenetique-en-2018-Consultations-laboratoires-et-suivi-2017-et-2018
(2) Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer.
(3) Réunions de concertation pluridisciplinaire.



Des gènes

Dans notre corps, les gènes, hérités de nos parents, président à un certain nombre de mécanismes complexes. Nous sommes encore au début de cette exploration pour comprendre de quelle manière l'environnement au sens large induit certaines maladies et comment mieux les prévenir et les guérir.

Story familiale

Hélène*, âgée de 65 ans, a développé à 30 ans un premier cancer du sein gauche, puis, six ans plus tard, un cancer du sein droit. Elle a également développé un cancer des ovaires à 51 ans. Hélène n'a pas connu ses grands-parents maternels, mais sa mère a déclaré à 38 ans un cancer du sein dont elle est décédée. Elle a trois sœurs, et un frère qui est en bonne santé. Deux de ses sœurs vont bien et se font examiner régulièrement la poitrine par leur gynécologue. Sa plus jeune sœur, Astrid, âgée de 48 ans, a déclaré un cancer simultané dans les deux seins. Hélène a deux fils et deux filles, Annie et Clémence, âgées de 40 et 42 ans. Sa fille la plus jeune, Annie, vient de déclarer un cancer du sein gauche. Dans sa famille, sur trois générations successives, en lignée maternelle, quatre femmes ont développé sept cancers, dont six cancers du sein et un cancer de l'ovaire.

L'oncogénétique est la rencontre de deux domaines : l'oncologie – spécialité médicale traitant des cancers – et la génétique – science de l'hérédité. Pour comprendre ce que recouvre ce champ relativement nouveau, il faut explorer et comprendre les deux territoires qui le composent.

À la base de la génétique, l'ADN

Chaque être humain est constitué de milliards de cellules, toutes différentes : cellules de la peau, des poumons, du cerveau… Au cœur de chaque cellule se trouve un noyau, délimité par une membrane, qui porte le matériel génétique, sorte de plan de construction de l'organisme.

Ce patrimoine, hérité des parents, est identique dans chaque cellule et unique pour chaque individu. Les gènes humains sont portés sur 46 chromosomes – 23 issus de la mère et 23 du père. Les chromosomes sont des molécules d'acide désoxyribonucléique ou ADN.

L'homme possède environ 20 000 gènes, qui sont transcrits chaque jour au cours de mécanismes cellulaires complexes en vue de produire les protéines nécessaires au fonctionnement de la cellule et à la vie.

Parmi ces phénomènes, la traduction de nos gènes en ARN messager (acide ribonucléique). Ces « copies » voyagent ensuite du noyau vers le cytoplasme de la cellule, où elles passent par les ribosomes pour la fabrication des protéines dont la cellule a besoin pour fonctionner.

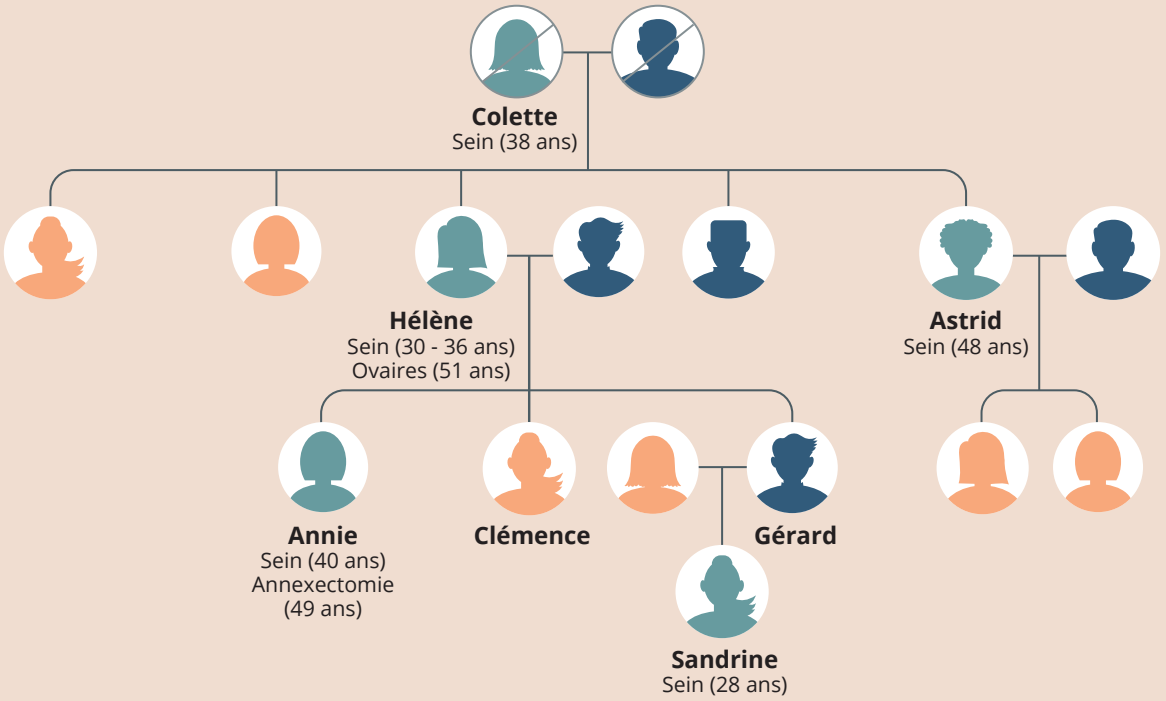
Mais tous les gènes ne sont pas traduits de la même manière au cours de la vie et dans toutes les cellules. De nombreux phénomènes, dont les mécanismes liés aux micro-ARN régulateurs de la cellule, viennent faciliter ou au contraire bloquer l'expression des gènes composant le matériel génétique.

Un matériel vivant qui se recombine

L'ADN n'est pas figé, il se recombine au cours des divisions cellulaires, tout au long de la vie. Des mutations génétiques (appelées variations ou variants) peuvent survenir au moment de la réplication de l'ADN, étape survenant juste avant la division cellulaire, du fait d'erreurs de recopiage. Elles sont le moteur de l'évolution et la source de la diversité entre individus lorsque ces variants apparaissent dans les gamètes, cellules de la reproduction. Ces variations peuvent être positives, neutres ou délétères.

* Les prénoms ont été modifiés.

L'arbre généalogique d'Hélène



Les années indiquées sont les âges au moment des diagnostics de cancers.

L'avis du médecin

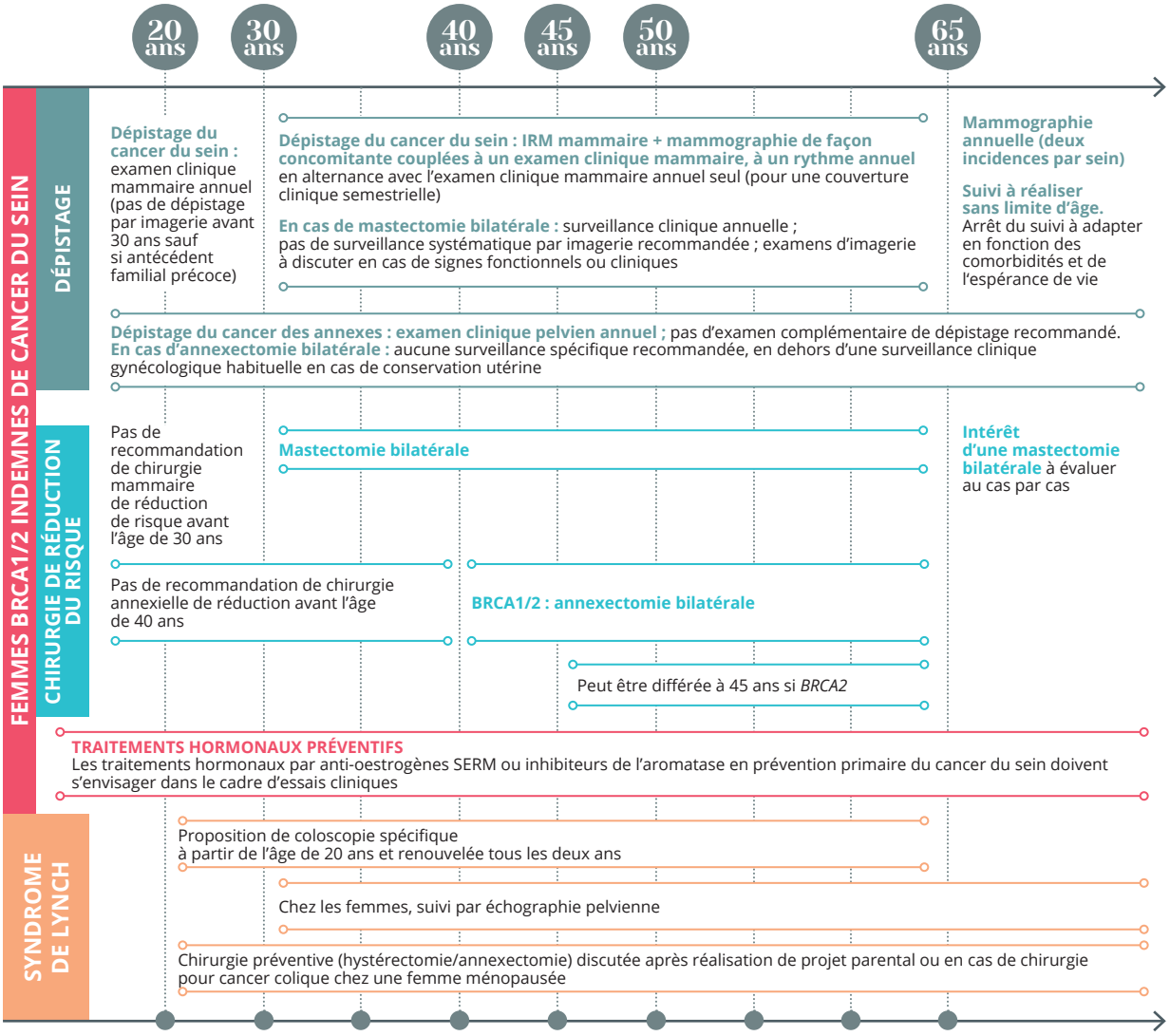
Nous identifions chez Hélène une mutation constitutionnelle dans le gène *BRCA1*, qui explique le tableau familial et vraisemblablement le cancer du sein de sa mère. Nous proposons dans un premier temps le test génétique *BRCA1* à ses sœurs, son frère, ses filles et son fils. L'altération *BRCA1* est retrouvée chez Astrid, mais pas chez ses deux sœurs ni chez son frère. Pour ses enfants, Annie est comme attendu porteuse de la mutation *BRCA1*, mais aussi son fils Gérard, Clémence étant épargnée. Annie, ayant déclaré un cancer du sein et vu sa mère souffrir de son cancer de l'ovaire, demandera une ablation des trompes et des ovaires, pratiquée à 49 ans.

Gérard étant porteur de la mutation familiale, le test génétique est proposé à sa fille Sandrine, qui elle aussi s'avère porteuse. Nous proposons à cette dernière une prise en charge adaptée, avec des mesures de dépistage du cancer du sein par IRM. Cinq ans plus tard, à 28 ans, Sandrine développe un cancer du sein. Mais diagnostiqué à un stade précoce et de petite taille, il est traité rapidement. La patiente est aujourd'hui en rémission.

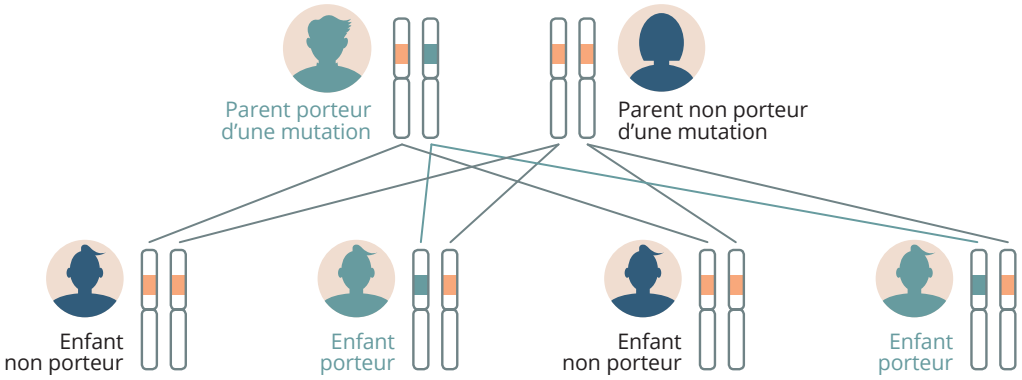
Pr YVES-JEAN BIGNON
DIRECTEUR DU DÉPARTEMENT D'ONCOGÉNÉTIQUE, CENTRE JEAN PERRIN (CLERMONT-FERRAND)

Quelle surveillance, à quel âge et pour qui ?

En France, les personnes diagnostiquées comme porteuses d'une mutation génétique favorisant un risque de cancer sont accompagnées par des équipes spécialisées. Quel est le suivi proposé ?



Comment se transmettent les gènes ?



D'autres mutations apparaissent au cours de la vie. Au cœur de la cellule, l'ADN est en effet exposé à des agressions variées, comme les radiations, les agents environnementaux ou les radicaux libres.

Face à cela, la cellule possède une machinerie de réparation qui corrige la plupart des anomalies. Et lorsque ces anomalies ne sont pas réparées, la cellule a aussi la possibilité de s'éliminer par un mécanisme appelé l'apoptose. Mais un échappement aux mécanismes de réparation et d'apoptose est possible : c'est l'origine des mutations génétiques spontanées, qui ne sont pas présentes à la naissance. Elles sont appelées mutations acquises ou somatiques. Ces mutations, qui ne sont donc pas présentes dans toutes les cellules de l'organisme, peuvent notamment être à l'origine du développement de cellules cancéreuses. La majorité des altérations qui contribuent au développement de cellules cancéreuses sont acquises au cours de la vie.

D'autres altérations peuvent être héritées à la naissance. Elles sont alors présentes dans le noyau de toutes les cellules et potentiellement transmises à la descendance. Ce sont des altérations constitutionnelles.

Dans certaines familles, des mutations constitutionnelles transmises à la génération suivante provoquent un risque accru de développer certains cancers au cours de la vie pour les personnes qui en sont porteuses. Ce sont les cancers d'origine héréditaire.

L'oncogénétique est l'étude de ces cancers qui représentent 5 à 10 % de l'ensemble des cancers. Une variation génétique, transmise au sein d'une famille, expose les individus qui en sont porteurs à un risque plus important que le reste de la population.

La discipline est née en 1986, grâce aux avancées technologiques, avec l'identification du premier gène de prédisposition *RB1*. Les consultations d'oncogénétique et le Groupe génétique et cancer (GGC) ont été créés dans un objectif originel de recherche, ce qui a permis l'identification de *BRCA1* en 1994 et de *BRCA2* en 1995. Ces résultats ont permis d'améliorer la prise en charge préventive des personnes porteuses de ces altérations génétiques.

Mais ce risque héréditaire demeure une indication statistique, la probabilité d'un événement qui se réalisera ou pas au cours de la vie.

Des risques augmentés de cancers

Actuellement, plus de 80 gènes de prédisposition aux cancers ont été découverts. Ces altérations, présentes dans chaque cellule de la personne qui en est porteuse, sont associées à un risque augmenté d'un ou de plusieurs cancers particuliers. Par exemple, les mutations des gènes *BRCA1* ou *BRCA2* sont connues pour être associées à des risques majorés de cancer du sein ou de l'ovaire.

D'autres mutations dans d'autres gènes sont susceptibles d'augmenter le risque de développer certains cancers comme des cancers cutanés, du côlon ou des reins. Concernant les gènes *BRCA1* et *BRCA2*, on estime que plus de deux personnes sur mille seraient porteuses d'une altération de ces gènes. En France, près de 134 000 personnes seraient ainsi concernées par un risque héréditaire lié au cancer du sein ou de l'ovaire. Ces gènes jouent un rôle important dans la réparation quotidienne des lésions de l'ADN au cœur des cellules. La mutation diminue cette capacité réparatrice, ce qui augmente le risque de développer la maladie. Dans les études récentes, le risque de cancer du sein avant 70 ans est de l'ordre de 70 % (contre 10 % en population générale) et le risque de cancer de l'ovaire et des trompes de l'ordre de 40 % pour *BRCA1* et de 15 % pour *BRCA2* (contre 1 % en population générale).

Grâce aux progrès de la science et aux avancées technologiques, ces familles sont de mieux en mieux identifiées et accompagnées. En pratique, pour explorer les prédispositions aux cancers, sont désormais le plus souvent proposées des analyses en panels de gènes. Par exemple, pour la prédisposition aux cancers du sein et de l'ovaire, 13 gènes sont étudiés en routine diagnostique.

13

gènes étudiés en routine pour la prédisposition aux cancers du sein et de l'ovaire

Paroles de patients

J'ai découvert en mars 2011 que j'étais porteuse de la mutation *BRCA1* quand ma maman, également porteuse de cette mutation, a déclaré son deuxième cancer du sein, après un cancer des ovaires en 2006. Quand on m'a annoncé que j'étais porteuse de cette mutation, je crois que je n'ai pas réalisé tout de suite que j'avais une épée de Damoclès au-dessus de la tête. J'ai demandé ce que je devais faire et on m'a répondu que j'avais un programme personnalisé de surveillance à suivre : IRM, mammographie, échographie mammaire, examen gynécologique, échographie des ovaires. En janvier 2015, après plusieurs années de contrôles, j'ai subi une mastectomie bilatérale préventive avec reconstruction par DIEP et, en septembre de la même année, une annexectomie prophylactique. Mon fils, qui vient d'avoir 18 ans, voudrait savoir s'il est porteur du gène.

Yvette (44 ans)
AMBASSADRICE GENETICANCER

La survenue d'un cancer dépend aussi de l'environnement au sens large – l'organisme (facteurs de risque endogènes) et le mode de vie (facteurs de risque exogènes) – ainsi que du hasard.

Si les formes familiales sévères de cancer du sein et de l'ovaire ont permis d'identifier ces gènes de prédisposition et ont constitué les premières indications de test génétique, on sait aujourd'hui que l'histoire familiale peut être absente malgré la présence d'une prédisposition. La moitié des femmes atteintes de cancer du sein ou de l'ovaire chez lesquelles une altération *BRCA* est identifiée n'a pas d'antécédent familial.

Pour augmenter les chances de découverte précoce d'une maladie tumorale, une surveillance adaptée est proposée aux personnes identifiées comme à risque après réalisation d'un test génétique dont les résultats ont confirmé la présence de la mutation suspectée. Ce suivi passe notamment par des dépistages ciblés précoces, adaptés et réguliers.

Si les progrès rapides dans ce domaine sont porteurs d'espoir pour les familles concernées et ouvrent de nouveaux horizons de prévention et de soin, ils soulèvent aussi de nombreuses questions éthiques. L'oncogénétique fournit des connaissances précieuses pour protéger la vie, mais peut également entraîner des dérives, qui nécessitent des garde-fous éthiques devant se traduire dans les lois et règlements nationaux et internationaux pour baliser ce nouveau chemin.

À échelle individuelle, et dans le colloque singulier entre le patient et son médecin, il est essentiel d'assurer que chaque choix est libre et éclairé, que chaque décision est pleinement adaptée à la situation de chacun. Au niveau collectif, il faudra veiller à ce que les meilleurs arbitrages soient réalisés, au bénéfice des personnes concernées, avec les moyens et protections nécessaires face aux appétits mercantiles liés à la ressource génétique, afin de protéger l'humain de toute marchandisation.

Des parcours

Dans le domaine des prédispositions génétiques au cancer, chaque parcours est singulier. Parce que chaque personne, chaque famille et chaque situation le sont, mais également parce que cette médecine dite prédictive présente des spécificités importantes.

Au départ, il y a une histoire, personnelle, qui peut être aussi familiale. Des ascendants ou des collatéraux issus des mêmes aïeux qui ont été frappés, parfois jeunes, par des cancers similaires. Mais il peut arriver que l'histoire familiale ne révèle rien du risque génétique sous-jacent.

Même lorsque ces cas de cancer sont connus au sein des familles, le silence peut être lourd autour de la maladie et, parfois, du décès de proches. La souffrance vécue peut rendre le dialogue et le partage d'information difficiles.

Dans d'autres cas, l'histoire familiale est méconnue, en raison de ruptures, de déplacements ou parce que les circonstances médicales d'un décès ne sont pas connues ou n'ont pas été transmises. L'histoire familiale ne présente alors pas de spécificités médicales particulières.

Le plus souvent, les premières interrogations naissent de la survenue de cancers de même type chez une grand-mère, une mère, une sœur, un oncle ou un cousin - les hommes pouvant aussi être touchés par un cancer du sein notamment. La répétition de cas de maladies sur plusieurs générations est alors susceptible de donner l'alerte.

La personne qui fait le lien entre ces cas et s'interroge la première peut en parler autour d'elle, se renseigner auprès de ses proches ou du médecin de famille. Elle peut aussi s'informer auprès des institutions et des associations, qui apporteront une information à la fois experte et accessible.

Les médias ont aussi parfois un rôle de déclencheur en diffusant des témoignages de personnes concernées célèbres. Mais cela soulève la question de la bonne information, au bon moment et de la bonne manière.

Ces questions sont complexes, car existe-t-il vraiment un bon moment pour les mauvaises nouvelles ? Ou du moins pour des nouvelles difficiles à recevoir : il n'y a pas nécessairement de diagnostic de maladie, le risque est accru mais pas certain, l'échelle de temps est longue.

Quel est ce risque ? Comment et pourquoi est-il apparu au sein de la famille ? Comment le mesurer et l'intégrer au quotidien ? Face aux annonces et aux explications des équipes médicales, chacun devra prendre des décisions intimes et complexes liées au seuil de risque acceptable pour chacun.

En France, près de 134 000 personnes seraient porteuses d'une prédisposition *BRCA*

Parmi elles, seulement

40 000

ont été identifiées

La première étape de ce parcours singulier commence, hors maladie, avec les premières interrogations : se pourrait-il que je sois concerné(e) ? Lorsque la maladie s'est déclarée, c'est le médecin qui sera généralement à l'origine de la question, en particulier dans un contexte évocateur.

La plupart des personnes qui prennent contact avec un centre de consultation oncogénétique le font parce qu'elles ont un doute et veulent le lever. Les orientations en urgence en cas de cancer, encore rares, augmentent et vont continuer d'augmenter.

Les premiers échanges avec les professionnels de santé vont permettre de confirmer ou d'infirmer la suspicion de risque, avec la réalisation si nécessaire d'un test génétique. En fonction des résultats, de l'âge et des souhaits de chacun, un suivi et une prise en charge adaptés seront proposés.

C'est un chemin long et jamais simple, au cours duquel chacun – y compris la personne mineure – doit recevoir une information et des conseils neutres et complets afin de pouvoir réaliser ses choix de manière éclairée.

La question de l'âge auquel être mis en situation de recevoir cette information est complexe et sensible, liée à la possibilité effective de réalisation de soins préventifs, ainsi qu'à la situation familiale, aux attentes et aux souhaits de chacun.

1

Les premières questions

Au début du parcours oncogénétique, Emma se pose beaucoup de questions. « Ma grand-mère et ma mère ont eu un cancer du sein. C'est héréditaire ? J'en développerai forcément un ? Je risque de mourir jeune ? Et si j'ai des enfants ? »

2

L'entrée dans le parcours

Elle en parle à son médecin, qui lui conseille de se rapprocher d'un centre de conseil en génétique. Au téléphone, le conseiller lui pose des questions et lui envoie un questionnaire à remplir. Il va la rappeler quelques jours plus tard pour lui proposer un rendez-vous.

6

La surveillance et le suivi

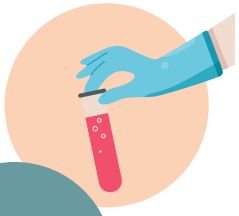
Emma est porteuse d'un gène de prédisposition au cancer. Elle entre dans un circuit de suivi et de surveillance pour prévenir ou dépister précocement l'apparition éventuelle d'une tumeur tout au long de sa vie.

La chirurgie prophylactique : face à un risque élevé de cancer, une intervention chirurgicale peut être proposée pour l'ablation préventive de certains organes ***(lire p. 11)*****. L'accompagnement de la personne suivie dans sa prise de décision doit être pluridisciplinaire.**

3

Le premier rendez-vous

Cette première consultation est l'occasion de faire un premier bilan. Avec l'aide du spécialiste, elle reconstitue son arbre généalogique. Il l'informe sur l'oncogénétique, la notion de risque et la possibilité de réaliser un test génétique, pour sa mère dans un premier temps (cas index).



4

Le test génétique

Sa mère a accepté de faire le test, elle est porteuse d'une mutation *BRCA*. Elle en a informé ses proches concernés, dont sa fille. Emma est prête à recevoir l'information sur son potentiel risque génétique de cancer. Un accompagnement psychologique lui est proposé.

Emma décide de ne pas réaliser de test génétique, elle préfère ne pas savoir pour le moment et continuer à vivre comme avant. Si elle change un jour d'avis, elle pourra en réaliser un à tout moment.

Une simple prise de sang est réalisée, qui permet d'analyser l'ADN à la recherche du variant pathogène causal identifié dans la famille (cas apparenté).

5

Les résultats du test

Quelques mois plus tard, les résultats reviennent du laboratoire. Ces données ne peuvent être correctement lues et expliquées que par un généticien, qui va interpréter les résultats d'Emma et lui en expliquer les conséquences.

Cas 1 :
La mutation recherchée a été identifiée, la personne entre dans un parcours de surveillance et de prise en charge adapté tenant compte de sa situation, de son âge et de ses souhaits.

Cas 2 :
La mutation suspectée n'a pas été retrouvée, la personne n'en est pas porteuse et son risque est le même qu'en population générale. **Aucun suivi spécifique n'est requis.**

Les variants non recherchés ou de signification inconnue : les analyses génétiques sur génome complet aboutissent parfois à l'identification de mutations non initialement recherchées ou de signification inconnue *(lire p. 25).*

Paroles de patients

Le cancer du sein frappe ma famille à chaque génération. Après le décès de ma mère, j'ai fait un test génétique et découvert que j'étais porteuse d'une mutation sur le gène *BRCA2*. Pour tromper le destin, j'ai fait le choix de l'ablation préventive des seins. Le parcours a été semé d'embûches, tant on manque d'information et de soutien en matière de cancer génétique, mais le fait d'avoir pu réduire le risque a été une vraie renaissance. Ceux qui vivent dans le "peut-être" et l'angoisse de la maladie ne devraient plus avoir peur d'explorer leur ADN. Grâce aux tests, nous avons aujourd'hui la possibilité de savoir, d'anticiper et d'agir. Lorsque Angelina Jolie a raconté sa double mastectomie dans le *New York Times*, en 2013, elle a brisé un tabou. Pour moi, cela a été une évidence, je devais aussi partager mon expérience pour sauver des vies. C'est pourquoi j'ai créé Geneticancer en 2016 et écrit *Mon petit gène, ma seconde chance* pour répondre au manque d'information, de partage d'expérience et de soutien que j'avais constaté en 2007. Aujourd'hui, grâce à l'engagement de plus d'une cinquantaine d'ambassadrices sur toute la France, nous accompagnons d'autres femmes, des familles à haut risque dans leurs parcours de vie.

LÆTITIA MENDES
PRÉSIDENTE
DE GENETICANCER

En septembre 2015, alors que j'ai le désir d'un deuxième enfant, on me diagnostique un cancer. Tout s'effondre, nouvelle lourde, difficile à accepter. Pourquoi moi ? Pourquoi maintenant ? Beaucoup de questions, d'incompréhension, de sentiment d'injustice, de colère. Pour autant, cette maladie a touché tellement de membres de ma famille que je suis "juste une de plus". C'est un cancer du sein, je suis la troisième du côté de mon père à en développer un. J'ai eu deux opérations, chimiothérapie, radiothérapie, hormonothérapie. Je fais un premier test génétique, qui, à ma surprise, s'avère négatif. Puis le gène *PALB2*, un des principaux gènes de prédisposition au cancer du sein, est découvert chez mon oncle. Je fais un second test et je découvre que je suis porteuse du même gène. Cette annonce me soulage et me permet de répondre à certaines de mes interrogations. Depuis, ce gène a été découvert chez deux autres personnes de ma famille dont l'une a eu un cancer du sein. J'aurais aimé savoir que j'étais porteuse de ce gène et être suivie avant d'avoir un cancer. Cela m'aurait peut-être permis de rester sur du préventif et de préserver mes chances de maternité. Les médecins m'ont proposé la chirurgie prophylactique pour éviter un nouveau cancer du sein. Au départ, cette idée m'était inconcevable. Aujourd'hui, j'y réfléchis de plus en plus.

Audrey (34 ans)
AMBASSADRICE GENETICANCER

Paroles de patients

Depuis ma puberté, suite à l'ablation de nombreux adénofibromes, ma poitrine était surveillée tous les ans. On m'avait en effet expliqué que je n'avais pas plus de risques qu'une autre d'avoir un cancer, mais qu'il serait plus difficile à voir. J'ai espacé mes contrôles avec le temps. Ce n'est pas "bien", mais c'est la vie. En février 2019, mon sein droit me semble plus gros que la normale. Je pense que ce sont mes adénofibromes qui "repoussent". Ma gynécologue reprend rendez-vous pour moi à la Pitié-Salpêtrière. On m'annonce que j'ai un cancer du sein triple négatif*. Après une chimiothérapie, une mastectomie et des séances de radiothérapie, je suis en rémission en janvier 2020. Pendant mon parcours de soins, on m'a orientée automatiquement vers l'oncogénéticienne de l'hôpital.

Bien que je sois, à ma connaissance, la seule de ma famille à avoir un cancer, je suis porteuse d'une mutation sur le gène *PTEN*. En plus des rendez-vous de contrôle habituels d'une femme en rémission d'un cancer du sein, je suis surveillée pour la thyroïde, le côlon, les reins, l'utérus, ma peau… On me suggère de faire une opération prophylactique du sein gauche. La peur d'une récidive est si forte qu'il devient rapidement évident que je dois faire cette opération. Elle a eu lieu en janvier 2021.

Alexandra (34 ans)
AMBASSADRICE
GENETICANCER

En 2017, je réalise un test génétique, car ma maman était porteuse du gène *BRCA1*. J'apprends que je suis également porteuse. Après des mois de réflexion, le 7 février 2018, je subis une mastectomie prophylactique. Je suis heureuse de ce choix et le résultat esthétique est à la hauteur. En janvier 2020, je m'autopalpe, car malgré l'ablation je continue à me surveiller, et je sens une petite boule sous mon sein droit. Peu inquiète, j'effectue quelques jours plus tard une échographie et une biopsie.

Pour moi, c'est juste une formalité. Mais, en l'espace d'une semaine, la boule double de volume et je commence à m'inquiéter. Le 7 février 2020, deux ans jour pour jour après mon opération, on m'annonce que j'ai un cancer du sein. Le ciel me tombe sur la tête. Mais je relève la tête, je comprends qu'il faut agir très vite. L'équipe médicale sait gagner ma confiance et j'ai la sensation que nous allons mener un vrai travail d'équipe. Pas un seul moment je n'ai eu le regret d'avoir enlevé ma poitrine deux ans auparavant, bien au contraire. Grâce à cela, j'ai été sensibilisée à l'autopalpation, à l'observation et à l'écoute de mon corps. J'ai su détecter précocement cette masse suspecte. Aujourd'hui, je suis en rémission et, malgré mon histoire, je soutiens et encourage toutes celles qui feront le pas de la mastectomie, car elle sauve des vies.

Amélie (32 ans)
AMBASSADRICE
GENETICANCER

* Voir glossaire p.70

Paroles de patients

Actuellement, il n'existe pas de règles communes d'accès aux tests de dépistage des mutations génétiques *BRCA1* et *BRCA2*. Chaque pays possède ses propres critères, établis à partir d'études à grande échelle et synthétisés dans des revues de littérature médicale. On a découvert que de nombreux cancers du sein, des ovaires, de la prostate et du pancréas liés à cette mutation génétique peuvent bénéficier d'un suivi et de traitements spécifiques.
Il apparaît donc urgent de prendre ce dépistage plus en considération, car il a dépassé le stade préventif, en offrant de plus grandes chances de guérison aux patients, avec la mise en place d'un traitement personnalisé.
Il est également indispensable d'informer les praticiens en premier contact avec les patients (généralistes, gynécologues), qui ne sont pas toujours au fait de cette mutation et des protocoles de soins adaptés. C'est dans ce contexte que le P[r] Pascal Pujol, président de BRCA France, sous l'égide de la Société française de médecine prédictive et personnalisée (SFMPP), a élaboré avec des experts les premières recommandations européennes sur la recherche de mutations des gènes *BRCA1* et *BRCA2*. Aujourd'hui, ne pas prescrire le test dans certaines situations familiales ou thérapeutiques constitue une perte de chance de guérison potentielle.

Nous œuvrons au sein de l'association BRCA France afin de faciliter, standardiser et encadrer l'accès aux tests de prédisposition au niveau européen.
Faciliter, pour les cas d'urgence notamment, comme les cancers métastatiques ou les cancers triples négatifs, qui peuvent nécessiter une prise en charge accélérée par PARPi.
Dans ce cas, un circuit rapide permet de donner un résultat en deux à trois semaines, délai technique incompressible, au lieu des six à douze mois habituels.
Standardiser, pour mieux dissocier les demandes de tests génétiques aux risques élevés réels de ceux aux risques faibles, afin de faire mieux face aux demandes croissantes de tests génétiques, en raison des élargissements d'indications de traitements par PARPi. Encadrer enfin, pour mieux accompagner les patients lors de l'annonce des résultats et les orienter dans un parcours de soins adapté.

MARION VANDROMME
PRÉSIDENTE DE BRCA FRANCE

Paroles de patients

Le syndrome de Lynch est la deuxième prédisposition héréditaire aux cancers. Être porteur de la mutation liée à ce syndrome, c'est avoir 70 à 80 % de risque de développer un cancer colorectal et d'autres cancers – utérus, ovaires, estomac, intestin, canaux biliaires, reins, uretères ou peau – au cours de sa vie. Pour une femme, le risque de cancer de l'endomètre devient supérieur au risque de cancer colorectal après 50 ans.

Une des missions de l'association est d'informer sur l'existence du syndrome de Lynch, tant le grand public que les professionnels de santé. Tant de cancers seraient évités si les porteurs de ce syndrome le savaient au plus tôt !

Car l'une des caractéristiques des cancers colorectaux ou de l'utérus est qu'ils peuvent, dans notre cas, survenir très tôt – dès 30 ans, parfois 20 ans –, ce qui n'est pas le cas en population générale, ce cancer apparaissant généralement après 70 ans.

Les personnes qui développent un cancer colorectal ne se voient pas toutes proposer un test génétique par les médecins, parce qu'ils ne sont pas toujours suffisamment bien informés sur les prédispositions héréditaires au cancer, et que les tableaux familiaux peuvent être difficiles à lire et à relier à cette mutation génétique.

Le dialogue au sein des familles peut aussi être compliqué parce qu'il n'est pas facile de parler de son cancer.

C'est peut-être aussi un cancer un peu plus tabou que les autres, une pudeur spécifique l'entourant bien souvent.

Quand on apprend jeune qu'on est porteur du syndrome de Lynch, la question de savoir si on souhaite avoir des enfants se pose rapidement. Un porteur du syndrome a 50 % de risque de transmettre la mutation à chacun de ses enfants.

En France, l'accès au test de dépistage préconceptionnel fondé sur une histoire familiale proche sévère étant extrêmement limité, c'est un choix difficile. Si on décide de devenir parent, c'est sans savoir si on transmet son risque à son enfant en même temps que la vie.

Chez les femmes, pour lesquelles le risque de cancer de l'endomètre et des ovaires augmente avec l'âge, les médecins proposent souvent de retirer ces organes dès l'âge de 40 ou 45 ans. C'est une décision très dure. Personne n'est jamais préparé. L'association accompagne celles et ceux qui ont besoin d'échanger. Nous mettons l'accent sur l'information parce qu'une personne avertie peut se prendre en charge et avoir une action sur sa survie par une prévention adaptée.

FRÉDÉRIC LASSERRE
PRÉSIDENT DE L'ASSOCIATION HNPCC - LYNCH

Paroles de soignants

Le double défi du lien de confiance et de l'information claire

La consultation crée un lien singulier entre le médecin et la personne demandant une prise en charge. Elle impose au médecin le secret des informations recueillies et des actes proposés. Elle demande des capacités de bienveillance nécessaires à l'instauration d'un dialogue. Le médecin se doit d'écouter pleinement son patient pour qu'il soit le premier acteur de son parcours de soins.

Donner une information claire et loyale est l'une des missions les plus compliquées de notre métier de médecin. Elle doit être adaptée à chaque personne. La formation que nous recevons ne nous y prépare que partiellement. L'information sur le parcours du patient doit se faire dès la première consultation. C'est là qu'il faut réaffirmer la proposition d'un suivi régulier, sans interruption, dans une attitude bienveillante. Le patient doit pouvoir se projeter dans l'avenir. Les propositions d'imagerie médicale et de biologie, comme les choix thérapeutiques inhérents aux résultats obtenus, doivent être expliquées, leur utilité précisée. C'est en partie théorique, car entre la compréhension superficielle des propositions et leur intégration psychique il peut se passer des heures, des jours ou des semaines pendant lesquels le patient est en état de sidération. La présence d'autres soignants, souvent infirmiers, formés à l'annonce du cancer, peut l'aider. Un référent au langage moins technique est rassurant, tout comme la présence d'un proche lors des consultations pour mieux comprendre et retenir les informations délivrées par le médecin.

Les mutations de gènes responsables de cancer sont des mécanismes ignorés de la plupart de nos patients. La génétique rappelle des notions d'hérédité, qui ont été pendant plusieurs siècles mal comprises et parfois détournées de la réalité.

Jusqu'au milieu du XX^{e} siècle, certaines maladies ou pathologies ont été mises sur le compte de l'hérédité : malformations de l'enfant, troubles mentaux ou syphilis ont été expliqués à tort par les médecins comme des phénomènes d'hérédité.

Cela reste dans l'inconscient collectif, ce qui explique certaines réticences de la part de nos patients. Il est important de décrypter les refus d'examen et de donner des notions simples sur les gènes et les maladies d'origine génétique. Ces notions de transmission peuvent également être révélatrices de secrets de famille – filiation cachée, inceste, père inconnu. Le risque d'abîmer une harmonie familiale est alors réel. Dans ce cas, au médecin et à son patient de s'entendre pour garder secrète l'explication de gènes qui ne devraient pas se retrouver sur un examen génétique.

Chaque parcours est singulier, le médecin doit donner une information claire dans une relation de confiance, respectueuse de l'altérité et de la place de la famille.

D^{R} HENRI COHEN
CHIRURGIEN,
INSTITUT MUTUALISTE
MONTSOURIS (PARIS)

Paroles de soignants

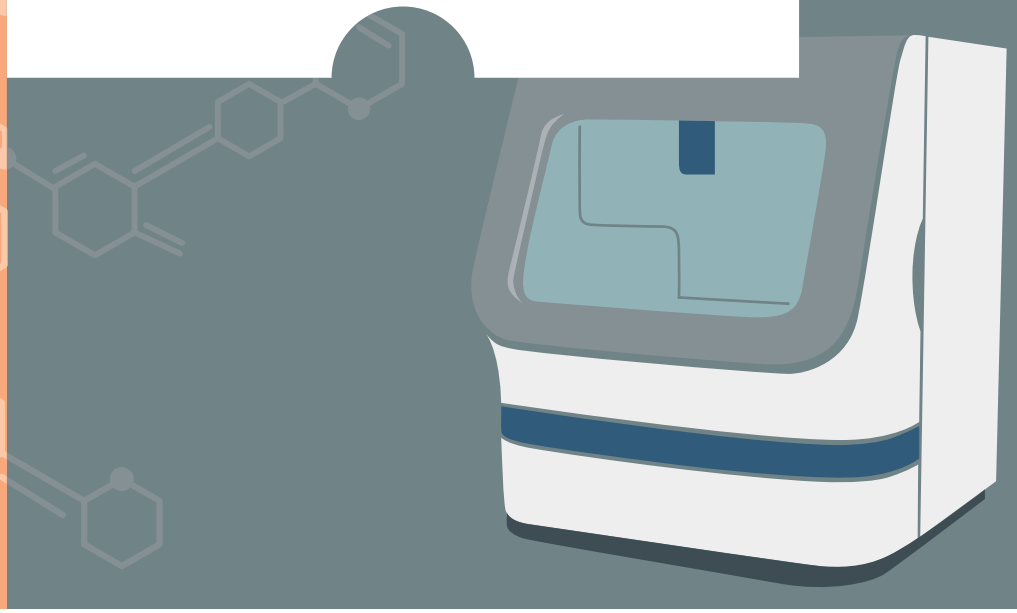
Un patient dans une situation cornélienne

Dès le début des années 1990, les enjeux des tests constitutionnels qui allaient guider le déroulement de la démarche oncogénétique ont été dessinés. L'enjeu individuel d'abord, avec la mise en place de stratégies de surveillance, voire de chirurgies de réduction de risque. L'enjeu familial ensuite, avec la mise en place de tests génétiques ciblés sur l'altération identifiée dans la famille, chez les apparentés désireux de connaître leur statut vis-à-vis de ce facteur de risque. Depuis un peu plus de cinq ans, cette médecine a encore élargi son champ.
La présence d'une altération génétique constitutionnelle permet désormais de guider le traitement du cancer de certaines personnes.
Jusqu'à présent, les mutations recherchées en vue de mettre en place des thérapies ciblées étaient exclusivement tumorales et correspondaient le plus souvent à des mutations acquises. Mais fin 2013, il a été montré que des patientes en rechute d'un cancer de l'ovaire avaient une survie sans progression améliorée avec un inhibiteur de PARP si elles étaient porteuses d'une altération constitutionnelle dans l'un des deux gènes suppresseurs de tumeur : *BRCA1* ou *BRCA2*. Des résultats similaires ont été obtenus pour le cancer du sein, de la prostate, du pancréas.
Ce nouvel enjeu a, parfois, considérablement alourdi les conséquences de la réalisation d'un test. L'essai clinique BROCADE l'a illustré. Il avait pour objectif d'évaluer un inhibiteur de PARP chez des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique ou localement avancé non opérable présentant une altération de *BRCA1* ou *BRCA2*. Ces patientes, en échec thérapeutique, voyaient en ces tests un espoir, du temps de vie en plus, si une altération de l'un de ces gènes était identifiée. Mais, si le test devait révéler la présence d'une altération, elles comprenaient que ce résultat pouvait être défavorable pour leur famille, leurs sœurs et leurs filles en particulier. Si elles étaient porteuses, il leur faudrait vivre avec cette épée de Damoclès. À l'inverse, en cas de résultat négatif, l'espoir de "vivre davantage" s'envolait, mais l'absence d'altération devenait un soulagement au regard du risque familial.
Cette ambivalence vis-à-vis du résultat, cette tension à laquelle étaient confrontées les patientes, était nouvelle pour les équipes d'oncogénétique, qui ont dû apprendre à gérer ces difficultés. Les liens forts avec les équipes de psycho-oncologie ont permis d'accompagner des patientes, mais n'ont certainement pas permis de régler une situation inextricable : un test dont le résultat pourrait avoir un bénéfice thérapeutique personnel, mais serait une mauvaise nouvelle pour la famille, ou inversement.

ANTOINE DE PAUW
CONSEILLER EN GÉNÉTIQUE,
INSTITUT CURIE (PARIS)

Des machines

L'oncogénétique s'est développée à la fois grâce aux outils du génie génétique et à la participation des familles. Ces trente dernières années ont été marquées par l'apparition et le développement rapide d'outils de plus en plus puissants.



87 367
consultations oncogénétiques réalisées en France en 2019

Le premier séquençage complet du génome humain a eu lieu en 2003. Des puces à ADN permettent aussi d'inscrire 200 000 marqueurs distribués sur l'ensemble du génome afin de les croiser avec l'ADN d'une personne et d'en analyser les signaux.

Une nouvelle révolution technologique

Aujourd'hui, une nouvelle révolution technologique est en cours avec le séquençage à haut débit ou *next-generation sequencing* (NGS) qui augmente les capacités de test. Depuis l'identification des premiers gènes de prédisposition aux cancers dans les années 1980, qui ont permis de faire le lien entre l'altération de certains gènes et un risque élevé d'apparition de rétinoblastome chez l'enfant, les capacités de lecture et d'analyse du génome humain et de ses mutations ont été démultipliées.

Grâce aux nouvelles techniques de séquençage du génome, on peut déceler un nombre considérable de mutations génétiques. Mais le nombre de variants de signification inconnue identifiés et les découvertes incidentes, qui apportent des éléments non recherchés, augmentent la complexité de l'information à fournir aux patients. Par ailleurs, le développement de ces nouvelles plateformes de séquençage est susceptible de générer des conflits de territoires liés à des difficultés d'accès à ces technologies.

Dans le cadre du Plan France médecine génomique (PFMG) 2025 lancé en 2016, deux premières plateformes nationales de séquençage ont été sélectionnées pour être déployées : SeqOIA en Île-de-France et AURAGEN en région Auvergne-Rhône-Alpes. Elles ont commencé leur activité en 2019 sur la base de douze préindications *(lire p. 28)* d'accès au diagnostic génomique. Objectif : réaliser des études de cohortes de patients en vue d'évaluer la pertinence de l'entrée progressive dans un processus de remboursement de l'indication clinique étudiée.

Cette première étape vise à tester la faisabilité du séquençage génétique à haut débit accessible pour tous sur l'ensemble du territoire.

Le plan national comprend, à terme, la mise en place d'un réseau de 12 plateformes de séquençage à haut débit. Si la création de tels centres est une avancée, des experts s'étonnent, de l'absence de débat national sur ces questions pour accompagner les nouvelles possibilités technologiques.

De nouvelles questions éthiques

Ces avancées soulèvent en effet, outre les questions liées aux financements *(lire p. 46)*, de nombreuses questions éthiques. Qui en bénéficiera, pour quelle application ? Quelle gestion des résultats, en particulier ceux qui n'étaient pas recherchés ? Ces données pourront-elles être utilisées en recherche ? Quelle protection par rapport à une pression mercantile qui se fera plus forte à partir du moment où ces informations existeront ?

Les professionnels de santé et les chercheurs espèrent beaucoup de ce progrès. Mais ils reconnaissent que son utilisation soulève des questions éthiques nouvelles ou amplifiées par rapport aux techniques précédentes. La vitesse d'analyse est notamment considérée comme un atout majeur parce qu'elle réduit le temps d'attente des patients, permet de collecter massivement des données concernant des gènes suspects à étudier et d'affiner les calculs de risques tumoraux associés à chaque gène.

Parmi les principales questions éthiques que posent les prescripteurs figure celle des « découvertes fortuites » (ou « incidentes »), qui fournissent des résultats sans rapport avec l'indication de la prescription originelle. Qui décide, et sur quels critères, que tel ou tel variant doit ou ne doit pas être révélé au patient ? Avant la révision des lois de bioéthique, ce point demeurait parfois subi ou impensé par les équipes médicales. La nouvelle mouture adoptée en 2020 apporte un cadre légal accompagnant soignants et patients sur ces aspects *(lire p. 31)*.

Un consentement revisité

La qualité de l'information délivrée et du consentement recueilli est au cœur des préoccupations des professionnels. Comment s'assurer que le patient a pleinement conscience, au moment de signer un consentement, des incertitudes qui entoureront les résultats de son test ? En effet, il s'agit désormais de consentir à l'analyse de nombreux gènes, qui parfois ne sont pas recherchés au regard de l'histoire personnelle et familiale, mais qui seront malgré tout lus.

Le glissement actuel entre séquençage à haut débit tumoral – prescrit par les oncologues dans le cadre de traitements personnalisés – et constitutionnel – détection de prédispositions héritées sur l'ADN natif des individus – soulève des questions similaires. Entre la démarche thérapeutique individuelle pour un traitement ciblé et l'analyse préventive familiale, le pas à franchir est d'autant plus important que les gènes testés ne concernent plus seulement la pathologie initiale, mais un ensemble plus vaste et incertain de prédispositions génétiques.

50 000
dossiers patients séquencés par an par les plateformes nationales de séquençage à haut débit à horizon 2025

+ de 80
gènes de prédisposition génétique aux cancers ont été identifiés

Le droit national et européen encadre la réalisation de tests génétiques en France *(lire p. 30)*. Mais la généralisation des techniques NGS, qui élargit les possibilités, soulève des questions éthiques et sociales. Quel est l'intérêt du séquençage du génome complet pour l'individu ? Que valent ces informations en termes de diagnostic, de pronostic, de prévention ou de soins ? Si les bénéfices d'une analyse plus rapide et complète de l'ADN sont bien réels, les garde-fous juridiques semblent parfois en retard sur les possibilités nouvelles ouvertes par les progrès technologiques.

Ces problématiques s'illustrent particulièrement avec la question de la frontière entre soins et recherche. En effet, les avancées actuelles, qui se matérialisent avec le déploiement des plateformes nationales en France, visent aussi à développer des solutions de séquençage à très haut débit pour les projets de recherche. Même si l'objectif est à terme de transformer les données issues des échantillons biologiques prélevés en informations génomiques et en outils de diagnostic, la question de la temporalité se pose *(lire ci-contre)*.

Tous ces questionnements éthiques mettent en lumière que les progrès de la science doivent s'accompagner d'une réflexion pluridisciplinaire dépassant le seul champ de la médecine. Les praticiens et biologistes qui composent le réseau oncogénétique français et accompagnent les familles au quotidien ne doivent pas être laissés seuls face à ces problématiques. Un cadre doit être pensé à leur usage, et les intervenants de cette chaîne de valeur formés pour relever collectivement le défi immense de l'exploitation et de l'interprétation des données au service de la santé.

Les experts rappellent, loin de toute volonté de ralentir les évolutions technologiques qui représentent une formidable opportunité, la nécessité d'encadrer le progrès pour que le plus grand nombre de patients puisse en bénéficier au quotidien, dans des conditions garantissant le respect des droits humains.

Le regard de la philosophe

Le principe de la recherche sur mégadonnées consiste à faire le pari que les avancées de la science permettront d'établir de nouvelles corrélations entre certains variants génétiques et leurs possibles expressions pathologiques. Ces découvertes à venir soulèvent dès à présent des questions éthiques : à partir de quel seuil de risque sera-t-il jugé pertinent d'informer les personnes porteuses de ces mutations ?
Que ferons-nous de ces informations le moment venu : mèneront-elles à des opérations prophylactiques ?
Et comment anticiper maintenant la volonté de savoir ou de ne pas savoir ce qui dépend de découvertes encore à venir ?

JULIE HENRY
MAÎTRE DE CONFÉRENCES EN PHILOSOPHIE
LABORATOIRE TRIANGLE (UMR 5206)
ECOLE NORMALE SUPÉRIEURE DE LYON

Focus expert

Les préindications en question dans le déploiement d'une stratégie nationale

La mise en œuvre du Plan France médecine génomique 2025 (PFMG 2025) passe par la définition de préindications dans les cancers et les maladies rares. Le Plan confie l'évaluation et la validation de ce « socle d'indications », appelé à s'enrichir de nouvelles indications, à la Haute Autorité de santé (HAS). À quoi ce terme renvoie-t-il ? Que révèle-t-il du processus de déploiement du séquençage du génome complet ?

Dans une première approche, une préindication serait une indication préliminaire, préalable à sa confirmation. Cette lecture littérale s'appuie sur le fait que le séquençage du génome complet est une nouvelle option de diagnostic génétique. Cette alternative, innovation par rapport aux panels de gènes ciblés, est susceptible d'être évaluée. À ce titre, le séquençage complet peut s'avérer, en fonction des indications, plus efficace ou d'une efficacité comparable au panel de gènes ciblés, pour un coût de production supérieur (Plöthner, 2017). Il peut aussi apporter (ou non) d'autres bénéfices, tels qu'une réduction des délais d'errance ou une structuration des filières diagnostiques. En matière génétique, l'information supplémentaire n'étant pas nécessairement utile ou bénéfique, certains risques pour les patients et leurs familles peuvent apparaître. Cette innovation doit ainsi être considérée au cas par cas et, potentiellement, une *pré*indication pourrait être suivie d'une *non*-indication.

Une seconde lecture est plus souple et certainement plus en phase avec les objectifs du PFMG 2025 et la réalité de son déploiement. Parlant d'un socle d'indications « validées », « existant » ou d'un « panel d'indications susceptibles de conduire à une demande de séquençage », le Plan prévoit que des « travaux d'évaluation et de validation des indications se feront en partenariat avec les agences et les institutions compétentes ». Une préindication apparaît comme une première indication, dans une phase d'introduction de l'innovation, de montée en charge et d'adaptation des circuits existants. Son choix est guidé par des notions de pertinence clinique, mais aussi par la capacité des plateformes à absorber le flux des demandes de séquençage (pour un égal accès des patients) ou la capacité des filières à intégrer l'information dans les prises en charge. Par ailleurs, les préindications permettent d'établir un dialogue sur les indicateurs et critères qui permettront de juger collectivement de la mise en œuvre des plateformes de génomique et de leur bonne intégration dans le parcours de soins des patients et familles concernés. Contrairement à la lecture littérale, la logique est ici celle d'une évaluation « formative » (permettant d'accompagner l'établissement d'indicateurs et de processus) et non « couperet ». ■

JEAN-CLAUDE K. DUPONT
DIRECTEUR ADJOINT
DE LA CHAIRE HOSPINNOMICS (AP-HP)
HÔTEL-DIEU (PARIS)

Focus expert

De l'économie des gènes au marché de la connaissance génétique

Dans l'économie de la génétique du cancer du sein, les années 2010 constituent un tournant. Elles marquent la fin d'un long feuilleton judiciaire autour des brevets déposés par l'entreprise américaine Myriad Genetics sur les gènes de prédisposition aux cancers du sein et de l'ovaire *BRCA 1* et *2*, qu'elle avait contribué à identifier dans les années 1990. D'un même geste, la révocation des brevets par la justice américaine au début de la décennie clôt la controverse bioéthique sur la brevetabilité du vivant et ouvre largement le marché de la génétique du cancer du sein, hors de tout monopole.

Les années 2010 correspondent aussi à l'arrivée à maturité d'une révolution technologique, celle du séquençage génomique à très haut débit. Grâce à des séquenceurs de nouvelle génération, il devient possible de traiter simultanément de très grandes quantités de matériel génétique. La baisse des coûts d'analyse ainsi engendrée entraîne une concurrence accrue entre firmes. Le coût du séquençage du premier génome humain était de près de 3 milliards de dollars, quand quelques centaines de dollars suffisent aujourd'hui.

Ces évolutions ne doivent pas occulter un bouleversement encore plus fondamental intervenu ces dernières années. Afin de proposer une interprétation précise du risque de cancer associé à un gène séquencé, il est en effet nécessaire pour les entreprises de disposer de bases de données répertoriant un maximum de variants génétiques déjà connus pour être pathogènes.

Ce qui explique la course au rachat de bases constituées par les institutions publiques dans laquelle se sont lancées les firmes privées désireuses d'entrer sur ce marché.

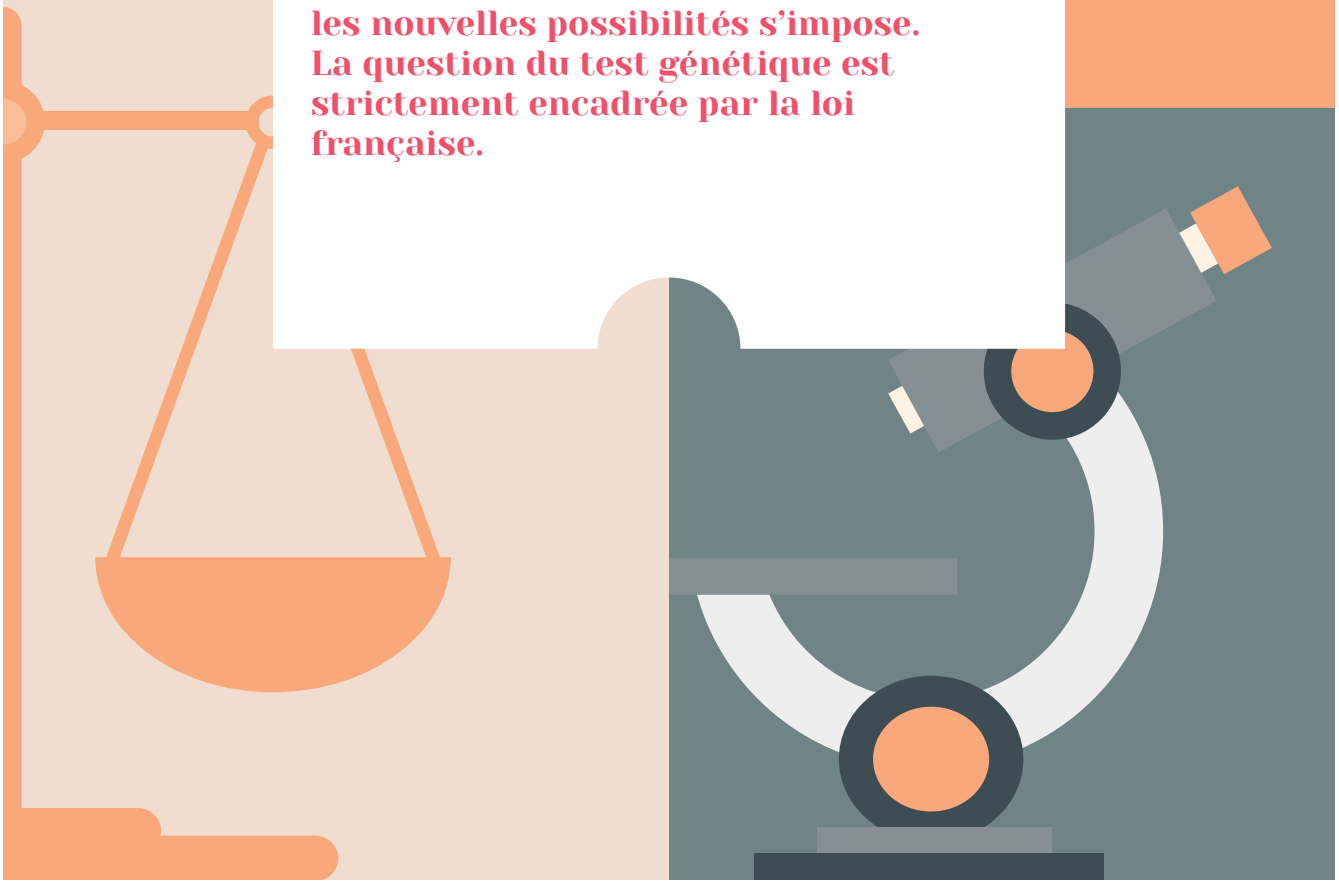
Parmi ces bases, celle constituée par un consortium de généticiens français a été partiellement rachetée en 2015 par Quest Diagnostics et LabCorp, deux poids lourds américains du séquençage. En contrepartie des financements apportés, qui permettent de pérenniser et développer cette base BRCA Share, les deux entreprises ont accès aux données recueillies. Grâce à une base de variants plus étendue et mise à jour régulièrement – ce qui a un coût élevé –, les généticiens français peuvent affiner les interprétations cliniques qui servent à élaborer les prises en charge médicales.

Cela soulève cependant des questions éthiques. Qu'en est-il du consentement des personnes dont les tests génétiques ont permis d'alimenter ces bases ? Qu'adviendra-t-il de nos données génétiques dans le futur si les bases qui les stockent peuvent ainsi changer de main ? La question de la propriété et du partage des données est centrale aujourd'hui dans la régulation du marché de la génétique du cancer du sein, où la connaissance est devenue essentielle. ■

BENJAMIN DERBEZ
MAÎTRE DE CONFÉRENCES
EN SOCIOLOGIE - UNIVERSITÉ PARIS 8
VINCENNES (SAINT-DENIS)
CHERCHEUR AU CRESPPA-CSU

Des lois

Les avancées technologiques soulèvent de nouvelles questions juridiques, autant qu'éthiques. Les frontières de ce qui était faisable évoluant, la nécessité d'encadrer les nouvelles possibilités s'impose. La question du test génétique est strictement encadrée par la loi française.



En France, hors du cadre médical, de la recherche ou judiciaire, sur demande des institutions autorisées, il est strictement interdit de procéder à la réalisation d'un test génétique et de s'en prévaloir. C'est la loi. Mais quel est le sens de ce périmètre ainsi délimité au regard de l'évolution des pratiques ?

Des pratiques variées

Des sociétés privées basées à l'étranger permettent en effet aujourd'hui à toute personne qui le souhaite de commander un test sur Internet et de recevoir ses résultats par courrier. La baisse des coûts permise par les avancées technologiques encourage de nombreux Français à réaliser ces tests pour des raisons variées, liées à leur santé ou simplement récréatives. Mais le recours à des sociétés privées pose de nombreux problèmes éthiques et juridiques, en particulier le fait de recevoir des résultats à domicile, par courrier, sans avoir signé de consentement et sans aucun accompagnement.

Cela soulève la question de l'annonce, qui doit être adaptée à la situation de chacun, mais également celle de l'interprétation des résultats, car si séquencer un génome en quelques heures est devenu simple, en interpréter les résultats demeure du domaine des experts. Les sociétés commerciales ne possèdent pas l'expertise requise pour livrer des analyses fiables des résultats ainsi transmis. Par ailleurs, ces firmes ne donnent aucune garantie sur le stockage et l'utilisation des données recueillies. Les sociétés concernées ouvrent ainsi une « boîte de Pandore » que l'éthique et le droit doivent permettre d'encadrer et de réguler.

Cet exemple illustre les limites du droit national et européen, contourné dans les faits. Selon les experts, une loi efficace devrait au moins être européenne et s'imposer à tous les États membres. De plus, la France présente une spécificité bien particulière en ayant réuni l'éthique et le droit dans des lois de bioéthique, ce qui crée paradoxalement certaines difficultés. Car ce sont des domaines différents, avec des principes et des objectifs différents. La règle de droit, matérielle et formelle, s'impose à tous, une fois adoptée par le législateur, et son non-respect est sanctionné par la puissance publique.

L'éthique, ce sont des valeurs et des principes en discussion, une recherche de consensus pratiquement au cas par cas. La particularité française, en voulant protéger les domaines de la biologie et de la santé, est d'avoir réuni les deux. Résultat, à leur jonction imparfaite, il existe des « zones grises ». Expérimentées au quotidien par les praticiens et les familles, elles semblent accentuées par l'accélération technologique. Toute nouvelle discussion de projet de loi bioéthique tente d'actualiser les grands principes du droit au regard des nouvelles possibilités scientifiques.

Des lois qui évoluent

En 2019, les États généraux de la bioéthique, suivis des discussions au Parlement, ont abordé les principaux sujets à l'ordre du jour de la révolution technologique en cours : que faire des révélations incidentes découvertes à l'occasion d'un test ? Que faire des données génétiques ? Quelle réforme du consentement ? Quand permettre l'accès aux tests préconceptionnels ? Autoriser ou non l'accès aux tests génétiques dits récréatifs ? Autoriser ou non les tests post-mortem ?

Les principales évolutions des lois de bioéthique portent sur le consentement. Jusqu'à présent, les personnes en consultation d'oncogénétique ne pouvaient consentir qu'à être informées des informations spécifiquement recherchées au regard de leur situation familiale et personnelle. Les moyens actuels de lecture du génome révèlent parfois des mutations incidentes, non recherchées, qui

peuvent avoir un impact sur la santé de la personne, pour lesquelles il n'existe pas toujours de traitement, mais face auxquelles une prévention peut être mise en place. Il est désormais possible de consentir à recevoir ces informations.

Cette évolution du droit épargne au médecin des questionnements éthiques parfois complexes à gérer. Ni la formation des professionnels de santé, ni l'organisation actuelle des soins ne garantissent en effet aux praticiens de trouver systématiquement et facilement le recours attendu lorsque la question éthique surgit. Les réponses sont discutées et cherchées collégialement, au risque parfois d'avis experts pouvant s'apparenter à une « judiciarisation de l'éthique ». La question de l'information obligatoire de la parentèle, avec la potentielle notion sous-jacente de non-assistance à personne en danger, soulève également des questions.

En effet, si la loi fixe clairement le cadre et accompagne de manière précise le praticien dans la démarche d'explication au patient réalisant un test, en cas de refus de ce dernier d'informer sa parentèle, le médecin se retrouve dépositaire d'une information potentiellement porteuse de perte de chance pour des personnes laissées dans l'ignorance d'un risque. Mais le médecin n'est pas habilité à informer les proches sans le consentement de celui ou celle qui a pratiqué un test et reçu des résultats positifs. Il est simplement tenu d'encourager la personne à décider d'informer directement ou indirectement ses proches, sans avoir à connaître les suites éventuellement données, et d'informer la personne des risques encourus si elle ne transmet pas à sa famille le résultat positif de son test génétique.

La complexité de la pratique dans les « zones grises » du droit et de l'éthique s'exprime avec une acuité particulière dans le champ des mineurs ou de la parentalité. En matière d'oncogénétique, les spécialistes évoquent le no man's land juridique français. Les normes, quand elles existent, peuvent se contredire, de l'information au consentement, en passant par la révélation des résultats et l'information de la parentèle. Les médecins doivent aussi imaginer des réponses éthiques face aux couples en projet de parentalité au sein des familles fortement touchées par les cancers d'origine héréditaire.

Au-delà du droit, les questions éthiques demeurent. Jusqu'où remonter dans la prévention liée à l'identification de facteurs de risque ? Et pour la parentèle informée sans y avoir préalablement consenti, que faire du potentiel préjudice psychologique ou social d'être devenu un « patient en attente » ? Toute personne concernée par un risque génétique doit, à l'issue de ses résultats, en informer ses proches potentiellement concernés pour leur permettre une démarche de prévention. Mais ces proches, qui n'ont rien demandé, peuvent éprouver une « perte d'innocence »…

De nombreuses questions en suspens lors de l'examen du projet de loi de bioéthique ont été tranchées en préservant le droit existant. Les tests génétiques dits récréatifs restent interdits en droit national. Pourtant, de nombreux Français ont déjà eu recours à ces tests en ligne – en dépit du risque d'une amende de 3 750 euros, dont le Comité consultatif national d'éthique (CCNE) a reconnu l'inapplicabilité. D'aucuns estiment qu'il serait plus pertinent de légiférer spécifiquement dans le domaine de la santé pour interdire aux particuliers de réaliser des « tests sauvages » et de se présenter auprès des médecins en se prévalant de ces résultats.

Une pratique médicale quotidienne complexe dans les zones grises entre le droit et l'éthique.

Des données à protéger

L'une des questions centrales aujourd'hui posées est celle des données génétiques. Le séquençage à très haut débit étant d'ores et déjà techniquement possible à grande échelle, l'enjeu est bien celui du recueil, du stockage, de la propriété, de l'accès et de l'usage de ces données. Des spécialistes français internationalement reconnus, en tête desquels le Pr Dominique Stoppa-Lyonnet, se sont opposés à l'agressivité commerciale de certaines sociétés américaines privées pour éviter qu'elles puissent bénéficier d'une situation de monopole sur le marché des bases de données génétiques. L'implantation d'entreprises qui réaliseraient des tests génétiques illicites est à ce jour interdite en France.

Dans le cadre du Plan France médecine génomique 2025, les partenariats public-privé sont encouragés, mais le stockage et la gestion des données génétiques relèvent actuellement exclusivement des institutions publiques. La donnée de santé change de nature juridique au cours de son parcours, de son recueil à son éventuelle utilisation en recherche. Actuellement, les lois française et européenne obligent les investigateurs à préciser l'usage qui en sera fait et leur durée d'utilisation. Tout changement de destination doit donner lieu à nouvelle autorisation de la part des intéressés et de différentes instances et comités de surveillance (CNIL, Comité éthique et scientifique pour les recherches, les études et les évaluations dans le domaine de la santé [CESREES]…).

Selon le règlement européen dit RGPD (règlement général sur la protection des données), toute personne peut à tout moment demander l'effacement de ses données personnelles. Cette protection est ancienne en droit français. Mais le règlement européen prévoit une exception majeure avec la réutilisation possible de données de santé à des fins de recherche. Dans le cadre des plateformes nationales en cours de déploiement, les questions du consentement, de l'anonymisation des données et de l'information à la parentèle dans le cadre d'un recueil de données élargi à des fins de recherche restent entièrement ouvertes.

Ces plateformes visent à terme la transformation de ces données en informations génomiques et en outils de diagnostic utiles en prévention, soin ou recherche. Des experts demandent des évolutions réglementaires afin de permettre l'agrégation de ces données à d'autres, liées à l'environnement des personnes, pour en tirer des enseignements en santé publique et, demain, des programmes de prévention et de soin. Mais en attendant, la vigilance reste de mise, en particulier face à des organisations à but lucratif qui pourraient être intéressées par l'accès, aujourd'hui interdit, à des données si particulières.

Focus expert

Réguler et promouvoir les données de santé et les données génétiques en Europe

Aujourd'hui, la médecine est capable de produire de nombreuses données de santé au service de la prise en charge des patients, parmi lesquelles les données génétiques ont une part grandissante. Les nouvelles techniques de séquençage ont vu l'émergence du big data et des données génétiques massives. Ces données suscitent autant d'espoirs que de craintes pour les patients et citoyens, qui y voient des solutions médicales innovantes, mais également un risque accru de violation de leur vie privée. La récente mise en œuvre du RGPD est venue préciser le cadre juridique du recueil et de l'usage de ces données.

De la protection des données de santé

Le RGPD est un règlement européen dont les dispositions sont directement applicables dans le droit national. La France dispose également d'une législation nationale historique avec la loi Informatique et Libertés (LIL), adoptée en 1978, modifiée plusieurs fois depuis. Ces textes s'appliquent aux données personnelles, c'est-à-dire celles pour lesquelles une identification de la personne-source est possible. Ainsi, le régime juridique des données de santé et des données génétiques résulte de la combinaison de ces deux instruments juridiques, la LIL devant être en adéquation avec le RGPD, mais pouvant conserver des particularités nationales (cette exception est expressément prévue par le RGPD en matière de données génétiques de santé).

Le RGPD a eu comme bénéfice premier de clarifier la définition des données de santé et des données génétiques. Les données de santé sont envisagées de manière large et incluent non seulement les données de nature médicale, mais également les données médico-administratives. Les données génétiques sont également définies de manière large, puisqu'elles concernent celles qui peuvent être traitées dans le champ de la santé (soin et recherche), mais aussi celles participant à d'autres activités comme la généalogie. Lorsqu'il s'agit de s'intéresser aux données génétiques utilisées en contexte médical, celles-ci entrent sous le chapeau des données de santé et sont soumises au même régime juridique.

Ces données, toutes considérées comme particulièrement sensibles, sont soumises à une interdiction de traitement. Cependant, plusieurs exceptions permettent de les recueillir et de les utiliser pour des finalités médicales ou de recherche, sous réserve du respect d'un certain nombre de conditions relevant à titre principal des droits des personnes (information préalable sur le traitement, possibilité de les réutiliser pour d'autres finalités, possibilité pour les personnes de s'opposer au traitement envisagé, droit à la portabilité des données, droit à l'oubli, etc.). Ce cadre de protection offert par le RGPD et la LIL étant posé, il convient, lorsque le traitement des données est réalisé en France, de le combiner avec les règles générales du droit de la santé (pour le soin et pour la recherche).

Focus expert

En effet, tant le Code civil que le Code de la santé publique affirment comme principe cardinal le droit au respect de la vie privée et à la confidentialité des données qui revêtent ici un caractère secret (couvertes par les règles du secret professionnel).

Du partage de la donnée de santé

Le RGPD assure également une autre fonction consistant en la possibilité que les données recueillies et stockées dans le respect de ses règles soient partagées ou échangées. En effet, le RGPD « vise à contribuer à la réalisation d'un espace de liberté, de sécurité et de justice et d'une union économique, au progrès économique et social, à la consolidation et à la convergence des économies au sein du marché intérieur, ainsi qu'au bien-être des personnes physiques ». Ainsi, la fonction de ce règlement n'est pas de bloquer toute circulation de la donnée de santé, mais bien de la favoriser à la double condition que soient respectés les droits fondamentaux des individus dont sont issues ces données et que ces échanges constituent un progrès pour la prise en charge médicale individuelle ou pour la connaissance scientifique. Dans la lignée du RGPD, la Commission européenne a lancé un nouveau chantier autour de la construction d'un « Espace européen des données de santé » qui devrait aboutir à l'adoption d'une réglementation au cours de l'année 2021 reposant sur trois piliers : un système solide de gouvernance des données et de règles concernant l'échange des données ; la qualité des données et, enfin, des infrastructures et une interopérabilité solides.

Le succès de ces initiatives ne pourra toutefois advenir sans des efforts considérables d'information et de transparence auprès des citoyens et des patients. Il sera ainsi nécessaire que la confiance soit instaurée entre les personnes dont sont issues les données et ceux qui vont les recueillir, les utiliser et les échanger. Les modalités de l'instauration de cette confiance devront passer par la réaffirmation forte des droits fondamentaux des individus sur des données relevant de leur intimité et pour lesquelles ils attendent légitimement qu'elles ne soient pas partagées sans garde-fous. Il sera également nécessaire de garantir un niveau élevé de sécurité à ces données dont le mésusage pourrait potentiellement conduire à des discriminations ou à des actes de stigmatisation. ■

EMMANUELLE RIAL-SEBBAG
DIRECTRICE DE RECHERCHE INSERM
CERPOP, UNIVERSITÉ DE TOULOUSE, INSERM, UPS

Focus expert

Les droits du patient mineur

De nombreux enfants sont touchés par le cancer. Leur prise en charge et leur accompagnement relèvent d'une équipe médicale, mais également de leurs parents et de leur famille. Cette relation tripartite implique pour chacun des droits et des obligations.

Principes fondamentaux du droit de la santé

Le droit de la santé a reconnu des droits aux patients, notamment à travers la loi du 4 mars 2002. Ce cadre a permis d'inscrire dans la loi de nombreux principes préalablement reconnus par la jurisprudence, parmi lesquels le droit à l'autonomie décisionnelle. Ce principe implique que tout patient, y compris mineur, puisse bénéficier du libre choix du praticien, soit clairement informé des modalités de sa prise en charge et soit, ainsi, en mesure de donner son consentement éclairé. Ces dispositions ont été renforcées dans le cadre de la réalisation de tests génétiques.
Le consentement, notamment, doit être recueilli par écrit. Ces principes sont strictement interprétés par le juge et seules quelques exceptions décrites dans le Code de la santé publique permettent de s'en affranchir (l'urgence, par exemple).
Véritables piliers du droit et de l'éthique de la santé, l'information préalable et le consentement sont des principes immanents à la relation de soin.
Ces principes formalisent l'impératif du respect de la dignité des personnes et de l'expression de l'autonomie de la volonté.

Les enfants ne sont pas exclus de ce dispositif protecteur en matière de pratique médicale.

L'enfant est un patient mineur

Les enfants sont tous considérés, sans distinction (art. 388 Code civil), comme des mineurs par le droit, de leur naissance à leur majorité. Les protecteurs naturels de l'enfant sont les titulaires de l'autorité parentale (généralement ses parents), qui prennent des décisions, y compris en matière de santé, dans son intérêt (art. 371-1 Code civil). Cette catégorie est donc par nature très hétérogène, mais le Code civil comme le Code de la santé publique (CSP) tiennent compte de la capacité de l'enfant à comprendre ou à s'exprimer. C'est valable aussi bien pour la relation de l'enfant avec ses parents que pour sa relation avec le corps médical. Dans ces deux cas, il est recommandé que les mineurs soient associés aux décisions qui les concernent, selon leur âge et leur degré de maturité. Donc, bien que le mineur soit considéré en droit comme frappé d'incapacité, l'évolution contemporaine des droits de l'enfant en fait une personne dotée d'autonomie, comme le rappelle la Convention des Nations unies pour les droits de l'enfant ou le Conseil de l'Europe.
Toutefois, certaines carences ont été identifiées sur l'effectivité des droits des mineurs en matière de santé, tant sur le plan juridique que sur le plan pratique.

Focus expert

Droits du patient mineur en oncogénétique

La réalisation d'un test génétique sur un mineur répond à un corpus de règles édictées par la loi et des actes infralégislatifs (arrêtés, recommandations de bonnes pratiques). Le Code de la santé publique encadre strictement les tests génétiques réalisés sur les mineurs, pour lesquels plusieurs conditions sont exigées. En premier lieu, un test génétique ne peut être proposé à un mineur que « si celui-ci ou sa famille peuvent personnellement bénéficier de mesures préventives ou curatives immédiates » (CSP, art. R. 1131-5). L'avis du mineur est systématiquement recherché lorsque ce dernier est apte à exprimer sa volonté et à participer à la décision (CSP, art. R. 1131-4). Mais formellement, le consentement à la réalisation du test génétique doit être donné par écrit par les titulaires de l'autorité parentale. Ces derniers peuvent refuser que le mineur se soumette à un test génétique. Toutefois, « dans le cas où le refus d'un traitement par la personne titulaire de l'autorité parentale [...] risque d'entraîner des conséquences graves pour la santé du mineur [...], le médecin délivre les soins indispensables » (CSP, art. 1111-4). En revanche, le Code de la santé publique reste flou sur la capacité du mineur à refuser des soins. En effet, le droit ne reconnaît cette possibilité qu'aux titulaires de l'autorité parentale, alors même que le CSP permet expressément au mineur de refuser sa participation à d'autres prises en charge telles que la participation à une recherche ou encore à un don de tissus ou de cellules. En pratique, ces règles sont diversement appliquées. Bien que très claires en théorie, les règles liées au refus de soins auront effectivement du mal à s'appliquer quand le professionnel de santé se trouvera en présence d'un enfant ou d'un adolescent refusant catégoriquement un test génétique.

La recherche sur les mineurs

La recherche en génétique impliquant des mineurs est également strictement codifiée. Les enfants peuvent être inclus dans un protocole de recherche en génétique sous réserve que la recherche ne puisse être menée autrement, que les enfants placés dans les mêmes conditions puissent en bénéficier et qu'un consentement valide ait été donné. Les titulaires de l'autorité parentale reçoivent l'information préalable et délivrent le consentement de participation à la recherche au nom de leur enfant, mais l'adhésion de ce dernier doit être systématiquement recherchée. De plus, quand le mineur est considéré par le professionnel comme apte à participer à la décision, il doit recevoir une double information, de la part de l'investigateur et de ses parents. Dans tous les cas il ne peut être passé outre le refus du mineur. De plus, le mineur devenu majeur doit être personnellement informé de sa participation à la recherche et la confirmation de son consentement recueillie.

La loi française, dans la lignée des recommandations internationales, permet aux mineurs d'exercer de manière pleine et entière leur autonomie. Mais en pratique, ces dispositions sont différemment interprétées par les professionnels et conduisent, notamment en matière de consentement, à des modalités de mise en œuvre diverses. Il est nécessaire que les professionnels puissent être mieux guidés et les mineurs mieux informés afin de permettre leur prise en charge optimale. ■

EMMANUELLE RIAL-SEBBAG
DIRECTRICE DE RECHERCHE INSERM
CERPOP, UNIVERSITÉ DE TOULOUSE, INSERM, UPS

Des humains

L'oncogénétique, ce sont des avancées technologiques et des lois qui encadrent au mieux ces évolutions, mais ce sont avant tout des familles, parfois durement touchées par la maladie sur plusieurs générations.

145
sites de consultation en oncogénétique répartis sur l'ensemble du territoire

Autant d'individus qui font des choix, à la fois intimes et déterminés par les possibilités offertes, à chaque étape d'un parcours singulier. Des individus qui, dans une situation donnée, n'auront pas les mêmes souhaits ni les mêmes attentes. Ces besoins individuels, propres à chacun et pouvant évoluer dans le temps, s'inscrivent dans une société qui arbitre entre demandes individuelles et moyens collectifs.

Un inégal accès

L'une des questions éthiques majeures qui se posent aujourd'hui est celle de l'égalité d'accès à cette médecine génomique prédictive et personnalisée. Actuellement, en fonction de son lieu de résidence, de son genre ou de sa catégorie socioprofessionnelle, et du type de prédisposition génétique dont on est le cas échéant porteur, cet égal accès aux consultations, aux tests et au parcours de soins n'est pas garanti. Non seulement le grand public n'est pas suffisamment informé, mais parfois les médecins non plus. C'est l'un des objectifs annoncés du Plan France médecine génomique 2025 qui se déploie progressivement sur le territoire.

Aujourd'hui, dans l'urgence du diagnostic et de l'annonce, les patients atteints d'un cancer sont très inégalement orientés vers les consultations oncogénétiques, ce qui peut constituer une perte de chance pour eux et pour leurs proches. En dehors d'une maladie déclarée, les Français n'ont pas un égal accès à la prévention, les freins étant territoriaux, mais aussi sociaux, économiques et psychologiques. Les hommes sont moins suivis au cours de leur vie que les femmes, et si l'information sur les mutations *BRCA* et le cancer du sein bénéficient d'une bonne visibilité dans les médias, d'autres types de risques, comme ceux liés au syndrome de Lynch, sont moins bien connus.

Pour les sociologues de la santé, le rapport que les individus entretiennent avec leur corps et les normes médicales selon leur milieu d'appartenance peut les rapprocher comme les éloigner de la prise en charge et du soin. Dans plusieurs régions, comme l'Auvergne ou la Bretagne, des projets pilotes sont menés pour tester les téléconsultations oncogénétiques. Mais ces expériences, si elles permettent d'améliorer l'accès, montrent que la télémédecine ne suffit pas. Les barrières sont nombreuses sur le chemin des familles modestes ou isolées, qui peuvent s'interroger sur leur légitimité à consulter, en particulier un spécialiste.

La question de l'allocation des ressources ou du « coût d'opportunité » se pose bien souvent pour les foyers devant arbitrer entre dépenses de santé, qui plus est préventive, et dépenses quotidiennes pour se nourrir et se loger. De plus, la question des trajets entre aussi dans l'équation lorsqu'il faut, pour bénéficier d'une consultation oncogénétique, se déplacer à des centaines de kilomètres plusieurs fois par an… L'absence de normalisation nationale des remboursements de prise en charge en oncogénétique (*lire p. 46*) vient accentuer ces difficultés. Pour les familles ne pouvant se permettre des restes à charge trop élevés, les restrictions sont en premier lieu matérielles.

Un réseau qui se déploie

Face à cette situation, des consultations oncogénétiques avancées sont en cours de déploiement dans le cadre du réseau national d'oncogénétique et de ses quelque 145 sites de consultation répartis sur l'ensemble du territoire, en France métropolitaine et dans les départements ultramarins.

Mais d'autres barrières, peut-être plus difficiles à lever encore, liées aux représentations mentales et sociales, persistent. Le rôle des médias et des campagnes d'information du grand public est aussi central dans cette perspective. L'impact est réel, on le mesure après les prises de parole médiatisées qui génèrent une hausse des demandes de première consultation.

Le temps de l'annonce

L'annonce est également un temps essentiel de questionnements éthiques. Celles et ceux qui ont fait le trajet mental et spatial vers une consultation, et qui ont réalisé un test génétique, sont confrontés à de nouveaux questionnements. Toute annonce est délicate, les professionnels de santé les plus aguerris et empathiques en témoignent. Le choix des mots, essentiel, est complexe.

Chaque consultation, « colloque singulier » entre un patient et son soignant, représente un lieu et un espace à part. Les mots prononcés, même choisis avec le plus de vigilance et d'attention par le praticien, pourront résonner de manière très négative chez la personne qui lui fait face.

Pour les médecins, le temps de l'annonce est celui de l'entrée dans un parcours de prévention ou de soins, du déploiement d'un arsenal préventif et thérapeutique au bénéfice du consultant ou du patient. Mais pour la personne à laquelle l'annonce est faite, le choc parfois brutal du diagnostic génétique suit un chemin intime et singulier, en fonction de la personnalité, de l'histoire, de la situation de chacun. Le temps médical n'est pas toujours celui de la personne concernée. Ici, l'annonce n'est pas celle d'une maladie, mais du risque d'une maladie à venir. Comment faire avec cette épée de Damoclès ?

Comment composer avec cette « perte d'innocence » ? Comment l'annoncer à ses proches, et en particulier à ses enfants, avec la culpabilité que la situation peut générer ? Comment trouver les bons mots ? Quand le dire ? C'est une altération potentielle du lien à soi et aux autres. La question de la parentalité pour les personnes sans enfants peut aussi se poser. Face aux peurs et aux doutes engendrés, les médecins ne sont, de leur propre aveu, pas toujours suffisamment formés et outillés. Ni la formation des professionnels ni le cadre proposé ne suffisent toujours à apporter les meilleures réponses possibles à tous les patients.

L'accompagnement est central pour la qualité de vie des personnes concernées, mais également pour la santé et les dépenses publiques. Les personnes correctement suivies et surveillées diminuent beaucoup leurs risques de développer la maladie ou de ne pas pouvoir la traiter efficacement. L'amélioration de la formation des médecins et le développement de nouveaux métiers, pour apporter des réponses globales et quotidiennes aux familles, sont nécessaires. Les conseillers en génétique ont, avec les associations, un rôle absolument incontournable dans cet accompagnement et cette information.

L'élargissement de l'accès en question

Si la demande des particuliers est en hausse, la question de l'élargissement de l'accès aux tests génétiques en population générale reste ouverte. Certains pays étrangers, comme le Canada (*lire p. 64*), en autorisent l'accès à toute personne en questionnement médical.

Les histoires familiales rapportées ne permettent pas toujours de révéler un risque génétique sous-jacent, et parmi les personnes découvertes porteuses d'une mutation génétique à la suite d'un cancer, beaucoup n'avaient aucun tableau familial évocateur. La possibilité d'un test à visée médicale réalisé en routine soulève, de nouveau, des questions éthiques.

Quels peuvent être les bénéfices individuels et collectifs attendus en matière de santé publique au regard des coûts ? Quelles études mener pour étayer la justification de telle ou telle option ? Quels critères inclure : le seul bénéfice thérapeutique, les intérêts de recherche, l'état de bien-être mental des personnes réalisant ce test ? L'économiste souligne que si la dépense devait être portée par la collectivité, celle-ci aurait son mot à dire sur les critères et les seuils d'accès. L'Angleterre ou Israël proposent des tests oncogénétiques en accès libre et en routine.

En France, la question fait débat, à plusieurs niveaux. Quelle limite fixer à l'exigence de sécurité ? Jusqu'où étendre le principe de précaution, pour soi et pour les autres, et à partir de quel moment de la vie ? L'accès massif à des données complètes de génome entraînerait-il une surdemande de prise en charge médicale ou permettrait-il au contraire de réduire la surmédicalisation de sujets indemnes de mutations génétiques connues et délétères ? Si certains estiment notamment qu'il serait « coût-efficace » de pratiquer des tests de prédisposition *BRCA* chez toutes les femmes, d'autres appellent à la prudence.

Le risque de fuite en avant est souligné, pouvant générer des informations plus anxiogènes qu'utiles sur le plan médical. En particulier, les découvertes incidentes de variants de signification inconnue ou le séquençage de gènes mutés sans que les risques associés à leur altération soient démontrés. Ces difficultés pourraient conduire à proposer des chirurgies préventives qui ne seraient pas justifiées. Les spécialistes estiment qu'il est trop tôt pour avoir une vision d'ensemble de tous les facteurs de risque génétiques, qu'il s'agisse de gènes de prédisposition ou de facteurs modificateurs, et donc de pouvoir envisager de les généraliser utilement en France.

Les modèles prédictifs sont de plus en plus utilisés dans le monde pour déterminer les parcours des patients.

Depuis quelques années, les modèles prédictifs sont de plus en plus utilisés dans le monde pour déterminer les parcours des patients. Ces modèles peuvent être utiles à l'amélioration des parcours de soins. En France, ils seraient à même d'apporter des éléments nécessaires dans la réflexion sur les réformes structurelles du système de santé dans un double objectif d'amélioration de sa qualité et de maîtrise des dépenses. Mais les peurs face aux dérives possibles dans l'utilisation qui pourrait être faite de ces données restent vives dans notre pays, avec une certaine méfiance vis-à-vis des employeurs, des banquiers, des courtiers ou des assureurs. Les craintes exprimées concernent également les plateformes numériques ou géants du Web (GAFAM).

Les experts, qui attendent des évolutions, notamment juridiques, pour l'agrégation de ces données utiles en santé publique et pour des applications cliniques ou de recherche, soulignent la vigilance nécessaire face aux mésusages potentiels. Car tant qu'il s'agit de données agrégées, permettant de mieux comprendre les besoins des patients ou futurs patients, la dynamique est en faveur de la prévention et de la promotion de la santé. Mais si ces données étaient prises en compte à titre individuel, la sélection du risque (avec une forme de démutualisation) pourrait représenter un véritable danger.

Focus expert

Pour une éthique de l'accès au parcours oncogénétique

Il ne suffit pas de rendre les dépistages systématiques pour une tranche d'âge et entièrement pris en charge par la Sécurité sociale pour y faire adhérer la totalité de la population concernée. Lorsqu'il s'agit de génétique, et plus encore d'identifier un facteur de risque et non une pathologie déclarée, le pas à franchir peut sembler plus important. Comment se sentir concerné par des tests dont on ne comprend pas toujours la teneur et la signification ? Comment se sentir légitime pour entrer dans ce parcours quand on est éloigné de la médecine classique, soit parce que l'on vit dans un désert médical, soit parce que l'on a d'autres préoccupations identifiées comme plus urgentes ? Comment se sentir prêt à en assumer l'éventuel résultat positif et les choix qui se présenteront : intervention prophylactique ou non, consultation génétique en vue de la procréation ou non… ?

La recherche de facteurs de risque génétiques a ceci de particulier qu'elle identifie des variants transmissibles de génération en génération. Tout variant identifié chez une personne est susceptible d'avoir été transmis par ses parents et d'être transmis à ses enfants. C'est donc un choix individuel – se rendre à une consultation génétique pour effectuer un test – qui engage potentiellement toute la parenté si un facteur de risque significatif est identifié. Cette obligation légale d'information a été faite au nom d'une double exigence : préserver les chances des personnes concernées et donc faire en sorte qu'elles disposent de l'information, tout en veillant à maintenir le lien de confiance entre le patient et son médecin, en ne permettant pas à ce dernier de briser le secret médical et de décider d'informer lui-même la parentèle.

L'obligation d'informer sa parentèle n'est pas anodine. Elle ne l'est pas pour la parenté, qui n'était pas dans la démarche de faire ce type de recherche et se retrouve, sans l'avoir demandé, détentrice d'une information qu'elle ne pourra plus ignorer. Qu'en est-il du droit de ne pas savoir ce qui concerne sa santé, inscrit dans la loi au même titre que le droit de savoir si on le désire ? Elle n'est pas non plus anodine pour le principal intéressé, le patient index, qui se retrouve avec le double poids de se savoir porteur d'un facteur de risque et de devoir être celui qui introduira cette nouvelle au sein de sa famille – sans même entrer dans les considérations liées aux enfants cachés, adoptés ou nés d'un don de gamètes. Éléments supplémentaires qui pourraient faire renoncer certains à une consultation génétique, du fait de ne pas se sentir à même, le cas échéant, d'en assumer le résultat. ■

JULIE HENRY
MAÎTRE DE CONFÉRENCES
EN PHILOSOPHIE
LABORATOIRE TRIANGLE (UMR 5206)
ÉCOLE NORMALE SUPÉRIEURE DE LYON

Focus expert

Vivre avec un facteur de risque

La notion de facteur de risque n'est pas aisée à comprendre pleinement, pas seulement sur le plan intellectuel mais dans toutes ses dimensions. D'une part, il apparaît possible de ne retenir que le « risque » : des personnes avec des facteurs de risque deviennent en effet rapidement des personnes « à risque ». Mais ne sommes-nous pas toutes et tous « à risque » à partir du moment où nous sommes des êtres vivants, susceptibles de tomber malades ? D'autre part, ne pas avoir de facteurs de risque ou très peu – par exemple, parce que nous avons une bonne hygiène de vie – devient rapidement « ne pas pouvoir tomber malade », comme si ces facteurs étaient univoques et qu'il existait une causalité linéaire, presque mathématique. Si le facteur de risque n'induit pas nécessairement une maladie, l'absence de facteur de risque n'est pas automatiquement synonyme de bonne santé. Cela induit une forme d'incertitude peu compatible avec notre médecine actuelle, qui cherche à intervenir de plus en plus précocement pour supprimer tout facteur de risque dans un contexte de recherche du « risque zéro ».

Augmenter les connaissances sur les facteurs de risque liés à des variants génétiques n'est pas anodin. En effet, cela revient à créer une nouvelle catégorie de personnes qui, en tant que porteuses de facteurs de risque, ne sont ni malades parce qu'elles n'ont pas encore – et n'auront peut-être jamais – de pathologie déclarée, ni tout à fait « saines » dans la mesure où elles sont identifiées comme étant particulièrement à risque de tomber malades. Cela a des conséquences sur le vécu de la santé et la vie de chacun : vivre « dans l'attente » de peut-être tomber malade, se sachant plus susceptible que d'autres de le devenir, vivre aussi avec le risque de transmettre ces facteurs de risque à ses enfants, perdant en chemin ce qui a été baptisé « l'innocence génétique » dans la conception d'un enfant. Cela pourrait aussi avoir des conséquences économiques et sociales : comment se prémunir à terme contre des discriminations – par les assurances, les banques, voire le marché du travail – liées à l'identification de ces facteurs individuels, dans une société de l'information continue et de la publicisation de ces informations ? ■

JULIE HENRY
MAÎTRE DE CONFÉRENCES
EN PHILOSOPHIE
LABORATOIRE TRIANGLE (UMR 5206)
ÉCOLE NORMALE SUPÉRIEURE DE LYON

Focus expert

L'information : le risque de la désespérance

L'information du patient est au cœur de l'exercice médical, et en particulier des lois de bioéthique encadrant les tests génétiques (loi du 4 mars 2002 sur les droits des malades, lois de bioéthique de 1994, 2004 et 2011). Ses modalités sont organisées de façon réglementaire par la direction générale de la Santé et la Haute Autorité de santé. Il ne s'agit pas ici de remettre en question le principe de l'information – elle est et restera essentielle, pourvu qu'elle soit juste et adaptée. Mais de s'interroger sur le retentissement de l'information sur la personne qui la reçoit. Malgré toute la bonne volonté de celui qui la donne, malgré les possibilités de prise en charge du patient, l'information peut être anxiogène, voire perçue comme une agression. C'est particulièrement sensible pour les tests génétiques [...].

J'ai été frappée par une lettre reçue quelques jours après une consultation réalisée dans le cadre d'une démarche médicale pour un test génétique : « J'ai accepté de participer à une recherche du gène *BRCA*, qui existe chez ma mère et sans doute chez moi, et vous ai rencontrée. J'ai gardé une impression violente de la consultation. Je me demande si la dimension médicale de cette rencontre n'a pas été oubliée. Je crois savoir que, depuis Hippocrate, une précaution fondamentale est de ne pas exposer le malade aux supputations, toujours hypothétiques, qui accompagnent le travail du médecin. [...] Vous avez cru bon de me dire que je risquais un cancer des ovaires et que celui-ci "ne se soigne pas bien", qu'il "vaudrait mieux" prévoir une chirurgie préventive. [...] Du point de vue du respect dû au malade, dû à la vie en lui, imaginez que la contemplation de la voie droite qui nous relie au tombeau n'est pas une représentation qui améliore la possibilité de la vie [...]. »

Une telle manifestation est exceptionnelle, mais on ne peut que se demander combien de patients éprouvant un tel malaise ne l'ont pas manifestée. Une personne informée en amont du test sur ses enjeux ne peut plus mettre de côté un savoir qu'elle ne voulait pas connaître. Même si elle choisit de ne pas faire de test, l'information reçue ne peut plus être ignorée. L'information est irréversible. [...]

L'information est et restera une obligation, mais elle met le patient dans une situation impossible : elle risque de le désespérer. La réflexion éthique conduit à choisir entre plusieurs maux le moins pénible : informer et faire au mieux sur le plan médical plutôt que de ne pas informer. C'est le point de vue du praticien. Ce pourra être aussi le point de vue du patient, mais seulement si le praticien sait le rassurer et lui faire retrouver une certaine espérance. ■

P[R] DOMINIQUE STOPPA-LYONNET
(EXTRAIT DE *LA BIOÉTHIQUE, POUR QUOI FAIRE ?*, COMITÉ CONSULTATIF NATIONAL D'ÉTHIQUE, PUF, 2013, P. 220)

Paroles de patients

BRCA FRANCE
Association Loi 1901

Si je connais bien mes oncles, tantes, cousins et cousines, la génération des grands-oncles et tantes est floue. La plupart sont décédés avant ma naissance. C'est ma mère qui m'a donné les noms de ceux qui avaient eu un cancer. Dans cette génération, le cancer était un secret. Par contre, tous mes proches savent que ma grand-mère maternelle, ma mère et moi avons eu un cancer du sein. J'ai décidé de réaliser un test génétique. J'étais porteuse d'une mutation. Et je devais donc informer certains membres de ma famille. C'était une mission délicate, je n'étais pas très à l'aise à l'idée de leur annoncer cette nouvelle, qui avait déjà été un choc pour moi. J'avais peur de mal transmettre l'information : je ne suis pas médecin ! Saurais-je répondre à leurs questions ? Comment formuler mon annonce ? Après tout, je m'adressais à des personnes saines, qui n'avaient pas d'expérience du cancer, maladie que tout le monde redoute. J'ai présenté l'information de la manière la plus neutre possible et insisté sur le fait que chacun était libre de faire ou pas le test génétique. J'ai transmis à chacun une lettre type que m'avait remise le médecin, avec l'adresse du centre d'oncogénétique le plus proche. Toutes ont bien accueilli l'information, certaines m'ont remerciée. J'étais soulagée que tout se soit bien passé. Informer ses proches n'est pas évident, mais cela permet de sauver des vies !

Marie-Françoise
BRCA FRANCE

Je suis maman de deux filles. J'ai eu deux cancers du sein à dix ans d'intervalle. Peu de temps après, on a diagnostiqué que j'étais porteuse de la mutation génétique *BRCA2*. Cette annonce fut une véritable descente aux enfers, car désormais mes filles étaient potentiellement concernées. À l'époque, je n'étais pas armée pour affronter cela… Ce fut bien plus dur que mes chimiothérapies, mes rayons et ma mastectomie. Mon cœur de maman a implosé, mêlant culpabilité et désespérance. J'ai mis trois ans avant de le leur annoncer, grâce à ma rencontre salvatrice avec Lætitia Mendes, présidente de Geneticancer. "Maman, vu ton parcours, ce n'est pas un scoop ! On sait que l'on devra se faire suivre, cela ne change rien, tu ne dois pas culpabiliser, et puis c'est notre histoire !" Mon implication dans l'association nous a permis de transformer cette annonce en une chance de savoir et de pouvoir agir en prévention. C'est dans cette optique que mon aînée, Camille, a fait le test dans le cadre d'un reportage afin "d'aider d'autres jeunes filles comme [elle]". Ma cadette, Coraline, a suivi. Deux filles, 50 % de chances de ne pas être porteuses. Je vacillais. Trois mois d'attente pour deux annonces inespérées : non porteuses ! Ce fut une délivrance incroyable. Je suis heureuse de porter un message d'espoir aujourd'hui.

Catherine (57 ans)
SECRÉTAIRE GÉNÉRALE ET AMBASSADRICE GENETICANCER

Des marchés

Les progrès technologiques et scientifiques, qui améliorent la prise en charge, ne font sens que si la société rend leur mise en œuvre possible. Leur utilisation au bénéfice du plus grand nombre dépend des décisions politiques et des arbitrages économiques qui les accompagnent.

Parmi les nombreuses conditions du déploiement de ces avancées, la dimension économique est centrale. Les questions peuvent se résumer en : qui paye, pour qui et pour quel risque ? Comment les coûts sont-ils répartis ?

Peu d'études, quels que soient les modèles utilisés et les variables retenues – données objectives de santé ou « simple » bénéfice de santé incluant la prévention et le bien-être –, ont été réalisées au niveau national sur l'oncogénétique.

Des groupes de travail ont été mis en place dans le cadre du Plan France médecine génomique 2025 et des plateformes nationales sont en cours de déploiement. Des essais pilotes ont également été lancés pour étudier la faisabilité du séquençage génétique à haut débit accessible pour tous sur le territoire.

Enfin, un groupe de travail a été constitué pour organiser la coordination par la Caisse nationale d'assurance maladie d'un programme de recherche dédié aux aspects médico-économiques de la mise en place de ce plan *(lire p. 54)*.

Des défis majeurs à relever

Le développement de l'oncogénétique soulève de nombreuses questions économiques. Les interrogations éthiques s'inscriront finalement dans une réalité de moyens tant humains que financiers, qui dépendent des choix politiques qui seront effectués.

La révolution technologique du séquençage à haut débit a déjà eu lieu, le vrai défi réside aujourd'hui dans les moyens humains nécessaires au traitement et à l'interprétation de ces données. C'est l'un des enjeux majeurs du déploiement de l'oncogénétique en France et dans d'autres pays.

À ce jour, plus de 600 formations ont été répertoriées en France : médecine de précision, gestion de l'échantillon, interprétation médicale, bio-informatique, big data ou encore aspects réglementaires, la chaîne de valeur est vaste.

+ de 600 formations liées à l'oncogénétique ont été répertoriées en France

Alors même que les besoins actuels ne sont pas entièrement ni équitablement couverts sur l'ensemble du territoire, dans le cadre d'une filière en plein déploiement, ils sont appelés à continuer d'augmenter ces prochaines années.

Les consultations sont passées de 13 000 en 2003 à 87 367 en 2019 (dont 61 464 dédiées aux cancers du sein et de l'ovaire et 8 495 au syndrome de Lynch). Face à cette hausse du nombre de consultations - elles ont augmenté de 9 % entre 2018 et 2019 -, le dispositif actuel semble encore trop lent et fragile.

En effet, si la médecine prédictive s'est considérablement développée avec la découverte des mutations des gènes *BRCA1* et *BRCA2* liées aux risques de cancers du sein ou des ovaires, la prise en charge des autres prédispositions génétiques, très sous-diagnostiquées, est amenée à se développer.

Par ailleurs, l'arrivée de traitements ciblés, moins toxiques et plus efficaces sur des cancers d'origine héréditaire, augmente fortement la pression sur la filière de séquençage rapide. La prescription de ces nouvelles thérapies est en effet liée à la réalisation d'un test génétique chez les patients.

Les spécificités du modèle français

La France, contrairement à d'autres pays, a fait le choix d'une organisation publique du réseau oncogénétique, par souci de protection des personnes et de leurs données. Mais les autorités de santé n'ont pas encore aligné ni homogénéisé les modes de financement nationaux de ces circuits.

En effet, les modes de financement des analyses génétiques ne sont pas les mêmes que ceux des soins médicaux. Ils varient en fonction de la taille des fragments d'ADN analysés, de l'utilisation qui sera faite des résultats (soin ou recherche), des types de cancer et des régions.

De manière générale, les tests réalisés en oncogénétique, en génétique tumorale ou pour les maladies rares s'inscrivent dans le référentiel des actes innovants (RIHN) hors nomenclature. Problème : de nouveaux actes entrent chaque année dans ce référentiel, qui bénéficie d'une enveloppe constante de 380 millions d'euros, sans qu'aucun acte en soit retiré. La conséquence est que le remboursement des actes ne cesse de baisser.

Côté patients, les restes à charge peuvent être conséquents et varier d'une région à l'autre. En plus des prestations prises en charge par l'assurance maladie obligatoire, des prestations complémentaires et des aides individuelles peuvent être attribuées sur des fonds d'action sanitaire et sociale (ASS) par certains organismes. Mais, hétérogènes et dépendant de conditions de ressources, ils relèvent plus de l'aide ponctuelle et ne sauraient représenter une solution pérenne.

16

semaines pour la réalisation d'un test génétique complet dans le syndrome seins-ovaires (cas index)

Collectivement, les moyens limités alloués au secteur ne permettent pas d'assurer des délais de rendu de résultats compatibles avec l'ambition d'une filière nationale. S'il diminue, le délai de réalisation du test génétique complet (chez un cas index) est encore de 16 ou 19 semaines en moyenne en 2019 (respectivement pour les syndromes seins-ovaires et de Lynch). Pour améliorer la situation et raccourcir ces délais d'attente qui en découragent certains et favorisent les « perdus de vue », les laboratoires ont un défi complexe à relever : gagner en efficience organisationnelle et augmenter leurs capacités de test, tout en maintenant leur expertise diagnostique. Tout cela à effectifs quasiment constants ou ne suivant pas l'augmentation linéaire de l'activité de consultation et de test génétique.

Les procédures d'urgence mises en place pour accompagner spécialement les patientes atteintes d'un cancer des ovaires ne suffiront plus face à la hausse annoncée des demandes liées aux cancers du sein – en prévention ou en traitement – et au syndrome de Lynch. Ce syndrome, qui augmente le risque de certains cancers, dont les cancers colorectaux et de l'endomètre (corps de l'utérus), est mal détecté, alors qu'il provoque un risque cumulé de cancer à 70 ans de l'ordre de 70 à 90 %. Depuis 2003, seulement 10 000 personnes porteuses de cette prédisposition ont été identifiées en France, contre plus de 33 000 personnes pour les mutations favorisant les cancers du sein ou des ovaires, alors que les incidences de ces prédispositions sont proches.

Lorsque ce syndrome est détecté, un suivi rapproché est mis en place, et les apparentés doivent être informés. L'arrivée de nouvelles thérapies en 2017 devrait constituer un levier majeur pour améliorer l'information et l'accès au dépistage dans ce domaine. Les moyens devront une nouvelle fois suivre pour permettre un égal accès effectif aux soins.

Des risques de mésusage et de discrimination

Les tests, qui permettent d'améliorer la prise en charge, suscitent aussi des craintes. Les assureurs ne sont pas autorisés à demander à leurs assurés les résultats de tests génétiques, qui sont en France réservés selon la loi aux médecins, aux chercheurs ou à la justice.

Mais dans les faits, le suivi mis en place et les actes réalisés en matière de prévention, comme des échographies ou des coloscopies régulières et précoces (parfois dès 20 ou 30 ans), sont des indicateurs qui peuvent être indirectement utilisés.

Si l'existence d'un surrisque de maladie (tabac, mutation, mais aussi pathologie préexistante) peut en théorie entraîner de la part de l'assureur la demande d'une surprime, plusieurs dispositions limitent cependant, à l'heure actuelle, ce risque dans le système français.

Dans la plupart des pays, les primes liées à l'assurance maladie sont basées sur les revenus, et non sur les risques. En France, il existe deux systèmes d'assurance maladie : un régime principal obligatoire protégé et un régime complémentaire et concurrentiel.

Pays de longue tradition mutualiste, la France bénéficie d'une présence majeure des mutuelles solidaires dans le champ de l'assurance complémentaire maladie. Le code de la mutualité dont elles dépendent fait reposer les primes principalement sur le revenu et sur l'âge.

De plus, avec la mise en place en 2006 d'un nouveau type de protection complémentaire appelé contrat responsable, des obligations protectrices sont à l'œuvre pour les assurés qui y souscrivent, dont l'absence de questionnaire de santé.

Si la dissimulation d'un risque connu expose en théorie l'assuré à un risque de surprime, voire à l'annulation du contrat, la loi du 4 mars 2002 relative aux droits des malades rappelle cependant que « nul ne peut faire l'objet de discriminations en raison de ses caractéristiques génétiques ».

Un nouveau paradigme à imaginer

Les éventuelles surprimes qui pourraient être pratiquées en lien avec un risque oncogénétique indirectement identifié (par la nature des examens réalisés et l'âge de l'assuré) seraient l'expression d'une méconnaissance majeure des risques et de l'efficacité d'une prise en charge préventive de la part des organismes d'assurance.

En effet, toute personne dépistée et suivie régulièrement, parfois opérée préventivement, voit son surrisque réduit de manière très importante. Une surprime serait ainsi irrationnelle, puisqu'un patient diagnostiqué et suivi est moins à risque qu'une personne porteuse d'une mutation, mais l'ignorant.

La réflexion qui s'engage actuellement est de nature à remettre en cause le paradigme de santé publique national qui, pour des raisons historiques et culturelles, fait primer les approches thérapeutiques et curatives sur les approches préventives, ce qui se traduit notamment en termes de répartition budgétaire.

C'est pourtant un fait connu et mesuré : une personne suivie et prise en charge préventivement ou précocement au début d'une maladie représente – dans une pure approche budgétaire – une économie importante de prise en charge, hors même du gain de chance médical à titre individuel et familial.

Il n'en reste pas moins que des modélisations devront mesurer les coûts-bénéfices pour la collectivité, autour de la notion de seuil de risque « acceptable » en face des moyens disponibles et mobilisables. Les premières études, qui soutiendront les grands arbitrages à venir, viennent de commencer.

Les spécialistes, qui le mesurent au quotidien, soulignent que des investissements conséquents dans ce domaine permettraient de participer à réduire et à réguler les dépenses du système national de santé.

Seule une réflexion transversale réunissant tous les acteurs de santé concernés – Assurance maladie, mutuelles, assurances, Haute Autorité de santé (HAS), Comité consultatif national d'éthique (CCNE), médecins, soignants et associations de patients – permettra d'apporter les réponses politiques adaptées pour une oncogénétique éthique et raisonnée.

Parole de patient

Le volet médical n'est pas le seul qui nous préoccupe. Aujourd'hui, les assureurs ne sont pas autorisés à demander de test génétique, mais quand ils voient des coloscopies ou des examens gynécologiques réguliers dans les questionnaires, surtout chez des personnes jeunes, ils imposent des surprimes importantes. C'est pratiqué même pour des personnes asymptomatiques, qui n'ont jamais eu de cancer. Pourtant, en l'absence de traitement connu, cette surveillance est la meilleure prévention pour faire baisser le risque. Notre conseil scientifique veut quantifier cette diminution du risque pour l'opposer aux organismes assurantiels. L'objectif est de permettre à des gens, qui font tout ce qui est nécessaire pour éviter la maladie, de pouvoir vivre et faire des projets. Par ailleurs, certains patients atteints du syndrome de Lynch bénéficient d'une prise en charge à 100 % au titre de l'ALD (affection de longue durée) pour leurs examens de prévention, alors que d'autres n'en bénéficient pas. Les barèmes varient d'une région à l'autre et nous n'avons pas d'interlocuteur central, puisque ce sont les caisses régionales d'assurance maladie qui gèrent ces aspects.
C'est difficile d'obtenir des avancées sur ces problématiques parce qu'une association de patients accède difficilement aux instances décisionnelles.

FRÉDÉRIC LASSERRE
PRÉSIDENT DE L'ASSOCIATION
HNPCC - LYNCH

Un projet européen pour développer la médecine prédictive

Des initiatives nationales pour développer la médecine génomique ont été lancées à travers le monde (Grande-Bretagne, États-Unis, Chine, Australie, Pays-Bas, Canada, Corée, Singapour, Suède, Allemagne…). Afin d'aider les États membres de l'Union européenne à tirer le meilleur parti de l'évolution rapide de la génomique dans la prévention, le diagnostic et le traitement du cancer, la Commission lance, en 2021, le projet « Génomique pour la santé publique ». Ce projet complétera l'initiative sur l'accès à au moins un million de génomes, dont le cancer figure parmi les principaux cas d'utilisation, et devrait donner un accès sécurisé à de grandes quantités de données génomiques à des fins de recherche, de prévention et de médecine personnalisée. Financées par le programme « L'UE pour la santé », les actions menées dans ce cadre viseront également à déceler la prédisposition génétique des individus à développer des cancers, ouvrant de nouvelles perspectives à l'évaluation personnalisée des risques et à la prévention ciblée du cancer. En outre, le projet aidera les États membres à élaborer des lignes directrices et des recommandations pour la réalisation des tests, à organiser les services de santé de manière à mettre en œuvre le dépistage génétique et à proposer une éducation et une formation spécifiques aux professionnels de la santé pour améliorer la lutte contre le cancer.

Pour en savoir plus :
cancercontrol.eu/archived/uploads/PolicyPapers27032017/Policy_Paper_1_Genomics.pdf

Le regard du philosophe

La génétique est pour l'éthique un objet de profonde réflexion. Georges Canguilhem reprend "20 ans après" l'ensemble de sa réflexion sur *Le normal et le pathologique* à la lumière de la découverte d'erreurs innées du métabolisme ("la pathologie moléculaire"). Une autre théoricienne, Adrienne Asch, nous offre une réflexion importante dans une perspective de médecine génomique. Elle nous invite à considérer le résultat d'une analyse génétique comme une rencontre avec la personne dont sont étudiées des caractéristiques génétiques. Imaginez-vous, écrit-elle, une classe dans laquelle quelques étudiants ont piercings et cheveux colorés. L'un de ces étudiants, posant des questions pertinentes, vous amène à réviser le jugement que vous aviez formé sans contact avec eux. L'examen des caractéristiques génétiques, suggère-t-elle, est une autre forme de "première impression" sur une personne et, comme telle, "une impression incomplète", influencée par un ensemble de représentations sociales ou personnelles. Ces auteurs ne rejettent pas le progrès, mais invitent à conserver une distance critique vis-à-vis des pratiques de dépistage et de soin fondées sur la génétique. Elle ne donne pas d'accès privilégié à la personne et à sa maladie, dont l'approche doit rester globale.

JEAN-CLAUDE K. DUPONT
DIRECTEUR ADJOINT
DE LA CHAIRE HOSPINNOMICS (AP-HP)
HÔTEL-DIEU (PARIS)

Focus expert

L'efficience en santé : une approche unique

La notion d'efficience désigne une relation entre les résultats d'une action et les moyens mis en œuvre pour la réaliser. Dans les soins, cette « efficacité » n'est évidemment pas la même que dans l'industrie, le commerce ou le management. L'efficience vise l'amélioration de la santé, dans un environnement social valorisant des notions d'accès et d'équité. La théorie économique intègre ces caractéristiques. D'une part, elle reconnaît une « contrainte éthique inhérente » qui influe sur l'allocation des biens de santé selon les besoins plus qu'en fonction des moyens (Arrow, 1963). D'autre part, cette primauté des besoins s'accorde bien avec un autre principe d'équité et d'ordonnancement social, à savoir que « la justice est prioritaire par rapport à l'efficacité » (Rawls, 1971). Sur cette base, nous pouvons comprendre les outils en économie de la santé permettant d'apprécier l'efficience d'une « technologie de santé ».

L'outil fondamental porte le nom de « RDCR », pour « ratio différentiel coût-résultat ». Il s'agit de rapporter la différence de coût sur la différence de résultat afin d'indiquer ce que la collectivité, le patient ou son assurance privée devront être disposés à payer pour cette amélioration de la santé. Un deuxième outil consiste à rapporter les améliorations procurées par différentes technologies à une grandeur commune, en l'occurrence une année en bonne santé. Cet outil permet d'objectiver des différences entre plusieurs technologies qui, pour certaines, seront plus chères pour un gain de santé comparable et, donc, moins efficientes. Un troisième outil peut être mis en œuvre qui consiste à définir une disposition à payer maximale, un « seuil » au-delà duquel on pourrait dire qu'une technologie, trop chère au regard des bénéfices procurés, n'est pas efficiente. Illustrons ces trois outils dans le contexte français.

Le RDCR apporte de nombreuses informations. L'efficience d'une technologie peut être ou non évaluée. Si elle ne peut pas l'être, des données n'ont pas été produites dans le cycle de développement d'une technologie permettant d'éclairer le « sacrifice » (collectif ou individuel) associé à son adoption. Dès lors qu'elle peut être évaluée, l'efficience d'une technologie peut être démontrée, ou non, relativement à celle d'autres traitements dans la même pathologie. Certains pourront être ainsi moins efficients que d'autres, soit parce qu'ils sont plus chers et moins efficaces – qui en voudrait ? –, soit parce qu'un traitement encore plus efficace est accessible pour un faible surcoût – pourquoi s'en priver ? Dans les deux cas, la position d'un traitement moins efficient dans la stratégie thérapeutique peut être légitimement remise en cause. En cas d'efficacité comparable, le prix supérieur d'un comparateur peut être qualifié objectivement comme trop élevé, et renégocié.

Focus expert

Le deuxième outil aide à l'évaluation en santé. En effet, très tôt, l'économie cherche aussi à estimer la valeur d'un bien à partir de son « utilité » pour l'individu, c'est-à-dire « la faculté [de ce bien] de pouvoir satisfaire au besoin des hommes » (Say, 1803, et en santé, Torrence, 1976). Une efficacité clinique, par exemple une amélioration de la distance de marche, peut être difficilement interprétable quant à son « utilité » pour les patients ou son « utilité » difficilement comparable à d'autres critères d'efficacité, par exemple l'amélioration d'un score d'audition. La démarche économique propose de mesurer « l'utilité » associée selon une échelle commune d'amélioration de la qualité de vie des patients concernés. Si une année de vie en bonne santé est égale à « 1 », les bénéfices procurés par les deux technologies auront permis dans une certaine mesure aux patients de se rapprocher de « 1 ». Les deux différentiels pourront être comparés, ainsi que « l'utilité » des deux interventions. Cela apporte une réponse sur la capacité de chaque technologie à répondre aux besoins de santé des populations concernées, même si elles concernent des pathologies et des populations différentes. Cette approche permet d'objectiver, pour un même gain de santé, des dispositions à payer différentes.

Le troisième outil, un « seuil » au-delà duquel une technologie serait trop chère au regard de l'utilité procurée, est le plus problématique. Nous n'avons pas en France de tel « seuil », ce qui appelle deux réflexions. Premièrement, l'égalité n'est pas nécessaire en matière de santé. Une disposition à payer supérieure peut être légitime pour certaines populations ou pathologies, des considérations de justice et d'équité le justifiant. Deuxièmement, l'absence de seuil équivaut cependant à se priver de toute référence sur un rapport « proportionné » entre prix et bénéfices de santé. Ce qui peut représenter un risque sur le plan de la soutenabilité des dépenses dans un contexte marqué par une tendance à l'augmentation des RDCR, soit – pour un gain de santé – par un niveau croissant de sacrifice requis de la part des payeurs (collectivité, patients ou assurances). Ensuite, cela peut représenter un risque en termes d'équité car, sans la contrainte de justifier d'exceptions vis-à-vis d'un tel « seuil », nous n'avons pas de visibilité sur les critères sous-jacents aux variations observées. ■

JEAN-CLAUDE K. DUPONT
DIRECTEUR ADJOINT
DE LA CHAIRE HOSPINNOMICS
(AP-HP)
HÔTEL-DIEU (PARIS)

Une stratégie

La nouvelle stratégie décennale de lutte contre les cancers a été dévoilée en février 2021. Le ministère des Solidarités et de la Santé, avec l'Inserm et l'INCa, dresse un premier bilan des actions réalisées et présente les axes stratégiques pour les prochaines années.

« Intégrer pleinement la médecine génomique dans le parcours de soins »

Le 4 février dernier, le président de la République a dévoilé la stratégie décennale de lutte contre les cancers 2021-2030. Parmi les points phares du plan d'action, faciliter l'accès des personnes aux innovations diagnostiques et thérapeutiques, avec la volonté de rendre la médecine de précision accessible à tous et d'aider au consentement éclairé. Cinq ans plus tôt, en juin 2016, le rapport *France médecine génomique 2025* était remis par le Pr Yves Lévy au Premier ministre en vue de « faire entrer la France dans l'ère de la médecine génomique ». Le Plan France médecine génomique 2025 (PFMG 2025) représente un investissement initial de 670 millions d'euros pour les cinq premières années de son développement, avec un apport d'entreprises d'environ 230 millions d'euros. Le Plan a franchi en juillet 2017 une première étape avec la sélection des deux premières plateformes de séquençage génomique à très haut débit.

La stratégie décennale montre un nouvel élan national dans la recherche. Quels en sont les principaux défis ?

La stratégie décennale de lutte contre les cancers constitue en effet un nouvel élan face à ces maladies. Notre ambition est de faire reculer le cancer en relevant une série de défis majeurs : améliorer la prévention, limiter les séquelles et améliorer la qualité de vie des personnes, lutter contre les cancers de mauvais pronostic et s'assurer que les progrès bénéficient à tous.

La recherche est une composante essentielle de cette stratégie, c'est elle qui permet le développement des connaissances et la réalisation des progrès nécessaires à l'atteinte de ces objectifs. Elle est orchestrée par l'Institut national du cancer (INCa) – agence de financement, de coordination et de structuration – via les opérateurs de recherche.

De nombreuses actions sont prévues : structuration de la recherche, soutien à des projets de recherche, encouragement de nouvelles initiatives ou de nouveaux modèles et promotion du continuum soin-recherche. Elle sera soutenue dans toutes ses dimensions : fondamentale, translationnelle, clinique, interventionnelle, sciences humaines, épidémiologie et santé publique.

Les récentes évolutions en matière de thérapie soulignent l'importance d'une exploration de la cellule cancéreuse à l'échelle moléculaire et cellulaire dans son espace de vie, dans une optique d'amélioration des préventions comme des thérapies. L'étude des mécanismes de base de la biologie cellulaire, y compris abordés par d'autres domaines scientifiques comme les mathématiques, la physique ou la chimie, doit également être soutenue pour permettre de nouvelles avancées.

D'autres objectifs majeurs d'amélioration des connaissances concernent l'identification des facteurs de risque (génétiques, environnementaux, comportementaux) ou celle des étapes précoces d'apparition des cancers.

1,74 Md€

consacré à la stratégie décennale de lutte contre les cancers sur la période 2021-2025

Quels sont les budgets prévus ces cinq prochaines années pour lutter contre les cancers ?

Un budget de 1,74 milliard d'euros est consacré à la stratégie décennale de lutte contre les cancers sur la période 2021-2025. Ce montant est constitué de la reconduction des crédits antérieurs alloués à la lutte contre les cancers : 1,456 milliard d'euros (incluant, en recherche, les actions de structuration, de soutien de projets et les crédits spécifiquement consacrés à la pédiatrie) et de mesures nouvelles à hauteur de 284 millions d'euros (M€).

Sur cet abondement de 284 M€ (+19 % par rapport au socle), plus de la moitié des crédits sont consacrés à la recherche (environ 164 M€).

À ce jour, les sources de financement du PFMG 2025 sont le ministère des Solidarités et de la Santé, à travers les plateformes de séquençage et deux projets pilotes hors cancérologie, ainsi que le programme d'investissements d'avenir (secrétariat général pour l'investissement auprès du Premier ministre), mais également le plan cancer 2014-2019.

Quelles sont les priorités du gouvernement dans le domaine de l'oncogénétique aujourd'hui ?

L'objectif du PFMG 2025 est d'intégrer la médecine génomique dans le parcours de soins des patients. Celle-ci est d'abord introduite pour les patients atteints de cancers ou de maladies rares, avec une extension prévue aux maladies communes (diabète, infarctus, arthrose…), en fonction de l'évolution des connaissances.

À ce jour, il est possible de prescrire un séquençage à très haut débit d'un génome entier (soit l'analyse complète de l'ADN d'un individu) pour 61 préindications, dont 10 en cancérologie. Parmi celles-ci, deux concernent spécifiquement l'oncogénétique : cancers avec antécédents familiaux particulièrement sévères et phénotypes tumoraux « extrêmes » sans antécédents familiaux, c'est-à-dire l'apparition d'un cancer à un âge inhabituellement jeune ou de multiples cancers primaires chez un même individu. Elles se positionnent en situation de recours pour des patients dont l'histoire familiale ou personnelle est très en faveur de l'existence d'une prédisposition génétique, mais dont les tests génétiques « standards » effectués dans le cadre du dispositif d'oncogénétique ont été négatifs. Le PFMG 2025 apportera des réponses pour une partie de ces patients et permettra la mise en place de mesures de suivi et de prévention adaptées, pour eux et les membres de leur famille.

Le renforcement du développement des consultations hospitalières d'oncogénétique est une mesure identifiée au sein de la stratégie décennale. À partir de cette année, un montant de 2 millions d'euros annuels supplémentaires est projeté pour accompagner les équipes.

Par ailleurs, la stratégie décennale de lutte contre les cancers prévoit d'accompagner les consultations d'oncogénétique par une réflexion sur les évolutions organisationnelles à conduire les prochaines années afin de garantir l'accès à ces consultations de toutes les personnes qui en auront besoin. La question de la pertinence sera également au cœur des préoccupations, et des actions seront donc destinées aux professionnels de santé (recommandations de bonnes pratiques, formations) ainsi qu'à la population (information).

Quelles sont les garanties prévues pour les patients sur le plan éthique dans les pratiques actuellement en cours de développement ?

L'introduction de la génomique dans le parcours de soins des patients implique de prendre en compte les dimensions éthique et réglementaire liées à la collecte, à la conservation et au traitement des données cliniques et génomiques. Il est fondamental, comme dans tout acte médical, de s'assurer que le patient a bien compris les conséquences de

l'acte qui va être pratiqué – ici le séquençage de son génome – pour lui et les membres de sa famille et qu'il y consent en connaissance de cause. Le patient doit également recevoir les informations lui permettant d'avoir le choix sur la conservation et la réutilisation de ses échantillons ou de ses données pour des projets de recherche. À cet effet, un groupe de travail « Éthique, réglementation et société » a élaboré deux notices d'information et les modèles de consentement pour les patients atteints de maladies rares et de cancers. Ces documents sont disponibles sur le site internet du PFMG 2025.

Par ailleurs, pour les patients atteints de cancers, alors que le séquençage à très haut débit est principalement effectué à visée thérapeutique, il peut aussi révéler la présence de variants constitutionnels dans des gènes de prédisposition aux cancers. Des circuits spécifiques doivent ainsi être mis en place pour délivrer à ces patients une information de qualité, recueillir leur consentement et les accompagner en cas de découverte d'une prédisposition héréditaire au cancer. Dans ce cadre, un groupe de travail a été mis en place et a conduit à l'élaboration de recommandations pour la gestion des données constitutionnelles, disponibles sur le site du PFMG 2025. Cela permet d'articuler l'organisation mise en place au sein du PFMG 2025 avec le dispositif d'oncogénétique.

L'introduction de la génomique dans le parcours de soins des patients implique de prendre en compte les dimensions éthique et réglementaire liées aux données.

Au-delà de sa vocation sanitaire première, le PFMG 2025 s'inscrit dans un continuum soin-recherche et la réutilisation des données issues du soin pour des projets de recherche constitue un des axes majeurs du Plan. À cet effet, les formulaires de consentement du PFMG 2025 envisagent que les données générées dans le cadre du soin puissent être utilisées à des fins de recherche.

Quelle harmonisation des pratiques sur l'ensemble du territoire et quelles prises en charge collectives ?

Il existe aujourd'hui une cinquantaine de réseaux de consultations d'oncogénétique reconnus, qui, en 2019, regroupaient 145 sites donnant accès à ces consultations et répartis sur tout le territoire (101 villes). Ces sites travaillent en étroite collaboration avec 25 laboratoires qui effectuent les analyses moléculaires pour la génétique constitutionnelle. En complément du dispositif d'oncogénétique, des centres experts sont mis en place pour coordonner et faciliter le suivi des personnes à risque très élevé de cancer, une fois les familles identifiées. Ils sont soit eux-mêmes sites de consultations d'oncogénétique, soit en lien direct avec les réseaux de consultations.

Ces centres ont pour missions de mettre en place un suivi individualisé avec remise d'un programme personnalisé de suivi (PPS) au patient, de coordonner le suivi sur le plan régional ou interrégional, d'assurer et faciliter l'accès aux compétences multidisciplinaires et de proposer une activité de recours et

d'expertise pour les cas difficiles (RCP nationale et/ou régionales). La Direction générale de l'organisation des soins (DGOS) a accordé une enveloppe de 4,3 millions d'euros à 17 programmes régionaux et interrégionaux répartis sur l'ensemble du territoire, métropole et DOM.

L'ambition du PFMG 2025 est de permettre un accès équitable au séquençage à très haut débit pour tous les patients qui en ont besoin. Un parcours de soins générique a ainsi été défini. Il s'appuie sur la mise en place de réunions de concertation pluridisciplinaires (RCP-FMG), en amont du séquençage, pour la validation de la pertinence de la prescription et, en aval, pour proposer une solution thérapeutique adaptée. Chaque préindication met ensuite en place sa propre organisation en adaptant le parcours de soins générique à ses spécificités. Elle structure en particulier les RCP-FMG selon le maillage territorial qui lui semble le mieux adapté et définit les circuits des prélèvements. Cette organisation permet de garantir des conditions d'accès et des parcours de soins harmonisés sur l'ensemble du territoire. Les deux premiers laboratoires de séquençage, AURAGEN et SeqOIA, sont au cœur de ce parcours et couvrent l'ensemble des besoins nationaux.

Enfin, pour l'harmonisation des pratiques, l'Institut national du cancer produit des référentiels nationaux (indication de tests, prise en charge et surveillance adaptée) et des recommandations nationales (parcours en génétique oncologique) en s'appuyant sur des avis d'experts.

10 000
nouveaux dossiers de patients séquencés d'ici à la fin de l'année 2021

Quelles ont été les avancées des deux plateformes pilotes de séquençage à très haut débit ?

Après une première phase de structuration, le PFMG 2025 est maintenant entré dans une phase de montée en charge de l'activité. Le prévisionnel d'activité en 2021 est d'environ 10 000 nouveaux dossiers de patients séquencés d'ici à la fin de cette année. Cette dynamique positive conduira la communauté médicale et scientifique française à disposer très rapidement de plusieurs dizaines de milliers de « génomes entiers ». À l'horizon 2025, la montée en puissance des préindications actuelles, le besoin émergent de nouvelles préindications dans le champ des maladies rares et l'élargissement des critères d'inclusion des préindications en cancer devraient conduire au séquençage annuel de 50 000 dossiers de patients, ce qui rapprochera ainsi la France des ordres de grandeur des grands plans internationaux en médecine génomique.

Quels sont les défis restant à relever pour faire progresser l'accès des familles à la médecine prédictive en France et son développement ?

La médecine génomique ne pourra pas être déployée de manière efficace sans répondre dans le même temps aux nombreuses interrogations que se posent les patients et les citoyens. Il y a désormais un enjeu d'information du grand public. Il est important de rendre intelligible la médecine génomique, d'expliquer ce qu'elle apporte et les actions mises en œuvre pour respecter les droits des citoyens. Des projets de recherche en sciences humaines et sociales devraient permettre d'analyser les enjeux éthiques et sociétaux complexes posés par le développement et l'utilisation de ces technologies.

D'un point de vue technologique, les nouveaux défis à relever concernent les données de génomique. Le séquençage à très haut débit et l'organisation des circuits de soins ne constituent plus les grands enjeux de la médecine génomique. Les défis sont désormais ceux de l'interprétation clinico-biologique et de l'analyse de données massives de génomique en population. Cela pose des questions d'accès à ces données, de stockage, de sécurité et de capacité de traitement.

Permettre un accès équitable au séquençage à très haut débit pour tous les patients qui en ont besoin.

À un niveau international, les données de médecine génomique vont mutuellement s'enrichir. La puissance de comparaison des données de milliers de patients aboutit à la création de groupes de taille statistiquement significative révélant chez des patients une anomalie génétique commune. Cela permet d'identifier de nouveaux variants en lien avec une maladie ou de nouveaux traitements ciblés. Le partage des données avec d'autres pays, dans le respect des règles éthiques et sans que les données soient déplacées de l'endroit où elles sont stockées et protégées, est ainsi un enjeu majeur.

Quels sont les bénéfices attendus, pour les patients et la société, de la consolidation du leadership français dans le domaine de la médecine personnalisée ?

Que ce soit pour la recherche ou les soins, les efforts consentis par la France pour le développement de la médecine personnalisée permettront de mieux comprendre les mécanismes de résistance à certains traitements et de favoriser l'équité d'accès au diagnostic précoce, à une surveillance adaptée et aux traitements appropriés à la maladie, en particulier aux thérapies ciblées, innovantes.

Le développement de la médecine génomique permettra à un grand nombre de patients de bénéficier de diagnostics et de traitements plus personnalisés, aussi bien dans le champ des cancers que des maladies rares et, à terme, pour des maladies communes. Au-delà des bénéfices attendus pour les patients, l'ambition du PFMG 2025 est de développer une filière nationale de la médecine génomique, essentielle au développement d'une médecine de précision et capable d'être un levier majeur d'innovation scientifique et technologique, de valorisation industrielle et de croissance économique.

Les patients atteints de maladies rares représentent plus de 3 millions de personnes en France, soit 4,5 % de la population. À l'heure actuelle, la moitié d'entre eux ne bénéficie toujours pas de diagnostic précis. Le temps entre les premiers symptômes et le diagnostic est en moyenne de 18 mois, mais il est, encore bien trop souvent, de plusieurs années. Réduire cette errance diagnostique grâce à la médecine génomique est ainsi l'un des axes majeurs du 3e plan national maladies rares, en articulation étroite avec le PFMG 2025.

Par ailleurs, à l'heure où les essais thérapeutiques dans les domaines des maladies rares et de la cancérologie connaissent une véritable explosion (molécules innovantes, repositionnements de molécules, immunothérapies, thérapies géniques, thérapies cellulaires…), permettant d'entrevoir un immense espoir d'amélioration, voire de guérison, pour les patients, le développement de la médecine génomique dans le cadre du PFMG 2025 offre une capacité unique d'identifier les groupes de patients éligibles à ces essais, sur tout le territoire, leur permettant un accès précoce à des thérapies innovantes et renforçant dans le même temps l'attractivité et le potentiel de la recherche clinique française. ■

Pour en savoir plus :
www.france-genomique.org

La version intégrale de cet entretien avec le ministère des Solidarités et de la Santé, l'Inserm et l'INCa, est disponible sur **www.oncogenetique.fr**

Grand entretien

ÉTIENNE CANIARD

**Étienne Caniard,
ancien président de la Fédération nationale de la mutualité française (FNMF), a exercé de nombreuses fonctions, au sein du Haut Comité de la santé publique, de la Haute Autorité de santé, de l'Observatoire national d'éthique clinique ou encore du Haut Conseil pour le financement de la protection sociale.**

Homme d'engagement, ardent défenseur d'un égal accès à la prévention et aux soins pour tous, il livre sa vision des défis à relever pour l'avenir de la santé.

“Cessons de raisonner à organisation et périmètre constants en santé”

Vous avez organisé les États généraux de la santé en 1998, à la demande de Bernard Kouchner. Quel regard portez-vous sur ceux organisés en 2020 en vue de réviser les lois de bioéthique ?

La question de la participation des citoyens à la décision publique est centrale pour le fonctionnement de notre démocratie. Un certain sentiment de défiance existe aujourd'hui à l'égard des institutions. Mais il ne faut pas tenter de dissiper cette défiance en laissant espérer à des citoyens tirés au sort que leurs débats feront loi. Quand les termes du contrat ne sont pas clairement posés au départ, cela crée de la déception. Lors des États généraux de 1998, nous avons pris acte du fait que les questions des experts pouvaient ne pas correspondre aux préoccupations des citoyens. Il est essentiel de déplacer la vision pour aller vers un questionnement qui résulte du vécu des malades. C'est ce que nous avons fait, nous les avons écoutés, sans rien promettre, puis nous avons fait des propositions, qui ont été finalement intégrées à la loi de 2002 sur les droits des personnes malades. Cette démarche est pertinente pour tous les domaines de la santé, qui est complexe car chacun se projette avec sa propre vision de la mort et de la maladie, souvent irrationnelle. En oncogénétique, on pourrait faire l'erreur de vouloir raisonner en termes de santé publique pure – c'est-à-dire observer le nombre de cancers d'origine génétique, leur augmentation et en tirer des conclusions un peu technocratiques avec des seuils d'intervention… Mais ce serait ignorer une dimension essentielle, qui est l'inquiétude des familles. Une réponse exclusivement technique ne suffit pas, il faut aussi répondre à cette inquiétude et échanger avec les personnes concernées pour mettre en place des solutions adaptées.

Est-ce que ces espaces d'échange avec les familles concernées sont suffisamment développés aujourd'hui en France ?

Il faut multiplier à la fois les lieux de débat et ceux d'échange privé entre malade et médecin. N'oublions pas que les soignants ont les mêmes difficultés face à la maladie que le reste de la population. De nouveaux métiers sont nécessaires aux côtés des médecins pour accompagner les familles dans leurs interrogations. La médecine est une science, mais elle est aussi la rencontre singulière entre un malade et un soignant. La spécificité de cette rencontre est illustrée par les références médicales, que l'on qualifie d'opposables, et qui sont souvent mal comprises parce que la nuance entre opposabilité et obligation n'est pas toujours perçue. L'absence de caractère obligatoire signifie simplement que le médecin qui s'en éloigne doit justifier cet écart, qui peut être parfaitement légitime pour de nombreuses raisons liées aux particularités du patient… ou à ses attentes. Cet éloignement des références ne doit pas être la règle mais l'exception. La liberté de prescription donne le droit de s'écarter des recommandations issues des données de la science… à condition de dire pourquoi ! Mais dans le système actuel, tel qu'il est organisé, ce sont des questions difficiles à appréhender, avec un balancement perpétuel entre excès et défaut de rationalité. Notre système a plus été conçu pour privilégier les actes techniques – qui rassurent à la fois patients et médecins –, les images ou résultats

Grand entretien

ÉTIENNE CANIARD

d'examens biologiques ayant l'avantage de montrer et mesurer, mais ne peuvent remplacer l'approche clinique, l'échange avec le malade, la prise en compte de ses attentes. C'est là que le débat fait le plus défaut. Pas un débat public, mais un échange singulier entre le médecin et le malade.

Est-ce que la formation des professionnels de santé est adaptée pour répondre aux enjeux éthiques actuels et à venir ?

Elle est déficiente sur tout ce qui n'est pas biomédical pur, c'est-à-dire que l'on forme d'excellents experts hyperspécialisés, mais qui ne connaissent pas l'organisation du système de santé, ce qui est pourtant essentiel pour prendre en charge et organiser le parcours des patients. Sur le plan de l'éthique, certains doyens d'université font intervenir des patients dans la formation des médecins. C'est très bien, il faut que cela se multiplie. Il est indispensable de sortir de cette vision hyperspécialisée de médecin, parce que sinon nous aurons des soins d'excellente qualité, mais seulement après que le diagnostic aura été posé et le malade correctement orienté. Au risque d'un nombre croissant de malades pour lesquels on n'aura pas posé le diagnostic et qui auront été mal orientés. C'est-à-dire un système efficace une fois à l'intérieur mais difficile d'accès. Aujourd'hui, les médecins n'ont pas assez de « temps médical », de temps d'écoute. La coopération professionnelle et la délégation de tâche sont essentielles pour accompagner des patients qui, heureusement, vivent de mieux en mieux avec des pathologies devenues chroniques. Retrouver du temps médical n'est pas synonyme d'augmentation du nombre de médecins.

Il est essentiel de déplacer la vision pour aller vers un questionnement qui résulte du vécu des malades.

Il faut changer de culture, accepter que certains actes médicaux soient réalisés par d'autres professionnels de santé, favoriser les alliances entre médecine libérale et hôpital. Il faut une petite révolution dans ce domaine, qui se fait attendre.

Vous avez participé à la mise en place du Centre d'éthique clinique à l'hôpital Cochin. Est-ce que les espaces éthiques sont aujourd'hui suffisants en France pour les patients comme pour les soignants ?

L'éthique clinique est le chaînon manquant entre le débat éthique général et les pratiques quotidiennes. Le Comité consultatif national d'éthique (CCNE) porte des débats généraux pour en tirer des conclusions applicables et opérationnelles. C'est son rôle de se prononcer sur les grands sujets bioéthiques, mais entre les débats théoriques et la vie quotidienne, il y a un fossé. L'éthique clinique vise à chercher une issue à un problème pratique qui se pose soit du point de vue du malade et de sa famille, soit du point de vue de l'équipe médicale. Cette démarche au cas par cas est essentielle parce que la singularité de chaque malade est telle que les règles générales ne résolvent pas tout. On dispose d'un cadre, il faut pouvoir l'appliquer à un cas particulier. La démarche de l'éthique clinique consiste à dire : n'oublions pas les cas particuliers et l'individu dans les débats éthiques généraux, et créons les conditions pour que le dialogue puisse s'instaurer entre les parties prenantes en vue de faire émerger la meilleure solution. Il ne s'agit pas de recommander une solution, mais bien de lever les obstacles. Ce qui n'empêche pas d'en tirer des enseignements plus larges, mais sans vocation à en faire des normes généralisables. Ce n'est toujours pas évident en France. Mais c'est ainsi que l'on fait avancer la culture d'un pays, par des démonstrations concrètes. Les écarts entre nos raisonnements sur un plan théorique et nos pratiques effectives vis-à-vis de la santé

Grand entretien

ÉTIENNE CANIARD

sont phénoménaux. Nous devons en prendre conscience et avoir des outils qui permettent d'articuler cette dimension individuelle et l'intérêt général pour optimiser la prise en charge.

Quel rôle peuvent jouer les mutuelles sur ces sujets essentiels ?

Le Fonds de soutien Avenir Masfip va du soutien à la recherche aux pratiques dans les établissements de soins du réseau mutualiste. Les mutuelles sont particulièrement bien placées pour agir auprès des familles et les informer. Chaque étape du parcours de soins, qui commence avec les premières interrogations d'une personne sur un éventuel surrisque oncogénétique, peut être parfaitement accompagnée par les mutuelles. C'est la raison pour laquelle la Masfip et la Fondation de l'Avenir ont décidé d'unir leurs moyens sur l'oncologie génétique. Alors que les outils techniques ont beaucoup progressé, que les possibilités ont été multipliées, ce besoin d'information et d'accompagnement est de plus en plus prégnant. C'est précisément sur les territoires nouveaux que le dialogue et la confiance sont nécessaires, avec des outils pratiques auxquels les adhérents puissent avoir accès. Sur les données de santé, la transparence et l'information doivent être complètes vis-à-vis des adhérents, sur l'éventuelle transmission de leurs données à des tiers, la manière dont elles sont traitées et l'usage qui en est fait. Il faut évidemment protéger les données, mais sortons du débat théorique, regardons de quelle manière cette protection est aujourd'hui contournée pour essayer d'apporter des réponses pratiques. Interdire aux banques l'accès à des données personnelles sensibles ne sert pas à grand-chose si elles peuvent conditionner l'octroi d'un prêt à la fourniture de ces mêmes données par le demandeur du prêt ! Les données sont toujours accessibles d'une manière ou d'une autre ; ce contre quoi il faut prémunir les citoyens, c'est une utilisation qui puisse leur interdire d'accéder à l'emprunt ou à l'assurance.

Sommes-nous collectivement prêts aux changements rendus nécessaires par le progrès ? Comment soutenir et accélérer ces évolutions ?

Les changements actuels et ceux à venir n'ont jamais été aussi rapides. Mais finalement, le progrès médical phénoménal observé au cours des cinquante dernières années s'est accompagné d'une grande inertie dans l'organisation. L'enjeu principal n'est pas de faire des projections à périmètre d'organisation constant, mais d'essayer d'imaginer ce que devra être la prise en charge demain. Nous allons devoir penser de façon complètement différente, avec l'arrivée de nouveaux métiers et des prises en charge recentrées sur les questions essentielles que sont notamment les restes à charge pour des familles confrontées à des maladies génétiques ou au handicap, par exemple, entraînant de nombreuses dépenses qui ne sont pas couvertes par l'Assurance maladie. Demain, les progrès technologiques renforceront la part du biomédical, mais en parallèle de ces examens et de ces tests, en particulier les autotests, il faudra de l'accompagnement, une analyse personnalisée de ces données, avec l'accès à des professionnels réalisant des examens cliniques et de l'écoute pour faire la part entre signes bénins et réelles alertes de santé publique. Il faudra être attentifs à proposer aux patients l'information et les recours les mieux adaptés. Pour le suivi des greffes de rein, des équipes ont mis en place des interventions d'infirmiers spécialisés qui sont les interlocuteurs des patients en postopératoire. Résultat, les hospitalisations après la greffe ont diminué de 30 %. C'est ce qu'il va falloir développer dans tous les secteurs de la santé. Cette révolution, ce changement profond de culture, ce sont les jeunes générations de soignants qui les réaliseront et qui inventeront les solutions de demain. ■

Un pays

Au Canada, un ambitieux projet de recherche a été lancé en vue de développer un cadre de référence pouvant guider la mise en œuvre d'un modèle de dépistage dans deux provinces pilotes. Retour d'expérience avec les chercheurs et praticiens à l'origine de ce projet.

PERSPECTIVE I&I

HORTENSE GALLOIS, MA'N ZAWATI, BARTHA M. KNOPPERS, HERMANN NABI, JACQUES SIMARD, MICHEL DORVAL, YANN JOLY

Depuis 2013, le projet PERSPECTIVE I&I *(Integration & Implementation)* * développe un modèle de dépistage du cancer du sein basé sur l'estimation personnalisée du risque [1]. L'un des principaux volets de ce projet s'attache à développer un cadre de référence pour guider la mise en œuvre de ce modèle au Québec et en Ontario, avec l'objectif de proposer cette approche à 8 000 femmes. Ces femmes (et leur médecin traitant pour le Québec) recevront leur catégorie de risque, déterminée grâce à l'algorithme de calcul BOADICEA **, ainsi qu'un plan d'action de dépistage associé à leur catégorie. Ce projet vise à améliorer la prévention et la détection du cancer du sein à un stade précoce, tout en diminuant le nombre de faux positifs et le surdiagnostic, répondant aux principales limites des programmes actuels de dépistage utilisant l'âge comme critère d'éligibilité [2].

Base de données et protection de l'information

Dans le cadre de PERSPECTIVE I&I, le risque de développer un cancer du sein est estimé à l'aide de l'outil Web CanRisk [5], qui intègre la cinquième version du modèle BOADICEA. Ce modèle de prédiction du risque a été développé et est hébergé à l'université de Cambridge, au Royaume-Uni [6]. Le score de risque polygénique est évalué pour chaque participante après un test génétique effectué dans un laboratoire clinique du University Health Network à Toronto. À noter que les mutations rares dans les gènes de prédisposition au cancer du sein, qui peuvent individuellement augmenter de façon importante le risque de cancer, ne sont pas incluses dans ce test génétique. Les informations génétiques générées sont combinées avec des facteurs de risque reconnus de cancer du sein, incluant notamment la densité mammaire, les antécédents familiaux de certains cancers, l'indice de masse corporelle, l'histoire reproductive et des habitudes de vie [6].

Afin d'assurer la confidentialité, seules les données désidentifiées (données collectées par questionnaire, densité mammaire, etc.) des participantes sont transmises à l'université de Cambridge. Elles sont supprimées de leurs serveurs une fois le calcul du risque effectué. Les renseignements personnels sont conservés séparément et leur accès est limité à un nombre restreint de chercheurs du projet. Le résultat du calcul du risque est retourné à l'équipe de chercheurs concernée et inscrit automatiquement au dossier de recherche de la participante. Les estimations du risque de développer le cancer du sein au cours des 10 prochaines années permettent de stratifier les participantes en trois catégories en fonction de leur âge. Les seuils propres à chaque âge sont basés sur le risque de développer un cancer avant 80 ans à partir de l'âge de 30 ans : près de celui de la population générale (< 15 %), risque intermédiaire (≥ 15 – < 25 %) et risque élevé (≥ 25 %).

Chaque femme et le médecin chargé de son suivi ont accès à la catégorie de risque, et non au résultat précis de l'estimation du risque de développer la maladie. Les catégories de risque élevé sont divulguées par une infirmière au Québec et par une conseillère en génétique en Ontario. Le but étant d'adapter le suivi des participantes à leur catégorie de risque, un plan d'action correspondant à chaque catégorie de risque est proposé à la participante afin de l'aider à prendre des décisions éclairées concernant son futur dépistage. Au Québec, une copie de la catégorie de risque et de son plan d'action est transmise aussi au médecin traitant ou à son infirmière praticienne spécialisée.

* Le projet PERSPECTIVE I&I est financé par le Gouvernement du Canada par le biais de Génome Canada et des Instituts de Recherche en Santé du Canada, le ministère de l'Économie et de l'Innovation du Québec par le biais de Génome Québec, la Fondation du Cancer du Sein du Québec et la Fondation du CHU de Québec.

** *Breast and Ovarian Analysis of Disease Incidence and Carrier Estimation Algorithm développé par le Centre for Cancer Genetic Epidemiology* de l'université de Cambridge.

Ainsi, pour les femmes appartenant à la catégorie de risque élevé, cela pourrait inclure des mammographies plus fréquentes ou débutant avant 50 ans, ou encore l'accès à l'imagerie par résonance magnétique.

Bien que les renseignements sur la catégorie de risque des participantes ne constituent pas un diagnostic, ce sont des informations personnelles de santé qui doivent être protégées comme telles. La responsabilité de la protection des renseignements de santé appartient au professionnel de santé et/ou aux établissements de santé, ainsi qu'aux chercheurs impliqués dans le projet [7]. Les données collectées dans le cadre du projet au Québec sont conservées dans une banque spécifique via une plateforme informatique sécurisée à l'université Laval sous l'égide de PULSAR [8]. Les données du volet ontarien sont conservées dans un serveur sécurisé de l'agence gouvernementale Cancer Care Ontario.

À terme, inscrire la catégorie de risque au dossier électronique de la participante pourrait faciliter son suivi, qui est actuellement laissé à la discrétion du médecin de famille, et dépend de la communication des informations pertinentes entre les différents soignants.

Discrimination génétique

L'approche de dépistage du cancer du sein basée sur le risque est favorablement perçue par la majorité des femmes canadiennes ayant participé à une récente enquête. Plus de 85 % d'entre elles se déclarent favorables à des mammographies plus fréquentes si leur catégorie est à haut risque, ce qui concorde avec les résultats d'autres études internationales [9]. Certains facteurs peuvent cependant expliquer la réticence de certaines femmes à rejoindre un programme de dépistage basé sur l'estimation du risque issue d'informations génétiques et de santé, notamment l'impact potentiel que la catégorie de risque pourrait avoir sur leur assurabilité ou leur employabilité [10].

Au Canada, les assureurs requièrent couramment le droit d'accès au dossier médical pour vérifier les informations de santé pertinentes pour l'évaluation du risque à couvrir. Les résultats d'un test génétique peuvent y figurer, dont la présence d'une mutation associée à un risque élevé de cancer du sein. Jusqu'en 2017, l'assureur pouvait utiliser cette information pour conditionner ses services à des tarifs élevés, voire refuser de couvrir la personne. Cette pratique est un exemple de discrimination génétique (DG), un phénomène connu mais encore peu documenté [11].

La loi fédérale canadienne sur la non-discrimination génétique (LNDG) sanctionne désormais pénalement le fait d'obliger quiconque à se soumettre à des tests génétiques ou à en révéler les résultats dans la formation d'un contrat (d'assurance, de travail ou autres) [12]. Cette loi, dont la constitutionnalité a été contestée par le gouvernement du Québec, a finalement été validée par un arrêt controversé de la Cour suprême du Canada à l'été 2020 [13]. Octroyant une certaine protection contre la discrimination génétique, la loi a cependant été rédigée sans tenir compte des récents développements scientifiques en génomique ni du manque de données fiables sur l'incidence et l'impact de la DG [14]. Une réponse optimale aurait dû passer par une étude plus poussée de la DG et de l'efficacité des modèles normatifs antidiscrimination génétique existant à travers le monde [14].

La LNDG crée par ailleurs une disparité dans la protection des informations prédictives de santé, issues de tests génétiques ou autres, susceptibles de générer de la discrimination. En pratique, une femme ayant connaissance de son statut de porteuse d'une mutation dans les gènes *BRCA1* ou *BRCA2* n'est plus contrainte de révéler cette information à son assureur. D'autres informations prédictives sur sa santé inscrites à son dossier peuvent cependant continuer d'influer son assurabilité. Dans le cadre de PERSPECTIVE I&I, la catégorie de risque peut être inscrite au dossier médical de la femme.

Cette information n'est pas à proprement parler de nature génétique, même si des informations génétiques sont utilisées pour son calcul. Bien que son interprétation puisse évoluer, la protection conférée par la LNDG ne semble donc pas pouvoir s'appliquer à la catégorie de risque estimée à l'aide de CanRisk. La LNDG crée ainsi une inégalité entre les femmes ayant reçu leur catégorie de risque dans le cadre du projet (contraintes de révéler) par rapport à celles ayant connaissance, par l'entremise d'un test génétique, d'une mutation sur *BRCA1* ou *BRCA2* par exemple, protégées par la LNDG. Les femmes participant à PERSPECTIVE I&I sont clairement informées, avant de consentir au projet, des répercussions possibles sur leur assurabilité que pourrait avoir leur participation.

Les inégalités créées par la LNDG sont à considérer dans un contexte d'intégration du modèle de dépistage du cancer du sein proposé par PERSPECTIVE I&I au programme public de dépistage, certaines femmes pouvant être découragées d'y participer et ainsi perdre les bénéfices potentiels en santé associés.

Conseil génétique

Au-delà des inquiétudes concernant l'utilisation de la catégorie de risque par des tiers, le modèle proposé par PERSPECTIVE I&I soulève des défis relatifs à la complexité des informations qu'il génère pour les patients et aux inégalités sociodémographiques dans l'accès aux services de santé [15]. L'intégration d'un conseiller génétique dans le suivi des participantes est une réponse intéressante, qui a été adoptée par l'équipe ontarienne. L'équipe du Québec a fait le choix d'intégrer une infirmière pour accompagner la divulgation des cas de catégorie de risque élevé, l'accès aux services de conseil génétique dans un système de santé publique étant difficile en pratique [4]. Au besoin, les participantes peuvent être référées à un conseiller en génétique de la Fondation du cancer du sein du Québec.

Les conseillers en génétique offrent aux personnes et à leurs proches des informations sur les implications médicales, psychologiques et familiales des contributions génétiques aux maladies. Ils fournissent des conseils pour les aider à prendre des décisions médicales et personnelles éclairées [16]. Dans PERSPECTIVE I&I, le conseil génétique peut aider à divulguer les risques potentiels, comme l'impact sur l'assurabilité. Compte tenu de la complexité de l'information en matière de génomique et d'oncogénétique, les patients ayant un faible niveau de littératie en santé peuvent ne pas être en mesure de bénéficier pleinement des applications cliniques liées aux progrès en génomique [15]. Les conseillers en génétique sont une ressource clé pour communiquer les informations pertinentes et les rendre accessibles aux participantes [15]. Malgré son importance croissante, le conseil génétique reste largement non réglementé au Canada. Seule la province du Manitoba lui a accordé une reconnaissance légale, par la délégation de l'acte de communiquer un diagnostic relatif à une maladie, sous certaines conditions [17].

L'absence de réglementation pose des défis juridiques [18], notamment l'incapacité de protéger le titre des conseillers génétiques [19]. Des organisations telles que le Global Alliance for Genomics and Health (GA4GH) proposent des outils pour faciliter le consentement et le conseil, notamment en créant des « clauses de consentement familial » [20]. De tels outils permettent également d'assurer la cohérence des pratiques et favorisent un environnement propice au consensus. Dans le cadre du projet, il a été suggéré de favoriser les plateformes numériques et la télésanté afin de répondre au problème d'accès à ces services [4].

Conclusion

Le projet PERSPECTIVE I&I est une initiative majeure. Malgré ses avantages, il est primordial de bien en considérer les enjeux sociaux, éthiques et juridiques. Un important travail éthique doit être mené publiquement, parallèlement à l'avancée scientifique, pour une intégration réussie dans le système de santé de cette nouvelle approche personnalisée, dans le cadre du programme de dépistage populationnel du cancer du sein.

Notes

(1) Gagnon, J., Lévesque, E. ; Clinical Advisory Committee on Breast Cancer Screening and Prevention, Borduas, F., Chiquette, J., Diorio, C., Duchesne, N., Dumais, M., Eloy, L., Foulkes, W., Gervais, N., Lalonde, L., L'Espérance, B., Meterissian, S., Provencher, L., Richard, J., Savard, C., Trop, I., Wong, N., Knoppers, B. M., Simard, J. Recommendations on Breast Cancer Screening and Prevention in the Context of Implementing Risk Stratification : Impending Changes to Current Policies. *Current Oncology*, 2016 ; 23(6), e615.

(2) Pashayan, N., Antoniou, A. C., Ivanus, U., Esserman, L. J., Easton, D. F., French, D., Sroczynski, G., Hall, P., Cuzick, J. D., Evans, G., Simard, J., Garcia-Closas M., Schmutzler, R., Wegwarth, O., Pharoah, P., Moorthie, S., De Montgolfier, S., Baron, C., Herceg, Z., Turnbull, C., Balleyguier, C., Rossi, P. G., Wesseling, J., Ritchie, D., Tischkowitz, M., Broeders, M., Reisel, D., Metspalu, A., Callender, T., de Koning, H., Devilee, P., Delaloge, S., Schmidt, M. K., Widschwendter, M. Personalized Early Detection and Prevention of Breast Cancer: ENVISION Consensus Statement. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 2020 ; 17:687-705. **https://doi.org/10.1038/s41571-020-0388-9.**

(3) Lévesque, E., & Knoppers, B. M. (2014). Management Strategies for Ethics in International Research. *Current Genetic Medicine Reports*, 2(4), 255-260 ; Lévesque, E., Knoppers, B. M., & Simard, J. Ethical Challenges and Innovations in the Dissemination of Genomic Data: The Experience of the PERSPECTIVE Project. *Advances in Genomics and Genetics*, 2015 ; 5, 283-292 ; Hagan, J., Lévesque, E., & Knoppers, B. M. Influence des facteurs organisationnels sur l'implantation d'une approche personnalisée de dépistage du cancer du sein. *Santé publique*, 2016 ; 28 (3), 353-361.

(4) Esquivel-Sada D., Lévesque E., Hagan J., Knoppers B. M., Simard J. Envisioning Implementation of a Personalized Approach in Breast Cancer Screening Programs : Stakeholder Perspectives. *Health Policy*, 2019 ; 15:39-54. **https://doi.org/10.12927/hcpol.2019.26072**.

(5) « Welcome to CanRisk », accessible à **https://canrisk.org**.

(6) Lee, A., Mavaddat, N., Wilcox, A. N., Cunningham, A. P., Carver, T., Hartley, S., Babb de Villiers, C., Izquierdo, A., Simard, J., Schmidt, M. K., Walter, F. M., Chatterjee, N., Garcia-Closas, M., Tischkowitz, M., Pharoah, P., Easton, D. F., Antoniou, A. C. BOADICEA : A Comprehensive Breast Cancer Risk Prediction Model Incorporating Genetic and Nongenetic Risk Factors. *Genetics in Medicine*, 2019 ; 21:1708-18. **https://doi.org/10.1038/s41436-018-0406-9.**

(7) Art. 17-22, loi sur les services de santé et les services sociaux, RLRQ c S-4.2, art. 17-22 ; loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels, RLRQ c A-2.1, art. 53.

(8) « Découvrez Pulsar », accessible à **https://pulsar.ca/decouvrez-pulsar?lang=fr**

(9) Mbuya Bienge, C., Pashayan, N., Brooks, J. D., Dorval, M., Chiquette, J., Eloy, L., *et al*. Women's Views on Multifactorial Breast Cancer Risk Assessment and Risk-Stratified Screening : A Population-Based Survey from Four Provinces in Canada. *Journal of Personalized Medicine*, 2021 ; 11:95. **https://doi.org/10.3390/jpm11020095**.

(10) Dalpé, G., Ngueng, Feze I., Salman, S., Joly, Y., Hagan, J., Lévesque, E., Dorval, M. Blouin-Bougie, J., Amara, N., Simard, J. Breast Cancer Risk Estimation and Personal Insurance : A Qualitative Study Presenting Perspectives from Canadian Patients and Decision Makers. *Front Genet*, 2017 ; 8. **https://doi.org/10.3389/fgene.2017.00128**.

(11) Joly, Y., Ngueng Feze, I., Simard, J. Genetic Discrimination and Life Insurance : A Systematic Review of the Evidence. *BMC Medicine*, 2013 ; 11:25. **https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-25**.

(12) Art 1 à 7, loi sur la non-discrimination génétique, L.C., ch. 3, 2017 [LNDG].

(13) Renvoi relatif à la loi sur la non-discrimination génétique, (2020) CSC 17 [renvoi LNDG-CSC].

(14) Joly, Y., Dalpé, G., Gallois, H., Knoppers, B. M., Turp, D. Erring in Law and in Fact : The Supreme Court of Canada's Reference re Genetic Non-Discrimination Act. *Can Bar Rev*, 2021 (in press).

(15) Lévesque, E., Hagan, J., Knoppers, B. M., Simard, J. Organizational Challenges to Equity in the Delivery of Services Within a New Personalized Risk-based Approach to Breast Cancer Screening. *New Genetics and Society*, 2019 ; 38(1), 38-59.

(16) Resta, R., Biesecker, B. B., Bennett, R. L., Blum, S., Hahn, S. E., Strecker, M. N., Williams, J. L. A New Definition of Genetic Counseling : National Society of Genetic Counselors' Task Force Report. *Journal of Genetic Counseling*, 2006 ; 15:77-83. **https://doi.org/10.1007/s10897-005-9014-3**.

(17) College of Physicians and Surgeons of Manitoba General Regulation, Man Reg 163/2018, s 5.15(5) [Manitoba General Regulation].

(18) Patrinos D. Genetic Counsellors, Legal Recognition, and the Road Less Travelled, 2020 ; 14:1 MJLH 109.

(19) Zawati, M. H. 8 : Éléments de la responsabilité civile du conseiller en génétique au Québec. In Savard, A. M., Bourassa Forcier, M. *Droit et politiques de la santé*. 2e éd. Québec : LexisNexis Canada ; 2018.

(20) Global Alliance for Genomics and Health, Familial Consent Clauses, accessible à : **https://www.ga4gh.org/wp-content/uploads/Familial-Consent-Clauses-6.pdf** ; Knoppers, B. M., Kekesi-Lafrance, K. The Genetic Family as Patient ? *Am J Bioeth*, 2020 ; 20:77-80. **https://doi.org/10.1080/15265161.2020.1754505**.

Bibliographie

Ethics, Medicine and Public Health **(2020)** 12, 100439

Réflexions éthiques sur le dépistage génétique préconceptionnel en population générale : le débat français et l'avis de la Société française de médecine prédictive et personnalisée

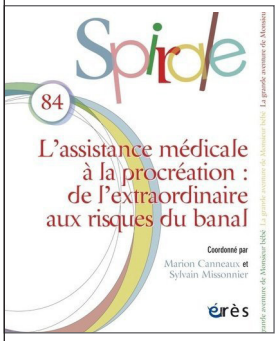
Ethical issues in expanding preconception genetic carrier screening: French debate and the opinion of the French Society of Predictive and Personalized Medicine, **P. Pujol, S. Fodil-Chérif, J. L. Mandel, B. Baertschi, D. Sanlaville, D. Zarca, A. Toledano, P. Bloch, D. Geneviève,** *Service de génétique médicale, université et CHU de Montpellier, CHU d'Arnaud-de-Villeneuve, Montpellier, France Inserm U 1258, IGBMC – CNRS UMR 7104, Department of Translational Medicine and Neurogenetic; Inserm Ethics Committee, Paris, France; University of Geneva, Suisse; Department of Genetics, GH Est-Hôpital Femme-Mère-Enfant, Lyon University Hospitals, CHU de Lyon HCL, France ; Inserm U 1028, CNRS UMR 5292, Lyon Neuroscience Research Centre, Claude-Bernard Lyon I University, Lyon, France; Institut français du sein, Paris, France ; Department of radiotherapy, Hartmann Radiotherapy Center, Rafael Institute, Levallois-Perret, France*

De l'identification des gènes BRCA1 et BRCA2 au développement des PARP inhibiteurs,

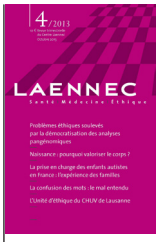
Pr Dominique Stoppa-Lyonnet Université de Paris ; service de génétique, Institut Curie ; unité INSERM U 830, Institut Curie.

Ce texte reprend une partie de la conférence prononcée le 27 novembre 2020 par **D. Stoppa-Lyonnet** lors du séminaire « PARP'Innovations : les avancées de la médecine de précision en oncologie » (organisée par MSD et AstraZeneca). L'article complet est à retrouver en ligne sur **www.oncogénétique.fr**

Catherine Dekeuwer, Simone Bateman, « Que dois-je transmettre à mes enfants ? » Gravité des maladies héréditaires et choix procréatifs, ***Éthique et Famille,*** 2011, p. 141-163.



Catherine Dekeuwer, « La place de l'intérêt de l'enfant dans le recours… au diagnostic prénatal et au diagnostic préimplantatoire », ***Spirale,*** 2017/4, n° 84, p. 101-112.



Damien Sanlaville, « Problèmes éthiques soulevés par la démocratisation des analyses pangénomiques. Exemple de l'Analyse chromosomique sur Puce ADN (ACPA) », ***Laennec,*** 2013/4 (t. 61), p. 7-18.

Élodie Giroux, « Facteurs de risque et causalité en épidémiologie », hyperarticle en ligne, ***Sciences de l'homme et de la société,*** ID : **10670/1.cvf9cn**

Mon petit gène, ma seconde chance, par **Lætitia Mendes** avec la collaboration de **Lise Couturier,** éd. Anne Carrière, 2014.

Glossaire

Annexectomie : ablation chirurgicale de l'ovaire et de la trompe de Fallope qui lui est associée.

Cancer du sein triple négatif : sans aucun marqueur connu à la surface des cellules cancéreuses, susceptible de répondre à une thérapie ciblée connue. Mais les patientes peuvent, en plus de la chimiothérapie, bénéficier de nouvelles options thérapeutiques comme l'immunothérapie et les inhibiteurs de PARP.

Histoire familiale proche sévère : surreprésentation dans une famille du nombre de cas de cancers et de décès associés, souvent à des âges jeunes par rapport à la population générale.

Mastectomie : ablation chirurgicale du sein.

Mutations somatiques : mutations génétiques apparues au cours de la vie dans certaines cellules de l'organisme. Elles ne sont pas transmises à la descendance.

Mutations constitutionnelles : mutations génétiques héritées et présentes dans toutes les cellules de l'organisme à la naissance. Elles peuvent être transmises à la descendance.

Objectif théranostique : contraction de « thérapie » et « diagnostic », cette nouvelle approche utilise l'imagerie pour cartographier les cellules cancéreuses dans le corps et les traiter de manière ciblée.

PARPi : inhibiteurs de la poly(ADP-ribose) polymérase dont l'efficacité a été démontrée sur des cancers d'origine héréditaire. Ces nouvelles thérapies sont proposées aux patients porteurs d'une mutation génétique les y rendant éligibles.

Variant de signification inconnue : mutation sur un gène dont les potentiels effets sont inconnus à ce jour.

Contacts

GENETICANCER
169, rue Lecourbe
75015 Paris
geneticancer.org

BRCA France
CHU de Montpellier
Oncogénétique clinique – Génétique médicale
371, avenue Doyen-Gaston-Giraud
34295 Montpellier Cedex 5
brcafrance.fr

HNPCC - Lynch
7, rue Jean-Cruppi
31100 Toulouse
+33 (0)1 45 56 98 26
contact@hnpcc-lynch.com
hnpcc-lynch.com

Institut Curie
26, rue d'Ulm
75248 Paris Cedex 05
+33 (0)1 56 24 55 00
ifi.curie.fr

Institut national du cancer
52, avenue André-Morizet
92513 Boulogne Billancourt Cedex
+33 (0)1 41 10 50 00
e-cancer.fr

Groupe génétique et cancer – Unicancer
101, rue de Tolbiac
75654 Paris Cedex 13
+ 33 (0)1 44 23 04 04
unicancer.fr

Fonds de soutien Avenir MASFIP
Site d'information dédié
oncogenetique.fr

Suivez-nous

/Fondationavenir
/masfip

/Fondation de l'Avenir

/fondation-de-l'avenir

Nous remercions l'ensemble des experts - chercheurs, praticiens et patients -
et des institutions qui ont contribué à la réalisation de cet ouvrage.

Édité par la MASFIP et la Fondation de l'Avenir pour la recherche médicale appliquée
dans le cadre du Fonds Avenir MASFIP
Directeurs de la publication : Dominique Combe et Marion Lelouvier
Comité éditorial : Thomas Barnay, Jean-Philippe Benoit, Yves-Jean Bignon, Henri Cohen, Benjamin Derbez,
Jean-Claude K. Dupont, Julie Henry, Dominique Letourneau, Pascal Maginot, Antoine de Pauw, Emmanuelle Rial-Sebbag,
Hélène Roux, Dominique Stoppa-Lyonnet et Marc Thillays
Conception et réalisation : Story Factory
Direction éditoriale : Neijma Lechevallier - **Direction artistique :** Muriel Gombert - **Secrétariat de rédaction :** Franck Antoni
Crédits photos : Getty Images/iStock - Freepik, Graphiqastock, Ibrandify, Katemangostar,
Macrovector, Pikisuperstar, Pch.vector, Vectorjuice/Freepik et Sarah Vervish
Vincent Bousserez, Fondation de l'Avenir, Uriel Chantraine/Institut Curie, Pedro Lombardi/Institut Curie, Nathanaël Mergui
©MASFIP et Fondation de l'Avenir pour la recherche médicale.
Tous droits réservés (septembre 2021). Dépôt légal à parution.

Postface

Cet ouvrage est né de la volonté commune de la Fondation de l'Avenir pour la recherche médicale appliquée et de la mutuelle MASFIP de s'engager pour relever les enjeux liés à la médecine prédictive. Cette discipline relativement récente étudie les 5 à 10 % de cancers d'origine génétique. Un risque héréditaire, pouvant se transmettre de génération en génération et éprouvant durement les familles concernées. Les avancées scientifiques et technologiques de ces dernières années permettent de commencer à cartographier ce risque au cœur du génome. Les deux acteurs mutualistes ont décidé de créer le Fonds de soutien Avenir MASFIP en 2014 pour apporter leur pierre à l'édifice : informer les familles, soutenir la recherche en oncogénétique, accélérer les avancées thérapeutiques et améliorer les pratiques médicales. Les nouvelles possibilités ouvertes par les avancées technologiques représentent un espoir mais soulèvent de nouvelles questions éthiques. Elles demandent à être encadrées, pour bénéficier au plus grand nombre. C'est dans ce cadre que des experts issus de plusieurs disciplines se sont réunis pendant trois ans pour échanger sur l'éthique en oncogénétique. Cet ouvrage, qui entend proposer un regard multidisciplinaire sur les enjeux actuels de la médecine prédictive, est le fruit de leurs travaux. Des experts partenaires et des associations ont été conviés à cette réflexion destinée à poser quelques jalons pour accompagner les familles et les praticiens dans leurs questionnements éthiques.

masfip UNIS & SOLIDAIRES GROUPE VYV

MASFIP
6, rue Bouchardon
75010 Paris
01 40 03 14 14
secretariat@masfip.fr
masfip.fr

FONDATION DE L'AVENIR
Accélérateur de progrès médical

Fondation de l'Avenir
10-14, rue Brancion
75015 Paris
01 40 43 23 80
riis@fondationdelavenir.org
fondationdelavenir.org

oncogenetique.fr

Fonds de soutien AVENIR MASFIP
Recherche et accompagnement en oncogénétique