



Enjeux sociétaux et de l'organisation des soins liés à la généralisation de l'accès aux tests génétiques en France : analyse des évolutions en cours et évaluation qualitative des pratiques auprès de médecins non-généticiciens

Laurent Pasquier

► To cite this version:

Laurent Pasquier. Enjeux sociétaux et de l'organisation des soins liés à la généralisation de l'accès aux tests génétiques en France : analyse des évolutions en cours et évaluation qualitative des pratiques auprès de médecins non-généticiciens. Médecine humaine et pathologie. Normandie Université, 2020. Français. NNT : 2020NORMC418 . tel-03260429

HAL Id: tel-03260429

<https://theses.hal.science/tel-03260429>

Submitted on 15 Jun 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THÈSE

Pour obtenir le diplôme de doctorat
Spécialité SCIENCES DE LA VIE ET DE LA SANTE
Préparée au sein de l'Université de Caen Normandie

Enjeux sociétaux et de l'organisation des soins liés à la généralisation de l'accès aux tests génétiques en France. Analyse des évolutions en cours et évaluation qualitative des pratiques auprès de médecins non-généticistes

Présentée et soutenue par
Laurent PASQUIER

Thèse soutenue publiquement le 14/12/2020
devant le jury composé de

M. PATRICK CALVAS	Professeur des universités PraticienHosp, CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE (CHU)	Rapporteur du jury
Mme SEVERINE MATHIEU	Professeur, École pratique des hautes études	Rapporteur du jury
Mme SANDRINE DE MONTGOLFIER	Maître de conférences, Université Paris-Est Créteil (UPEC)	Membre du jury
Mme KARINE LEFEUVRE	Professeur des universités, EHESP RENNES	Membre du jury
M. GUY MINGUET	Professeur des universités, Institut Mines Telecom	Membre du jury
M. GREGOIRE MOUTEL	Professeur praticien hospitalier, Université Caen Normandie	Directeur de thèse
Mme SYLVIE ODENT	Professeur des universités PraticienHosp, Université Rennes 1	Co-directeur de thèse

Thèse dirigée par GREGOIRE MOUTEL et SYLVIE ODENT, Unité de recherche interdisciplinaire pour la prévention et le traitement des cancers

Remerciements

Au Pr Grégoire MOUTEL, qui a accepté de diriger cette thèse, conduisant à des échanges pertinents, fructueux et amicaux ; qu'ils puissent se poursuivre pour contribuer à cette vision humaniste de la médecine que nous partageons ;

Au Pr Sylvie ODENT, qui m'a initié et formé à la génétique médicale non seulement en termes de savoir-faire mais également de savoir-être ; qui a largement œuvré au développement de la génétique à Rennes et dans la région Bretagne dans une dynamique d'équilibre entre l'accueil prioritaire des malades et leurs familles, le souci d'une équipe où tous les professionnels peuvent développer leurs projets et de collaborations multiples nationales et internationales ; et qui m'a poussé vers cette formation universitaire avec patience et bienveillance, en me faisant confiance sur des choix atypiques ;

Au Pr Guy MINGUET, grâce à qui j'ai découvert quelques richesses de la sociologie et qui m'a beaucoup aidé dans la gestion des *focus groups* et la réalisation de ce travail de thèse en mêlant souvent des discussions passionnantes autour du développement de la génétique et bien d'autres sujets reflétant une grande érudition facilement partagée ;

Au Pr Patrick CALVAS et au Pr Séverine MATHIEU qui ont accepté d'être les rapporteurs de mon travail de thèse. Je suis très reconnaissant pour le temps que vous avez consacré à mon rapport ;

Au Pr Karine LEFEUVRE et Mme Sandrine DE MONTGOLFIER, qui ont accepté de participer à ce jury de thèse. J'espère que ce travail résonnera avec certains de vos thèmes favoris respectivement autour de « la protection des personnes vulnérables » et « enjeux éthiques, sociaux et politiques du développement de la génétique médicale » auxquels je suis sensible ;

Aux Dr Philippe DENIZEAU, Dr Pascal JARNO, Mme Sylvie MOISDON-CHATAIGNER, Mme Ginette VOLF qui ont contribué par des nombreux échanges à la diversité et à la richesse de ce travail dont le caractère multidisciplinaire m'apparaît toujours un peu plus indispensable ;

Au Pr Guy LAUNOY, directeur du laboratoire de recherche ANTICIPE à Caen de m'avoir accepté au sein de son équipe et d'avoir ainsi contribué à faire aboutir mon projet ;

Au Pr Pascal BORRY, membre actif du centre d'éthique biomédicale et Droit de l'université catholique de Louvain (KU Leuven) en Belgique, pour son accueil pendant cette année de mobilité internationale (2020-2021) afin de découvrir d'autres façons de concevoir la génétique et de mettre en œuvre une fructueuse collaboration ;

A tous les collègues du service de génétique de Rennes et du centre de référence autour des Déficiences Intellectuelles de causes rares avec qui il est un plaisir de travailler et de développer des projets pour les patients et qui suivent vaillamment mon parcours erratique ;

A tous les collègues généticiens, de France et d'ailleurs, avec qui nous partageons une vision humaniste de la pratique et du développement de cette génétique médicale qui, je l'espère, restera au service des êtres humains et non l'inverse ;

A tous.tes les ami.es pour leurs attentions, et avec qui les débats et taquineries sont toujours bienvenus.es notamment lorsqu'ils.elles s'accompagnent d'un petit gorgeon ;

A toute ma famille et belle-famille à qui ma profession semble souvent un peu obscure ; elle est une source indispensable de beaux moments partagés ;

A mes parents qui ont su nous transmettre (mot clé en génétique), certes quelques gènes, mais surtout une affection et une bienveillance génératrices de solides fondations dans la vie ;

A mes filles Elise, Camille et Léonie que j'ai regardées (et que je regarde toujours) grandir et s'épanouir ; les discussions, leurs humours et esprits vifs, leurs projets d'avenir sont vivifiants et témoignent du fait que la transmission va bien dans les 2 sens ;

A Laurence, ma chère conjointe de vie, qui m'a toujours connu avec une carte d'étudiant et auprès de qui cette relation riche et sincère se renouvelle constamment.

Merci à tous et toutes, nous avons toujours besoin d'engagements, de solidarités et de renforcer nos liens réciproques de travail, réflexions, amitiés et affections !

« ...Aucun bonheur n'est possible dans l'ignorance, la certitude seule fait la vie calme. Quand on saura davantage, on acceptera certainement tout... Ne comprends-tu pas que vouloir tout guérir, tout régénérer, c'est une ambition fausse de notre égoïsme, une révolte contre la vie, que nous déclarons mauvaise, parce que nous la jugeons au point de vue de notre intérêt ? Je sens bien que ma sérénité est plus grande, que j'ai élargi, haussé mon cerveau, depuis que je suis respectueux de l'évolution. C'est ma passion de la vie qui triomphe, jusqu'à ne pas la chicaner sur son but, jusqu'à me confier totalement, à me perdre en elle, sans vouloir la refaire, selon ma conception du bien et du mal. »

Emile Zola – Le Docteur PASCAL, 1893

(Vingtième et dernier volume de la série *Les Rougon-Macquart*)

Table des matières

Remerciements	1
Table des matières	4
Préambule	5
Introduction	6
1) Enjeux médicaux	10
2) Enjeux sociologiques et éthiques	11
3) Enjeux juridiques	13
Généralisation des tests génétiques en population	17
Pratiques médicales génétiques par des professionnels non-génétiens.....	23
Objectifs de recherche	26
Objectifs	26
Méthodologie.....	27
Analyse de l'évolution des tests génétiques en population générale.....	27
Analyse qualitative des pratiques de génétiques réalisées par les médecins non généticiens	27
Résultats.....	33
Points clés de l'analyse de l'évolution des tests génétiques en population générale	33
Points clés de l'analyse de l'étude qualitative en <i>focus groups</i> des médecins non-génétiens.....	44
1) Une pratique segmentée car ancrée dans les particularismes de chacune des maladies.	46
2) Des situations problématiques sources de tensions du fait des limites de compétences	51
3) Un cadre réglementaire Français non adapté aux pratiques	63
4) Les stratégies pour faire face à ces tensions.....	69
Discussion.....	72
La réglementation française en matière de tests génétiques à faire évoluer.....	76
Un risque de prescription automatique qui questionne le respect de l'autonomie des patients.....	80
Modes de coopération à nouer entre spécialités médicales et génétiques	82
Conclusions et perspectives	86
Bibliographie	89
Annexes.....	95

Préambule

L'objet principal de ce travail concerne l'analyse de la séquence d'ADN d'un individu (notamment l'un ou la totalité de ses gènes) dans une finalité médicale et ses nombreux enjeux associés aux évolutions technologiques récentes. Bien que le terme consacré par la norme juridique française soit un « *examen des caractéristiques génétiques d'une personne* », pour des raisons pratiques dans ce travail, il sera assimilé à la notion de « *test génétique* » qui est la mention la plus souvent entendue dans les entretiens qui ont été menés auprès des médecins et lue dans la littérature médicale internationale (« *genetic tests* »).

La partie concernant l'analyse qualitative des pratiques médicales par les médecins non-génétiiciens a été subventionnée par l'Agence de la Biomédecine (AOR SHS, 2017) et par le Ministère de la Santé (DGOS, PREPS-17-0385, 2017) dans le cadre d'un projet de recherche biomédicale, nommé PREPS ORGAGENE, et dont le promoteur est le CHU de Rennes. Le comité d'éthique du CHU de Rennes a donné un avis favorable en date du 13 juin 2018. Cette recherche a été déclarée sous le numéro ClinicalTrials.gov #NCT03572322.

Le doctorant ne déclare aucun conflit d'intérêt.

Introduction

Depuis 1992, année de création de la sous-section universitaire du conseil national des universités (004 de la section 47 du CNU), puis 1995, année de création du diplôme d'études spécialisées (DES), la génétique médicale est devenue une spécialité médicale indépendante au même titre que la neurologie ou l'oncologie. Les spécificités de cette discipline ont été reconnues ainsi que la nécessité d'une formation particulière qui allie des stages auprès des généticiens cliniciens (pour mieux cerner la nécessité d'une expertise clinique, les attentes des personnes et leurs droits par exemple) et auprès des généticiens exerçant en laboratoires (ayant l'expertise technique biologique et bio-informatique pour trier, interpréter et valider les données issues du génome). Cette formation de 4 ans procure ainsi une vision globale de l'exercice de cette discipline médicale avec les contraintes matérielles et réglementaires, les incertitudes dans l'interprétation des résultats et leurs gestions vis-à-vis des patients, le développement rapide et les nombreux enjeux techniques, économiques, juridiques et éthiques liés à la réalisation d'un test génétique. L'exercice de la génétique médicale donne également l'opportunité de se confronter à des situations extrêmement variées puisque concernant tous les âges de la vie d'une personne (de la période prénatale jusqu'à la personne âgée) et toutes les spécialités médicales. Les généticiens sont ainsi positionnés au cœur de la régulation de l'accès aux tests génétiques, tant par leur formation académique et leurs expériences de terrain, que par les textes réglementaires qui leur confèrent des compétences en termes de prescriptions, d'informations adéquates et de retour de résultats pour les patients et leurs familles.

L'accroissement vertigineux du nombre de facteurs génétiques impliqués dans toutes les pathologies définissent actuellement une véritable médecine fondée sur la génomique (Wise et al. 2019). Du fait d'une véritable révolution des outils technologiques permettant une analyse (ou séquençage) rapide et massif de gènes et du génome entier (dénommée dans la littérature « panel de gènes », « exome » ou « génome ») pour la médecine d'aujourd'hui (Lappalainen et al. 2019) et celle d'hier, par exemple dans l'identification d'agents infectieux anciens lors d'épidémies passées (Spyrou et al. 2019), l'analyse des caractéristiques génétiques d'une personne est devenue un examen courant voire indispensable dans toutes

les disciplines médicales. Tout particulièrement développé dans les maladies rares, ce test génétique permet ainsi d'identifier la cause de la symptomatologie présente chez le patient (et ainsi mettre fin à l'errance diagnostique) (Sawyer et al. 2016), de préciser le pronostic, de proposer un traitement spécifique (Dugger, Platt, et Goldstein 2018) ou d'aménager la prise en charge. Ce diagnostic génétique est également un élément de reconnaissance sociale facilitant les démarches auprès des organismes de protection sociale (type Assurance Maladie pour une prise en charge en ALD ou Maison Départementale des Personnes Handicapées pour l'attribution d'aides spécifiques) et permet d'orienter le patient vers une association de malades adéquate contribuant à mettre fin à un isolement souvent rapporté par les familles (Garau 2016). La mise en lien avec d'autres personnes affectées par la même maladie est un élément majeur dans l'accompagnement proposé. Ce diagnostic autorise également la possibilité d'un conseil génétique fiable, c'est-à-dire de préciser le risque que d'autres personnes de la famille soient également concernées (notion de maladie héréditaire) et le risque de récurrence pour une autre grossesse (avec la proposition d'un diagnostic préimplantatoire ou prénatal précoce).

Soulignons que les données génétiques ont comme caractéristiques communes d'être cumulativement :

- **Identifiantes** (chaque personne possède un patrimoine génétique unique),
- **Permanentes** (de la conception au décès),
- Souvent **associées à un risque de santé** (plus ou moins solides en fonction du caractère monogénique, multigénique ou multifactoriel),
- **Transmissibles** (reçues de ses deux parents biologiques et pour moitié transmises à ses enfants).

Elles associent donc deux caractéristiques non retrouvées dans d'autres disciplines médicales à savoir une possibilité de diagnostic présymptomatique, c'est-à-dire de connaître le statut génétique d'une personne avant l'apparition de plaintes ou de signes cliniques et biologiques (potentiel prédictif), et un risque de transmission aux apparentés (potentiel héréditaire). L'association de ces deux caractéristiques contribuant à un risque discriminatoire évident, le législateur français a formellement restreint l'utilisation de ces tests génétiques, y

compris dans le champ médical, par un cortège de dispositions législatives et réglementaires¹. L'essor des tests génétiques en France, à la nette différence d'autres contextes plus « libéraux » dans d'autres pays, s'est toujours effectué sous un contrôle collectif important, se traduisant par un cadre réglementaire resserré, porté entre autres par des Lois dites de Bioéthiques qui donnent lieu à des évolutions régulières², à la suite de débats de société importants dont les derniers se sont déroulés en 2018³. Par exemple, parmi les évolutions notables depuis la loi de Bioéthique de 2011 et ses décrets d'application en 2013, le résultat du test génétique conduit ainsi la personne à se conformer à une obligation réglementaire de diffuser cette information à caractère familial aux apparentés potentiellement concernés⁴. La gestion globale du test génétique (de sa proposition jusqu'au retour des résultats et de la diffusion à la famille) devrait se fonder sur des recommandations de bonnes pratiques⁵ incluant l'ensemble des problématiques réglementaires et éthiques spécifiques à la génétique médicale. Ces recommandations sont formellement enseignées pendant la formation des jeunes médecins généticiens et devraient être systématiquement mises en œuvre à chaque fois qu'un test génétique est pratiqué. La génétique a fait ainsi passer la médecine d'une démarche individuelle à une démarche collective. L'accès au test génétique en France s'ancre dans une doctrine des politiques de santé, donc contenue par la loi, qui s'impose à la médecine à travers la puissance publique. Il s'agit là d'un exemple illustrant que la génétique n'est donc pas seulement une pratique médicale, mais aussi une pratique sociale.

Le développement d'une médecine génomique a été récemment acté et soutenu par une action volontariste du gouvernement en lançant le Plan France Médecine Génomique (PFMG) 2025⁶. Ce soutien officiel a pour ambition de provoquer une révolution dans le domaine du soin et de la prévention puisque la génétique a été placée au cœur de l'innovation en matière de diagnostic, de pronostic, de traitements personnalisés et d'administration du

¹ En premier lieu le Code civil qui affirme dans son article 16-10 « *Nul peut être discriminé en fonction de ses caractéristiques génétiques* »

² Loi n°2011-814 du 7 juillet 2011 relative à la Bioéthique et révision en cours en 2^{ème} lecture à l'assemblée nationale : cf. le site <http://www.assemblee-nationale.fr/dyn/lettre-d-actualite/wip-projet-de-loi-bioethique-2e-lecture>, consulté le 25.07.2020.

³ <https://etatsgenerauxdelabioethique.fr/>

⁴ Décret no 2013-527 du 20 juin 2013 relatif aux conditions de mise en œuvre de l'information de la parentèle dans le cadre d'un examen des caractéristiques génétiques à finalité médicale

⁵ Arrêté du 27 mai 2013 définissant les règles de bonnes pratiques applicables à l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales

⁶ Plan France Médecine Génomique 2025 – rapport remis au 1er ministre le 22 juin 2016

médicament. Ce plan ambitionne également de développer une filière médicale et industrielle nationale et exporter à l'étranger ce savoir-faire. Ainsi, ce plan ministériel encourage le développement massif des tests génétiques en France.

Ces tests génétiques, maintenant accessibles et prenant une place croissante dans toutes les disciplines médicales (neurologie, oncologie, cardiologie notamment), peuvent être prescrits par tout médecin, même non formé en génétique, pourvu qu'il donne à son patient l'ensemble des informations requises selon les recommandations de bonnes pratiques précédemment citées.

L'essor de cette technologie avec la démultiplication des tests génétiques sur propositions et recommandations médicales participe à la promotion d'une politique de santé à la fois prédictive et personnalisée, fondée sur l'identification de biomarqueurs et l'investigation du génome. Lorsque la prescription d'une recherche génétique s'invite d'un côté dans le dialogue singulier qui s'est noué entre un praticien et un patient ou une famille et d'un autre côté dans la trajectoire au long cours de la santé d'une personne, elle traverse de part en part les notions de maladie, de patient, de clinique. Ce sont là les perceptions du vivant qui sont affectées. Et ce faisant, un vaste domaine de représentations de l'existence des êtres se voit touché, ainsi : le temps d'avant la naissance ; les définitions de la normalité, de la maladie ; le risque d'entrée en maladie ; la construction de l'identité parentale, comme celle du patient ; la tentation d'une rationalisation de la procréation et de la reproduction ou encore la recomposition des liens familiaux.

Comment ces représentations, ces nouvelles demandes et les besoins liées aux tests génétiques sont-elles prises en compte ou gérées par les médecins qui les prescrivent et par la puissance publique qui en structurent l'usage ? De par le développement massif des tests génétiques et leur facilité d'accès dans le domaine médical et hors du domaine médical, quelles sont les conséquences potentielles ou réelles à l'échelle collective ou individuelle de leurs diffusions à l'échelle d'une population générale ?

Afin d'apporter un nouvel éclairage sur les enjeux médicaux et sociétaux actuellement à l'œuvre autour du développement massif de ces tests génétiques, nous proposons une approche en confrontant plusieurs disciplines issues des sciences médicales et sciences

humaines et sociales. Comme cela a été décrit (Carvallo et al. 2019), l'apport des sciences humaines et sociales contribue à « *faire apparaître des enjeux éthiques ou des points de vigilance éthique au cœur des activités les plus techniques* ».

Par la constitution d'un groupe de travail multidisciplinaire (professionnels issus de la génétique médicale, l'éthique, la santé publique, le droit et la sociologie et représentants d'association de patients), nous avons pu observer et synthétiser les enjeux suivants (parmi d'autres enjeux économiques ou psychologiques qui ne seront pas abordés ici) :

1) Enjeux médicaux

Le développement massif des tests génétiques est-il toujours utile dans le diagnostic ou la prise en charge d'un patient ? Existe-t-il des spécificités selon les disciplines médicales, l'âge du patient ou la gravité de sa pathologie ? Ainsi, il existe parfois une problématique de définition de la maladie. Par exemple, devient-on malade lors des premières manifestations cliniques (douleurs, fièvre, asthénie...) ou lorsque les biomarqueurs sanguins sont anormaux (dosage hormonal ou marqueur tumoral) ou encore au moment du résultat anormal du test génétique plaçant la personne à risque d'une maladie non encore symptomatique ?

Le décalage entre les possibilités techniques d'étude du génome humain et les interprétations médicales qui peuvent en être faites pourrait générer un nouveau statut de la personne, entre malade et bien portant. En effet, l'essor des nouvelles technologies d'analyse du génome entier (puce à ADN, exome ou génome) conduit à la mise en évidence de variants génétiques dont la signification n'est pas connue, c'est-à-dire qu'il n'est pas possible de faire un lien direct entre la variation génétique et les symptômes observés (notion de corrélation génotype-phénotype). Ces techniques progressent plus rapidement que les connaissances médico-scientifiques. Ainsi, l'interprétation des résultats et la transmission de l'information au patient sont complexes.

Il arrive parfois que des données non encore stabilisées définissent un nouveau statut de la personne. Par exemple dans le cadre du dépistage néonatal de la mucoviscidose, les catégories cliniques, diagnostiques, statutaires fabriquées sont multiples : « malade de forme typique » ou « modérée », « porteur sain suspect », ou encore « bien portant » suspecté de devenir « malade » sont pris en charge au sein des Centres de Ressources et de Compétence de la Mucoviscidose (CRCM). Seuls les individus sans ou avec une seule mutation repérée, un

test de la sueur négatif, sans recherche génotypique extensive, seront désignés médicalement comme « indemnes ». Certains enfants n'ayant pas les critères requis de la maladie mais montrant des signes biologiques atypiques ont évolué vers une figure nouvelle, génératrice d'anxiété pour les parents⁷.

Cette problématique de la définition de la maladie avait été soulevée précédemment par la réalisation d'un test génétique dans un cadre prédictif où le patient peut se savoir porteur d'une anomalie, préalablement identifiée dans la famille, sans en présenter les symptômes.

2) Enjeux sociologiques et éthiques

De nouvelles représentations et de nouveaux comportements médicaux émergent liés, en grande partie, aux nouvelles possibilités techniques d'étude du génome. Ces techniques mises récemment à la disposition des médecins peuvent contribuer à la prise en charge de tout patient mais n'ont probablement pas été accompagnées des formations adéquates permettant une prescription adaptée. De même, la vulgarisation de la matière génétique auprès du grand public et l'attente disproportionnée qui en résulte par rapport aux services réellement rendus sont de nature à inciter les patients à demander ou à accepter la prescription d'un test génétique.

Ainsi, les enjeux suivants ont été mis en évidence :

- une nouvelle temporalité dans la prescription d'un test génétique toujours de plus en plus précoce dans l'histoire de la maladie d'une personne,
- une évolution des liens qui unissent la famille,
- une première typologie des représentations et pratiques médicales associées à cette offre d'examens.

D'un point de vue médicale, l'enjeu est souvent de faire un diagnostic rapide pour une prise en charge précoce car les propositions thérapeutiques permettent parfois un traitement circonscrit ou une adaptation de la prise en charge pour anticiper les impacts connus et donc une diminution des conséquences médicales. Il existe donc une évolution indéniable vers des

⁷ Il convient de préciser que la jurisprudence reconnaît le préjudice d'anxiété dans le cadre des dispositifs Amiante [Cass. Chambre sociale 11 mai 2010 et 25 septembre 2013]. Il est nécessaire de s'interroger sur une éventuelle extension d'un tel préjudice qui interroge les pratiques scientifiques et les représentations sociales.

tests biologiques (dont les tests génétiques) systématiques, avec par exemple un élargissement du dépistage néonatal. A titre d'exemple, il a été réalisé au Pays de Galles un dépistage précoce d'une maladie musculaire relativement fréquente (1 garçon sur 3500), grave et évolutive, la dystrophie musculaire de Duchenne, par un dosage biochimique des enzymes musculaires entre 1990 et 2011 (Moat et al. 2013). Alors qu'il n'existait pas de traitement curatif, les justifications de ce dépistage étaient une réduction du délai diagnostique (habituellement autour de 4-5 ans), une meilleure connaissance des risques de récurrence pour d'autres grossesses du couple et ainsi de leur offrir des choix reproductifs ainsi qu'une planification adéquate des soins de l'enfant. Au-delà des questions éthiques (utilité médicale validée ? Faux-positifs ? Retentissement sur l'enfant et sa famille ?), on retient un glissement vers l'amont de l'histoire de la personne (néonatal puis prénatal puis préconceptionnel) dans une nouvelle conception du temps.

Une double lecture peut être effectuée sur ce point précis d'un cycle du temps hissé toujours plus en amont de l'humain. D'un côté, ces situations complexes sont constitutives d'interrogations et d'ambiguïtés en face de maladies improbables et de figures de sujets aux statuts épars (Vailly 2011). D'un autre côté, l'accélération du temps qu'implique l'enjeu de la précocité du dépistage bouleverse le rôle du médecin et la relation soignant-soigné. En se déplaçant de l'intervention primaire auprès d'individus malades à la prévention auprès de populations présymptomatiques, la relation se voit pour ainsi dire renversée ; le médecin devançant l'expression de la maladie ou de l'individu bien-portant suspect, en prenant pour référence le statut génétique du patient (Langeard et Minguet 2016).

Il est également noté une évolution des liens qui unissent les familles : le premier test génétique chez une personne dite « cas index » va naturellement diffuser vers la famille ; mais il existe aussi des informations qui vont faire le chemin inverse et retourner au cas index. La meilleure connaissance de la structure familiale et de son histoire, les investigations de la famille nourrissent des connaissances pour le diagnostic et le pronostic en rapport avec l'anomalie génétique initialement identifiée. La stratégie thérapeutique peut s'en trouver modifiée. Les relations intergénérationnelles prennent, dans ce contexte aussi (comme dans celui du soutien financier), une nouvelle importance. La réciprocité caractérise ainsi ces relations.

Enfin soulignons l'importance aujourd'hui de prendre en compte les attentes des patients, afin d'élaborer un processus de co-construction et de codécision dans les pratiques médicales. Concernant la génétique, les attentes sont fortes tant les conséquences individuelles et familiales sont importantes. Les patients et les associations qui les représentent souhaitent de plus en plus être associés aux choix qui président à l'accès aux tests génétiques, à l'information qui l'accompagne, aux conséquences stigmatisantes des résultats et aux impacts sur la vie familiale, affective ou professionnelle (Coulter et al. 2014).

L'habitude de décisions unilatérales a été abandonnée au profit de nouvelles règles et procédures de codécision avec les patients, issues de rapprochements et de partenariats avec les associations de patients. Dès lors, la pratique médicale est devenue un domaine où la participation du patient aux choix qui le concernent est reconnue comme un droit (quand cela n'est pas rendu impossible par un état de grande vulnérabilité et de perte d'autonomie psychique liée à la maladie). Ce devoir d'information vis-à-vis du patient a été acté dans la législation française⁸. C'est pourquoi il sera essentiel d'investiguer, sous un angle qualitatif, cette participation des patients et d'évaluer la réalité de cette autonomie affirmée de façon réglementaire.

3) Enjeux juridiques

Comme tout acte médical, un test génétique ne peut être réalisé que si trois conditions sont cumulativement réunies : tout d'abord, une nécessité médicale (pour le patient et, dans des cas limités, pour autrui), ensuite un consentement éclairé par une information dite « *claire loyale et appropriée* » préalable et tout au long de la prise en charge du patient ; enfin, une raison proportionnée (il doit exister une juste proportion entre la gravité de l'état de santé du patient, les risques encourus par le traitement et les bienfaits escomptés). La pratique de la génétique médicale se distingue des autres spécialités par deux éléments principaux : d'une part, la possibilité de réaliser un diagnostic de quasi-certitude avant que la personne ne présente des symptômes (diagnostic présymptomatique postnatal) – d'autre part, le risque héréditaire nécessitant la diffusion d'une information au-delà de la seule personne, sujet de

⁸ Haute Autorité de santé (HAS), Délivrance de l'information à la personne sur son état de santé. Principes généraux, Mai 2012, https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-06/recommandations_-_delivrance_de_linformation_a_la_personne_sur_son_etat_de_sante.pdf

l'examen. Compte tenu de ce statut très particulier, le législateur a souhaité renforcer les conditions de réalisation de cet acte médical depuis 1994. La nouvelle loi n°2011-814 du 7 juillet 2011 relative à la Bioéthique a ainsi modifié la réglementation relative aux examens caractéristiques génétiques d'une personne notamment en ce qui concerne la diffusion de l'information à la parentèle. Le décret n° 2013-527 du 20 juin 2013 a rendu son application effective.

Le test génétique est donc saisi par le droit positif. De nouvelles responsabilités et de nouveaux enjeux concernant les médecins et les patients apparaissent ainsi. Des interrogations générales et spécifiques en résultent :

-Concernant les médecins : il devient nécessaire que les médecins comprennent dans une acception unique et unifiée les nouvelles notions auxquelles le décret se réfère, tels que « affection grave » ; « degré de parenté devant bénéficier de l'information » ou encore « parentèle » ? Il s'agit également pour le corps médical de déterminer quelle est la personne accompagnante pertinente appelée à donner son consentement pour un proche dans l'incapacité de consentir (est-ce le conjoint, personne la plus sollicitée dans d'autres disciplines médicales mais non directement concernée par les résultats du test génétique ou est-ce la famille biologique notamment les enfants ou la fratrie ?). D'une manière générale, dans le cadre de ce recours au test génétique, au-delà de l'individu, la qualification juridique de la famille et de la parentèle est ainsi en jeu. Spécifiquement, comment les médecins prescripteurs s'emparent-ils de ces textes réglementaires qui risquent de couvrir un champ de situations extrêmement diverses en pratique ? Du fait de la complexité des éléments juridiques, les recommandations en matière de pratiques professionnelles nouvelles posent ainsi la question du temps d'appropriation par l'ensemble de la communauté médicale alors que la réglementation est déjà effective. Compte tenu des enjeux juridiques de responsabilité, il est nécessaire là aussi de mesurer l'écart entre les exigences légales et les pratiques professionnelles.

-Concernant les patients et les proches, cette nouvelle réglementation interroge le statut juridique du patient qui se caractérise par une nouvelle réciprocité, devenant tout à la fois créancier et débiteur d'obligations. D'une manière générale, cette double qualité interroge la situation juridique du patient. Spécifiquement, la qualité de créancier et de débiteur renvoie à de nouvelles interrogations.

Le test génétique révèle et met en œuvre deux droits fondamentaux du patient-créancier : le droit à l'information du patient (comprenant le droit d'être informé et le droit d'accès à l'information par le dossier notamment) ainsi que son droit de consentir ou de refuser de consentir, lorsqu'il en est capable au sens juridique du terme. Pourtant, même s'il s'agit d'un adulte en possession de ses moyens, la découverte fortuite d'une anomalie génétique peut le rendre incapable de fait, à plus ou moins long terme, de comprendre son état de santé, et cela en raison d'un déficit d'informations que le médecin aurait pu ou dû lui transmettre (selon son souhait de connaître ou non l'ensemble des informations médicales lors d'un examen complet du patrimoine génétique). La responsabilité du corps médical de délivrer une information adéquate est indéniable dans cette hypothèse. L'ensemble du corps médical doit mesurer ce risque et connaître la procédure juridique à suivre. Afin de déterminer les points fondamentaux de cette procédure, il est, là aussi, nécessaire de connaître l'écart entre les textes, leurs compréhensions et les pratiques professionnelles. Par ailleurs, lorsque le patient subit déjà une altération de ses facultés au point d'être soumis à une mesure de protection (curatelle ou tutelle), le médecin prescripteur doit savoir comment articuler les informations à transmettre et la mise en œuvre de la protection.

En outre, les nouveaux textes questionnent différemment le statut juridique du patient. En effet, le droit positif conduit à considérer aussi le patient comme débiteur d'obligations. Pour le patient-débiteur, il convient ainsi de mesurer comment cette obligation de diffusion de l'information s'opère. En effet, le législateur, en renforçant le droit d'un tiers à être tenu informé d'une prédisposition génétique dont il pourrait bénéficier en termes de traitement ou de prévention, y compris de conseil génétique, a fait le choix de rendre le patient responsable de cette communication à sa parentèle ou à autoriser le médecin à la faire à sa place⁹. Il est ainsi traduit juridiquement qu'un test génétique n'engage pas que la personne mais potentiellement toute sa famille biologique. Cette diffusion de l'information doit être organisée ce qui suppose de déterminer le rôle, en amont et en aval, du médecin. Les modalités de transmission mais aussi les récipiendaires de cette information doivent être déterminés précisément. Chacune des responsabilités des médecins et des patients pourrait être interpellée en cas de déficit d'informations à l'égard de la famille

⁹ Décret n° 2013-527 du 20 juin 2013

En synthèse, avec le développement médicotechnique de cette médecine génomique, il apparaît probable que les généticiens, par leur faible représentation au sein de la communauté médicale, seront de moins en moins les acteurs principaux de la prescription des tests génétiques. Il convient donc d'examiner au mieux les pratiques actuelles des principaux acteurs, à savoir les médecins non-généticiens, afin de pouvoir les adapter aux exigences médicotechniques, éthiques et juridiques requises par cet examen médical particulier.

Avec la promotion d'une politique de santé publique fondée en partie sur la médecine génomique, il apparaît également très probable que la proposition d'un test génétique va poursuivre sa diffusion au sein de la population générale dans une optique largement prédictive. Dès lors, il convient de s'interroger sur « qui » et « comment » prescrire un test génétique dans le cadre d'une consultation médicale individuelle et « pour qui » et « pourquoi » lorsque ce test n'est plus seulement proposé à l'échelle individuelle mais à l'échelle d'une population.

Ainsi, pour mieux saisir les enjeux du développement de cette médecine génomique, il convient d'approfondir plusieurs aspects qualitatifs de l'augmentation et de l'utilisation de ces tests génétiques :

- 1) Recenser les possibilités de généralisation des tests génétiques en population à différents âges de la vie et les multiples enjeux associés ;
- 2) Explorer les pratiques, en matière de génétique, réalisées par des médecins non spécifiquement formés utilisant déjà ces tests ;
- 3) Comprendre si et comment ces pratiques, évolutions et attentes doivent faire évoluer l'organisation des soins, en matière de génétique.

Généralisation des tests génétiques en population

Il existe différentes applications médicales de la diffusion potentielle de tests génétiques en population générale, c'est-à-dire au-delà du champ médical actuel qui consiste à réaliser ces tests pour des personnes malades ou pour leurs familles (dans le cadre de test présymptomatique).

En France, par exemple, cela pourrait être rendu possible, dans le cadre du Plan France Médecine Génomique (PFMG) en 2016, par la désignation de 2 premières plateformes de séquençage à très haut débit, qui avaient annoncé à partir de 2019 une capacité de 18 000 génomes par an pour chacune d'entre elles¹⁰, venant confirmer la possibilité technique de réalisation de tests génétiques à très grande échelle. Compte tenu de ces progrès techniques et de la mise en place de ces infrastructures, comment les questions de gestion et d'intégration de ces données à grande échelle vont-elles être intégrées dans les pratiques de soins et dans la relation avec les personnes (malades ou sujets sains), dès lors qu'elles vont concerner de nombreuses spécialités médicales bien au-delà de la spécialité de génétique médicale ?

De multiples applications de ce séquençage du génome étendu à la population générale pourraient ainsi être envisagées à différents âges de la vie d'une personne. Elles sont présentées ici dans un ordre chronologique inverse pour illustrer cette recherche d'une anomalie génétique toujours plus en amont de l'histoire de l'individu :

- (1) A l'âge l'adulte ; A ce jour, la réalisation des tests génétiques s'inscrit dans un contexte médical clinique ou familial. En Europe, en France notamment, ces tests doivent s'intégrer dans un corpus de données réglementaires¹¹ ou professionnelles (on behalf of the ESHG Public and Professional Policy Committee et al. 2013). A l'avenir, la mise à disposition des nouveaux outils permettant à chacun la réalisation d'un séquençage de tout ou partie de son génome, que ce soit selon des tests en

¹⁰ Communiqué du premier ministre : AURAGEN à Lyon et SeqOIA à Paris - 17 juillet 2017

¹¹ Protocole additionnel à la Convention sur les droits de l'Homme et la biomédecine relatif aux tests génétiques à des fins médicales, Strasbourg, 27.11.2008 (<http://conventions.coe.int/Treaty/fr/Treaties/html/203.htm>) Ce Protocole a été signé par la France en 2011 mais n'a pas été ratifié à ce jour. Le Protocole est entrée en vigueur le 1^{er} juillet 2018

accès libre (*direct to consumer testing*), y compris en France où ces tests génétiques sur Internet sont interdits, ou selon une prescription médicale, doit nous amener à anticiper la gestion des résultats et à déterminer le rôle des professionnels de santé dans l'accompagnement de ces personnes.

Néanmoins, dans le champ médical à notre connaissance, il n'y a pas encore de recommandations de tests génétiques systématiques en population générale même si des articles (et débats) sont régulièrement publiés. Par exemple, il existe une controverse sur la pertinence de proposer un test génétique pour rechercher une anomalie moléculaire de prédisposition chez toutes les femmes prises en charge pour un cancer du sein. Alors que dans la plupart des pays européens, cette proposition est réservée aux seules femmes présentant certains critères cliniques ou familiaux (Singer et al. 2019), d'autres auteurs, y compris européens, proposent sa généralisation en arguant du fait que les critères ne sont pas assez fins et peuvent manquer l'identification d'un tel marqueur génétique utile pour la prise en charge de la patiente et sa famille (Grindedal et al. 2017). Sans entrer finement dans un débat de spécialistes qui fait également appel à des considérations financières, les questions de la qualité du recueil de l'histoire familiale, d'accès aux consultations de génétique ou les problématiques de l'interprétation médicale (s'agit-il du variant causal) ou de son utilité pour cette femme / sa famille (s'agit-il d'un variant avec une pénétrance très réduite pouvant engendrer des gestes médicaux de prévention par excès ?) révèlent toutes les difficultés de mise en œuvre d'une telle politique publique de santé.

Il existe également d'autres controverses comme la gestion des anomalies génétiques secondaires, c'est-à-dire non en lien avec l'indication initiale du test et pour laquelle l'individu n'a pas encore de symptômes. Certaines sociétés professionnelles européennes et américaines se sont prononcées en faveur de cette nouvelle transmission d'informations dès lors qu'un acte de soin ou de prévention pouvait être proposé (Pujol et al. 2018; Kalia et al. 2017) mais d'autres auteurs restent très prudents sur le bien-fondé de cette attitude (Isidor et al. 2019). En effet, de même que précédemment explicité, cette situation peut faire émerger des difficultés d'interprétation majeures sur les résultats génétiques, aboutir à des propositions d'actes de prévention ou de soin très mutilants (chirurgie préventive lourde comme

une gastrectomie ou mastectomie bilatérale) et mettre en péril le droit de ne pas savoir, pourtant acté dans la réglementation française de façon générale et rappelé spécifiquement dans le domaine des tests génétiques¹².

(2) Dans l'enfance ; En France, et maintenant dans la plupart des pays du monde, le dépistage métabolique et/ou génétique de tout nouveau-né est déjà à l'œuvre depuis plus de 50 ans en ciblant quelques maladies pour lesquelles un traitement médicamenteux ou un régime diététique sont efficaces. Les nouvelles techniques permettent maintenant de réaliser des génomes entiers chez des enfants en bonne santé dans une optique de dépistage de maladies (Ceyhan-Birsoy et al. 2019), non systématiquement accessibles à une prévention ou un traitement. A noter que si la technique est au point, elle n'empêche pas souvent l'adhésion des parents. En effet, ceux-ci ont notamment exprimé des craintes quant aux risques de rupture de la confidentialité médicale et/ou de discriminations pour les assurances lors d'une étude menée aux Etats-Unis (Kaiser 2016). Ainsi seules 138 familles sur 2062 sollicitées venant d'avoir un nouveau-né en bonne santé (soit environ 7%) ont accepté la réalisation d'un génome en période néonatale. D'autre part, la sensibilité du test génétique comparée à la sensibilité des autres méthodes de dépistage (dosage biochimique ou test auditif) apparaît souvent moins bonne comme récemment décrit (Roman et al. 2020). Ainsi, dans cet article, le séquençage d'exome parvenait à un diagnostic de maladie métabolique dans 15 sur 17 (88%) et au diagnostic de surdité dans 5 sur 28 (~18%).

(3) Pendant la période prénatale ; A ce jour en France, le dépistage prénatal non invasif (DPNI)¹³ des trisomies 21 puis secondairement 13 et 18 est systématiquement proposé lors de l'identification d'une probabilité élevée (>1/1000) de cette anomalie chromosomique, révélée par les marqueurs sériques couplée à l'échographie. Cet examen, réalisé à partir d'une prise de sang chez la mère, est d'une grande efficacité d'un point de vue technique avec une excellente sensibilité et spécificité et permet

¹² Articles L1111-2 et L1131-1-2 du Code de la santé publique.

¹³ Place des tests ADN libre circulant dans le sang maternel dans le dépistage de la trisomie 21 fœtale – Haute Autorité de Santé – Avril 2017

de s'abstenir d'un prélèvement maternel invasif de type amniocentèse ou biopsie de trophoblaste en cas de résultat favorable. Le DPNI s'est rapidement imposé dans les examens de suivi de grossesse (le remboursement est actuellement effectif dans le cadre de l'Assurance Maladie). Sa généralisation sur le territoire n'a quasiment pas fait débat tant le principe même du diagnostic prénatal de la trisomie 21 est maintenant ancré dans les esprits de la majorité des couples et des médecins. Le DPNI est en train de connaître une nouvelle évolution technique permettant de repérer tout déséquilibre chromosomique de grande taille (trisomie ou monosomie) sur chacune des paires de chromosomes du patrimoine génétique fœtal (Scott et al. 2018).

Par ailleurs, sans encore être généralisé, il est intéressant de relever différentes études démontrant la bonne capacité à réaliser des diagnostics génétiques de maladies monogéniques rares pendant la période prénatale, dès lors qu'une anomalie échographique a été révélée, grâce à l'aide d'outils de séquençage très haut-débit de type exome par le biais d'une amniocentèse (Lord et al. 2019). Des techniques encore plus précoces, dès 5 semaines de grossesse à partir de cellules fœtales au niveau du col utérin (Jain et al. 2016), sont en cours de développement. En couplant la technique du DPNI avec les plateformes de séquençage à haut débit permettant de réaliser un génome dont le principe technique a déjà été validé (Fan et al. 2012), tout remaniement chromosomique et maladies monogéniques pourraient être mis en évidence, avant le délai légal de l'interruption volontaire de grossesse à 14SA décidée par la femme seule.

- (4) En période préconceptionnelle ; Ces analyses génétiques peuvent techniquement être proposées à tous les couples en période préconceptionnelle en vue de dépister les variants génétiques, dans le cadre de maladies autosomiques récessives ou récessives liées au chromosome X, qui pourraient conduire à la naissance d'un enfant en situation de handicap ou porteur d'une maladie génétique ayant un impact grave sur sa santé (pour une revue technique et médicale (Antonarakis 2019) et éthique (Hout, Dondorp, et de Wert 2019)). Ces techniques peuvent ainsi améliorer les choix reproductifs de ces couples pouvant alors recourir légitimement à une démarche de diagnostic prénatal (DPN), de diagnostic préimplantatoire (DPI), de don de gamète

ou d'assumer ce risque sans examen spécifique (et de se préparer à son éventualité) ou encore de renoncer à une procréation. A terme, la généralisation de cette technique pourrait remplacer la pratique actuelle consistant à « attendre » la naissance d'un premier enfant malade pour proposer un diagnostic prénatal pour une grossesse ultérieure. Pourquoi ce qui est acceptable pour un 2^{ème} enfant, c'est-à-dire la réalisation d'un DPI ou d'une interruption de grossesse pour un motif médical en cas de diagnostic prénatal, ne serait-il acceptable dès la 1^{ère} grossesse ? Pour n'évoquer que l'offre publique, certains Etats ont déjà mis en place un dépistage systématique en préconceptionnel pour les couples volontaires « à risque » pour quelques maladies génétiques fréquentes depuis des années comme Chypre (pour la thalassémie) ou Israël (pour la maladie neurodégénérative de Tay-Sachs) depuis plusieurs dizaines d'années.

Avec l'apparition des nouvelles technologies, nous assistons à un changement d'échelle puisqu'il s'agirait maintenant de dépister plusieurs centaines de maladies génétiques en Australie (Ong et al. 2019) et également en Europe (Belgique¹⁴) avec des recommandations professionnelles de mise en œuvre d'une telle politique publique (Henneman et al. 2016). En Belgique, une proposition de dépistage de 1235 maladies monogéniques sévères, récessives autosomiques et liées au chromosome X, est actuellement disponible auprès des laboratoires académiques pour tous les couples ayant un projet d'enfant, pour une somme globale de 1400 euros. En France, la nouvelle loi de Bioéthique en cours de révision en 2^{ème} lecture à l'Assemblée Nationale n'en prend actuellement pas le chemin, malgré un avis favorable du comité consultatif national d'éthique¹⁵. Ainsi, se dessinent progressivement, les possibilités techniques et légales, d'une politique officielle de dépistage systématique d'un nombre croissant de pathologies génétiques.

Dans un avenir très proche, l'évolution des possibilités techniques d'étude du génome permettrait donc la réalisation d'un dépistage génétique généralisé et hors contexte de maladies déclarées. Ainsi, plusieurs questions individuelles et sociétales émergent :

¹⁴ <https://www.health.belgium.be/en/advisory-report-9240-carrier-screening>

¹⁵ Avis n°129 du comité consultatif national d'éthique (CCNE), le 18 septembre 2018

- S'agit-il d'une simple évolution médicale et scientifique ou d'un changement de paradigme (prééminence du statut génétique sur le statut clinico-biologique) ?
- Les analyses du génome resteront-elles régulées dans un cadre médical ou bien seront-elles en accès libre ?

Finalement, quelles sont les conditions pour la mise en place de tests génétiques en population générale ? Et comment un système de santé pourrait-il se préparer à gérer ces évolutions et accueillir ces nouvelles demandes des couples ?

Pratiques médicales génétiques par des professionnels non-généticiens

Il existe une forme de paradoxe à inciter au développement d'une médecine génomique sans accompagner la mise en œuvre de l'utilisation de ces tests au plus près des pratiques actuelles.

Jusqu'à l'arrivée du développement massif des tests génétiques dans toutes les spécialités médicales, les médecins généticiens étaient pratiquement les seuls pour qui ce test génétique faisait partie de leur pratique quotidienne. Ainsi, au-delà même de leur formation initiale, parfois hétérogène, les généticiens ont bénéficié d'actions de formation médicale, ont intégré des structures de régulation de l'offre en génétique comme l'Agence de la Biomédecine¹⁶ et ont surtout développé un discours, des outils, un réseau de collaborations entre eux dans un même hôpital ou avec des partenaires extérieurs, finalement tout un environnement qui permet une gestion des incertitudes et difficultés auxquelles cette discipline expose : interprétations des variants génétiques dont le caractère pathogène n'est que rarement évident, diffusion de l'information à la parentèle notamment lors de conflits intrafamiliaux, gestion des demandes de diagnostics prénataux ou préimplantatoires inhérentes à l'identification du marqueur génétique, caractère fondamentalement différent d'une consultation lorsque la maladie est déjà présente (symptômes déclarés) ou lorsqu'elle n'est pas présente mais que l'histoire familiale place la personne potentiellement à risque d'être porteuse. Pour cette dernière, le législateur a réglementé la pratique des tests génétiques dans ce cadre spécifique des personnes asymptomatiques en imposant la constitution d'une équipe pluridisciplinaire¹⁷.

Par ailleurs, les médecins spécialistes ont l'expertise du diagnostic de la maladie, du pronostic selon des évolutions différentes possibles et des ressources thérapeutiques. Dans cet environnement, la prescription d'un test génétique peut également répondre à une certaine logique dans l'élaboration du diagnostic ou pour une orientation thérapeutique.

¹⁶ L'Agence de la biomédecine est un établissement public administratif (EPA) créé par la loi de bioéthique du 6 août 2004. Elle exerce ses missions dans 4 domaines bien distincts : le prélèvement et la greffe d'organes et de tissus, le prélèvement et la greffe de cellules souches hématopoïétiques, l'assistance médicale à la procréation, l'embryologie et la génétique humaines. Des champs de compétences qui font d'elle l'autorité de référence sur les aspects médicaux, scientifiques, juridiques et éthiques liés à ces questions.

¹⁷ Article R.1131-5 du code de la santé publique

Aujourd'hui des tests génétiques sont donc prescrits par tout médecin, même non formé en génétique. Tout médecin peut donc se retrouver dans une situation complexe compte tenu de la diversité et/ou de la rareté des situations, intégrant un questionnement scientifique sur la pertinence et l'interprétation des tests, mais aussi le débat éthique et sociétal concernant le fait de réaliser ou non un test, puis d'en accompagner les conséquences. Par exemple, la façon d'informer un patient, de recueillir son consentement puis par la suite de gérer la diffusion d'une information génétique au sein d'une famille, relève d'un savoir-faire que beaucoup n'ont pas appris du fait d'une absence de formation spécifique à ces nouveaux outils ou de l'absence de formalisation d'une étroite collaboration entre le clinicien et le laboratoire. Plusieurs études quantitatives ont déjà montré que les professionnels de santé non-génétiens ont des connaissances insuffisantes en génétique ou se sentent insuffisamment préparés pour gérer un résultat de génétique (Klitzman et al. 2013; Giardiello et al. 1997). De même la gestion de l'histoire familiale (Christianson et al. 2012; Ozanne et al. 2012) ou la communication des facteurs génétiques aux apparentés (Flynn et al. 2010) sont considérés comme des tâches difficiles par les non-génétiens. Il a d'ailleurs été montré qu'un conseil génétique inadapté peut conduire à une prise en charge délétère pour le patient et sa famille (Bensend, Veach, et Niendorf 2014). Enfin, l'essor de cette technologie avec la démultiplication des tests génétiques est également caractérisé par des incertitudes entre les données issues de l'analyse du génome et les conséquences sur la santé des personnes (Chen et al. 2016).

Sur cet aspect mésestimé au cœur de ce mouvement profond de l'utilisation des tests génétiques en médecine, il apparaît donc indispensable de mieux saisir le travail du médecin spécialiste non généticien à l'épreuve de la proposition du test génétique lorsque des situations médicales, biomoléculaires s'y prêtent. Pour saisir finement ces pratiques, il apparaît indispensable de développer une enquête selon une méthodologie qualitative par le biais d'entretiens auprès de ces médecins spécialistes non-génétiens à l'épreuve de l'utilisation du test génétique. S'agissant d'un domaine d'investigation encore en friche, cette posture devrait d'abord être exploratoire : elle permettrait d'investiguer des faits et des situations professionnelles narrées lors des entretiens et observées lors de consultations, pour accéder à des reconstitutions de scripts et d'analyses de tensions et la manière de les atténuer.

Le choix méthodologique devrait tenter de comprendre les ressorts sociaux, les normes juridiques, les bases médicales, et leurs intrications à partir de la distribution des phases critiques qui caractérisent la trajectoire d'un test génétique : depuis la dynamique de préconisation, de prescription du test génétique jusqu'au retour du résultat au patient et à sa famille. Enfin, cette approche pourrait viser à encadrer ce qui peut, en apparence, sembler ponctuel – saisir comment des spécialistes choisissent de recommander un dispositif biomoléculaire tel l'analyse des caractéristiques génétiques d'une personne – dans ses dimensions sociales et juridiques. Selon un travail préliminaire à cette étude ou des travaux menés dans des domaines proches (Langeard et Minguet 2016), ce dispositif biomédical génétique prend d'autres significations lors de la campagne d'entretiens et se déploie selon plusieurs dimensions : dans sa matérialité, dans sa configuration organisationnelle (une série de consultations dans un service, une coordination avec un laboratoire, une coopération pluridisciplinaire entre diverses expertises), dans sa dimension normative et réglementaire, une série d'effets collatéraux sur les définitions de la parenté, de la transmission, de la clinique.

Il convient donc de se demander comment accompagner le développement rapide d'une médecine génomique dans toutes les spécialités médicales, dont le niveau des connaissances des praticiens concernant la génétique et ses impacts médicaux et sociétaux, est naturellement assez éloigné de celui accumulé au fil du temps par les généticiens. Analyser la façon dont ces professionnels s'engagent dans la prescription des tests et comment il l'intègre à la relation soignante est essentiel pour préparer à un meilleur usage de la génomique par tous.

Objectifs de recherche

Objectifs

L'hypothèse générale de cette recherche réside dans le fait que des questions majeures accompagnent la prescription et le retour de résultats des tests génétiques dans les années à venir et que les équipes n'ont à ce jour pas de réponses ni de référentiels clairs : contenu de l'information initiale à délivrer, modalités de retour des résultats et interprétation de leurs limites, obligation et conditions d'information de la parentèle. Ces situations peuvent générer de grandes incertitudes et des disparités de pratiques.

Deux hypothèses secondaires en découlent :

- La première est que les indications et conditions de prescription des tests génétiques peuvent être très variables et que les pratiques pourraient être améliorées, en particulier dans les spécialités médicales (non génétiques) retenues pour l'étude.
- La seconde est que la formation médicale autour d'une culture génétique des médecins utilisant les examens de génétique dans leurs pratiques, n'est pas suffisante, expliquant que les pratiques pourraient être diverses et nécessitant des évolutions dans la formation initiale et continue ou dans leurs pratiques pour mieux intégrer à l'avenir les enjeux médicaux, réglementaires et éthiques.

Méthodologie

Analyse de l'évolution des tests génétiques en population générale

Les réflexions autour de l'utilisation des tests génétiques en population générale et l'étude qualitative suivante ont été développées par une équipe multidisciplinaire ayant de l'expertise en Génétique clinique (Pr Sylvie Odent et Dr Philippe Denizeau, CHU Rennes), Santé publique (Dr Pascal Jarno, CHU Rennes), Médecine légale (Pr Grégoire Moutel, CHU Caen), Sociologie (Pr Guy Minguet, IMT Nantes), Droit (Mme Sylvie Moisdon-Chataigner MCU-HDR à l'Université Rennes 1 et Mme Emmanuelle Rial-Sebbag, Directrice de Recherche INSERM Université Toulouse 3) et une représentante d'association de patients (Mme Ginette Volf, Déléguée régionale Bretagne de l'Alliance Maladies Rares).

Analyse qualitative des pratiques de génétiques réalisées par les médecins non généticiens

Généralités

Cette étude repose sur une méthodologie qualitative, via la réalisation d'entretiens directs sous forme de *focus groups* avec des médecins spécialistes non-généticiens pour, d'une part, explorer et analyser les pratiques des professionnels et, d'autre part, recueillir leurs attentes et questionnements. Cette méthode, qui repose sur la mise en présence des professionnels autour d'une table pour débattre et échanger sur leur pratique, avec un évaluateur externe en charge du recueil de données, permet d'étudier les questions auxquelles les professionnels font face, la façon dont ils y répondent ou non. Elle est reconnue pour permettre d'obtenir une grande qualité de saturation de l'information recueillie à travers la confrontation des professionnels à leurs pratiques et aux attitudes différentes, de noter les débats, les zones de complexité, les points à faire évoluer et les attentes dans différentes situations.

Le premier intérêt de ce programme de recherche est d'ordre descriptif. Tout d'abord, les études et les débats sont nombreux sur les aspects techniques médicaux et moléculaires associés à la démultiplication des tests génétiques mais sont finalement rares sur les pratiques des médecins non spécialisés dans la discipline. Notre posture explicite est celle du conséquentialisme. Le conséquentialisme suppose d'évaluer l'impact d'une proposition d'une recommandation, ou toute visée sur les acteurs et les pratiques, aide à construire le mieux (et non pas le bien ou le meilleur) *a posteriori*, au lieu de le déduire de principes généraux et non contextualisés. Il se révèle particulièrement pertinent au regard de nos parcours respectifs médicaux, sociologiques, juridiques. Notre contribution princeps décrit l'expérience située de ces professionnels non généticiens embarqués dans l'entreprise de recherche génétique.

Nous apportons une seconde innovation en proposant une lecture tripartite (médicale, juridique et sociologique) de la question de l'examen génétique singularisé. L'essor de la testologie dans le contexte national français s'effectue dans un cadre réglementaire resserré et réflexif. A la nette différence avec le contexte américain « libéral », le cadre législatif en France s'ancre dans une doctrine assez contenue à la prescription médicale d'une part, et régulièrement engagée sur des débats éthiques soutenus, articulés au processus de décision de la puissance publique concernant les politiques du vivant et les politiques de la santé, d'autre part.

Quoique le travail descriptif du cycle d'investigation génétique dans un contexte de suivi et les prises tri-disciplinaires constituent en soi un apport significatif, notre recherche va plus loin en proposant d'estimer les impacts de ce dispositif sur la formation professionnelle des médecins.

Le comité d'éthique du CHU de Rennes a donné un avis favorable en date du 13 juin 2018. Ce travail a été enregistré selon la référence [ClinicalTrials.gov #NCT03572322](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03572322).

L'enquête portait sur le recueil de données par focus-groupes. Le champ d'études a été circonscrit à 4 régions administratives de la partie Ouest de la France (Bretagne, Pays de Loire, Centre et Normandie) et à deux disciplines médicales emblématiques de l'utilisation courante des tests génétiques : l'endocrinologie et la neurologie. Ce choix est justifié par des analyses génétiques fréquentes concernant aussi bien des tests diagnostiques et tests prédictifs que des propositions de soins différentes. En neurologie, les médecins sont souvent confrontés à des maladies évolutives voire neurodégénératives (dont l'exemple emblématique est la maladie du Huntington), pour lesquelles il n'y a pas de possibilités de traitement curatif. A l'opposé, en endocrinologie, notamment dans ses composantes oncologiques (paragangliomes ou phéochromocytomes) et fonctionnelles (dysthyroïdie), les traitements curatifs sont nombreux et la prévention efficace.

Les médecins inclus devaient donc réunir les critères cumulatifs suivants :

- Spécialistes en neurologie ou endocrinologie
- Prescripteurs de tests génétiques

Les participants ont été approchés via le réseau professionnel des généticiens de chaque centre hospitalier universitaire et général des 4 régions administratives choisies. Les médecins spécialistes candidats ont été contactés par un e-mail comportant une présentation du projet et un appel à participer. Leur consentement a été sollicité avec une garantie d'anonymisation des données collectées. Aucune donnée identifiante de professionnel ou de patient ne figure dans le recueil.

Les entretiens collectifs par *focus groups* ont permis de préciser, de nuancer et d'enrichir les seules observations de consultations en y injectant le vécu des acteurs, en y introduisant des discussions entre les spécialités. Par ces échanges, les professionnels découvraient les pratiques, les tensions, les dilemmes, les critères de leurs confrères de l'autre spécialité. Comme on le verra, le script propre de spécialité de la séquence et des jalons de la

prescription d'examen génétique est singulier. Les caractéristiques des maladies inhérentes aux deux spécialités, endocrinologie et neurologie, structurent le champ de contraintes et d'opportunités pour les sentiers du protocole de la recherche génétique et précisent des quatre séquences reconstituées : initiale, proposition de test, investigation biologique, consultation résultats/annonce, projection dans le suivi et la prise en charge.

Le temps de chaque focus groupe a duré en moyenne une heure quinze à une heure trente. Les *focus groups* ont été conduits à l'hôpital, dans une salle de réunion isolée. Lors des *focus groups*, les 2 interviewers (médecin et sociologue) étions à tour de rôle les modérateurs selon les sujets : quand l'un menait la discussion le second prenait des notes et inversement, et lorsque l'échange prenait un tour technico-médical le médecin intervenait pour expliciter, lorsque qu'il s'agissait d'affiner des logiques d'action ou des sources de tension dans les pratiques, le sociologue prenait place. Deux techniques de recueil d'informations ont été retenues : la prise de notes des deux interviewers médecin et sociologue, au fil de l'entretien collectif, l'enregistrement audio exhaustif avec l'accord des acteurs. Dans tous les cas, la retranscription *in extenso* de la réunion a été effectuée, indépendamment des chercheurs, par une société de service externe.

La grille d'entretien a été construite et validée après une étude préliminaire de 2 *focus groups* chacun composé de 3 médecins non-généticiens, différents des médecins inclus dans cette étude. Il comportait les thèmes suivants : présentation de l'activité de prescription de chacun et tendances, circonstances, processus de prescription du test génétique, connaissance de la réglementation, réflexivité sur l'activité et le processus (Cf. Annexes). En résumé, les principales questions étaient :

- Ces spécialistes prescripteurs, qui sont-ils (elles) et que font-ils (elles) ?
- Comment s'y prennent-ils (elles) pour conduire leur processus d'incorporation d'un moment génétique dans la dynamique diagnostique, pronostique, de leur spécialité ?
- Comment se coordonnent-ils avec les autres métiers et experts ?
- Comment le test génétique s'encastre-il dans la trajectoire au long cours d'une pathologie pour le patient et sa famille ?

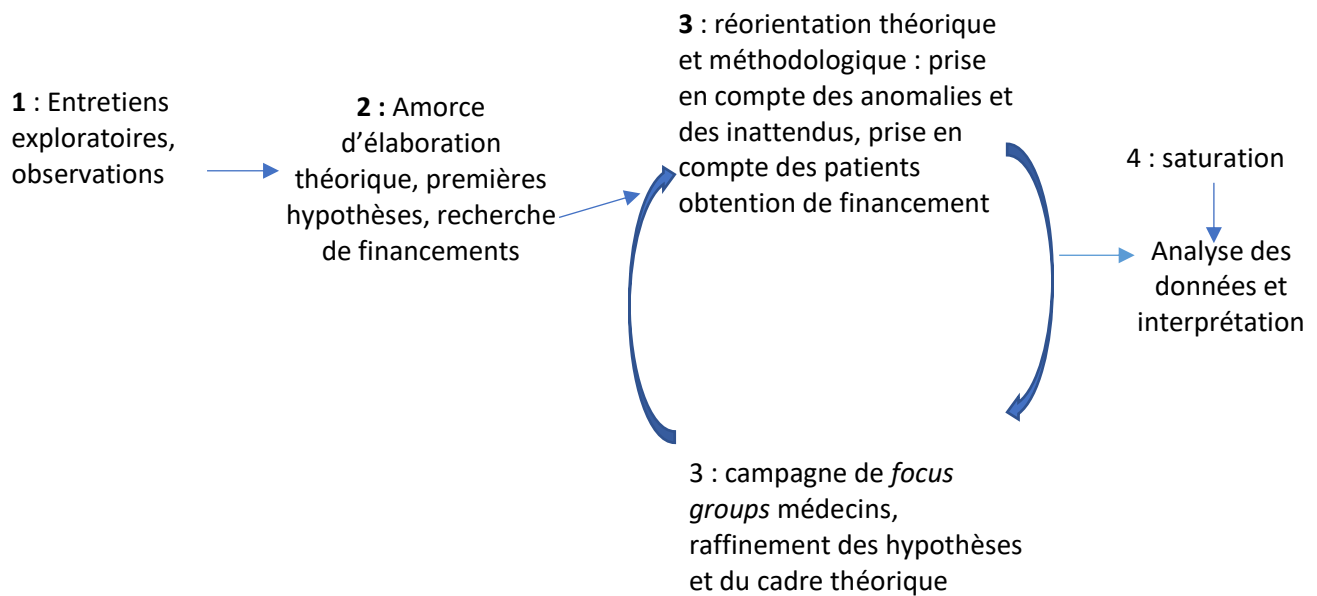
- Comment les professionnels font-ils face aux exigences demandées par la réglementation ?
- Comment les professionnels expriment-ils d'être co-gestionnaire des parcours des patients gouvernés par le principe d'incertitude au cœur du pacte de soins ?
- Quels regards réflexifs portent-ils sur leurs pratiques et celles de leurs collègues en matière de tests génétiques ?

L'analyse et le traitement de données

Elle a porté sur le corpus des textes retranscrits et des notes d'observations issus des *focus groups*. Après l'entretien, les deux chercheurs (médecin et sociologue) partageaient leurs constats sur les enseignements majeurs, les récurrences, les tensions repérées dans le processus prescriptif et pour quels acteurs exposés. Des surprises, des situations inattendues, des anomalies nous conduisaient à y prêter une oreille attentive lors des *focus groups* suivants.

Le protocole d'analyse repose sur une approche comparative de deux spécialités et de la problématique du processus de mise en œuvre de ce dispositif d'investigation génétique. Cette approche est en accord avec la recommandation méthodologique telle que formulée par Timmermans et Tavory (Tavory et Timmermans 2014) en faveur d'une posture ancrée, dite « abductive » (figure 1).

Figure 1



La comparaison permet d'enrichir le champ d'analyse des pratiques, d'analyser des différences, amenant à réfléchir sur la nature des organisations, des comportements et des choix.

Au total, l'analyse et le croisement des réponses apportées lors de ces entretiens permettent une bonne analyse de la complexité des situations et des modes décisionnels. C'est ce qui nous a permis de stabiliser le cadre analytique de contenu et de codifier manuellement les données.

Les résultats ont été par la suite présentés et soumis à l'analyse du groupe interdisciplinaire, à trois reprises, afin d'enrichir l'étude des contenus et de proposer des pistes d'analyses. Ceci a permis une lecture répétée des matériaux, des notations et extractions afin d'enrichir les thèmes et sous thèmes des questions, problèmes ou solutions les plus riches de sens. C'est ce qui nous a permis de stabiliser le cadre analytique de contenu.

Résultats

Points clés de l'analyse de l'évolution des tests génétiques en population générale

A l'échelle **individuelle**, surgissent des tensions :

- techniques et médicales :

A chaque génome séquencé, 3 millions de variations sont mises en évidence. Toute variation, par rapport à un ADN de référence, fait l'objet d'un traitement bio-informatique et d'une discussion clinico-biologique avant d'être éventuellement retenue comme étant à l'origine de la symptomatologie. Cela peut être relativement rapide lorsqu'il existe une bonne corrélation génotype – phénotype déjà décrite mais, dans d'autres situations, cela peut s'étendre sur plusieurs années et requérir des tests fonctionnels complexes. Ces difficultés d'interprétation des variants génétiques mobilisent pleinement les généticiens cliniciens, les biologistes et bioinformaticiens des laboratoires pour des personnes malades. Cette démarche longue et coûteuse n'est pas envisageable actuellement pour des personnes sans anomalies cliniques ou biologiques.

Actuellement le raisonnement des généticiens se fonde quasi-exclusivement sur le principe de maladies mendéliennes, c'est-à-dire de maladie liée à l'altération d'un seul gène. Ce modèle de raisonnement indispensable au départ pour identifier les principaux acteurs génétiques dans des maladies mendéliennes, se révèle approximatif dans la grande majorité des 6200 maladies génétiques dont une partie de la base génétique est identifiée¹⁸. En effet, au fur et à mesure du développement des connaissances, il apparaît que les risques de développer les symptômes d'une maladie génétique varient considérablement en fonction des gènes impliqués et de la nature des variants identifiés dans ces gènes. Ainsi, les prédispositions au cancer du sein sont liées à des altérations de plusieurs dizaines de gènes responsables eux-mêmes d'un risque très variable : par exemple, pour les 2 gènes les mieux connus *BRCA1* et *BRCA2*, un risque de cancer du sein varie de 30% à 80% (risque lui-même conditionné à l'âge de la patiente) (Antoniou et al. 2003). Cette évolution est également marquante pour une maladie génétique à gène unique, la mucoviscidose. Selon la nature des mutations, les répercussions sur la protéine puis sur la symptomatologie de l'enfant et de

¹⁸ <http://omim.org/statistics/geneMap> - consulté le 29 août 2018

l'adulte sont désormais assez bien connues. Ainsi, certaines variations sont responsables de formes sévères et d'autres de formes très modérées voire même n'impactant uniquement que la fertilité. Mais, y compris, au sein de mutations dite « sévères », il existe une variabilité de la symptomatologie allant d'une forme prénatale sévère à des présentations pulmonaires quasiment asymptomatiques (Chen et al. 2016). A l'origine de cette expressivité variable, et de la pénétrance incomplète, les équipes accumulent des arguments (Mouden et al. 2016) en faveur de la contribution d'autres facteurs génétiques modificateurs. Ainsi, pour la plupart des maladies génétiques, il serait plus exact de parler d'un déterminisme complexe. Autrement dit, les questions sur les liens génotype / phénotype / environnement, avec une compréhension limitée des incidences directes collatérales des environnements d'une part et de la causalité moléculaire d'autre part, sont complexes. En opposition à un réductionnisme génétique, plus les algorithmes décisionnels comme les investigations génétiques, biomoléculaires et les observations cliniques progressent et plus un déterminisme génétique simple se fragilise, laissant place à un réseau complexe de causalités contingentes (Kupiec 2010).

Pour autant, en l'absence d'outils technologiques accessibles et de validation médicale, ce concept de maladies génétiques complexes n'est pas utilisé en pratique courante. Peu compréhensible par les professionnels eux-mêmes, ils préfèrent raisonner en termes de probabilités. Il faut rappeler que ces chiffres de sur-risque de développer la maladie, souvent demandés par le patient, restent valables à l'échelle d'une population et non pour la seule personne qui se trouve en face du médecin qui délivre cette information. En France, ce type de résultat doit faire l'objet d'une discussion avec un médecin puisque chaque résultat d'un examen des caractéristiques d'une personne doit être délivré lors d'une consultation¹⁹. Mais qu'en est-il de la compréhension de ce type de résultat rendu sous la forme d'un risque relatif augmenté ou abaissé de développer telle ou telle pathologie lorsque la personne se retrouve seule face à son écran d'ordinateur, comme cela est autorisé dans d'autres pays²⁰ ?

¹⁹ Code de la santé publique (L1131-1 et suivants)

²⁰ FDA authorizes, with special controls, direct-to-consumer test that reports three mutations in the BRCA breast cancer genes ; www.fda.gov – consulté le 24 août 2018

- tensions psychologiques :

Il a été établi que, lors de la démarche du patient dans le cadre d'un diagnostic génétique présymptomatique, l'information génétique fait l'objet d'une réception ambivalente (Gargiulo et Durr 2014). La situation fait cohabiter un couple d'opposés (porteur/non porteur), plongeant le sujet dans le doute et l'angoisse mais également dans l'anticipation et l'action. La connaissance génétique se traduit en information assujettie au droit et au consentement, puis en médiation lors de l'échange entre les parties de la consultation pour le diagnostic et le pronostic. Cette médiation paraît d'autant plus importante qu'elle permet de modérer l'annonce d'une anomalie génétique en relevant également, lors des échanges entre la famille et le médecin, les points positifs d'un diagnostic chez un enfant porteur de handicap par exemple (Stivers et Timmermans 2017). A l'encontre de la vision rationaliste souvent prévalente chez les chercheurs et les soignants, la résistance à l'information (les concernant sur leur état et leur destinée et leur entourage) de familles, de parents, et de patients, est légitime. Si la stratégie thérapeutique atténue l'incertitude, en revanche, comme l'indiquent Gargiulo et Durr « l'anticipation relève d'une quête du sujet pour s'approprier un savoir qui lui est destiné ». L'annonce diagnostique reste une situation problématique où se nouent le désir de savoir et de ne pas savoir, le souhait de comprendre, tant de ce qui arrive que de ce qui possiblement peut survenir à cette personne.

Dans le cadre d'une politique de dépistage généralisé, il est à craindre des conséquences majeures sur l'équilibre psychique d'un enfant ou d'une famille lors d'un diagnostic présymptomatique d'une maladie non accessible à un traitement. Les risques psychologiques des tests génétiques dans le cadre d'un diagnostic présymptomatique d'une maladie neurodégénérative (telle la maladie de Huntington) ont déjà été rapportées : l'angoisse, l'après-coup, la mélancolie (Gargiulo et al. 2009). En France, la mise en place d'une procédure réglementaire stricte comportant une équipe multidisciplinaire et un accompagnement permettent de mieux cerner ces risques²¹. Cette procédure est en place dans les circonstances précises d'une maladie déjà connue dans la famille. Si le potentiel traumatique de l'annonce est d'autant plus marqué qu'il vient s'inscrire brutalement sur un

²¹ Décret 2000-570 du 23 juin 2000 (Modifié le 6 août 2004) fixant les conditions de prescription des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales

fond d'impréparation psychique (Gargiulo et Durr 2014), on peut alors entrevoir tous les risques associés à l'annonce d'une maladie évolutive sans accompagnement.

A l'échelle **individuelle et sociétale**, surgissent des tensions :

- juridiques :

Les tests génétiques à visée médicale sont particulièrement encadrés en droit français²² au sein du code civil²³ et du code de la santé publique²⁴. Cette architecture législative et infra législative²⁵ vise à titre principal à restreindre l'usage des dits tests à l'analyse des « caractéristiques génétiques héritées ou acquises à un stade précoce du développement prénatal »²⁶ consistant à poser, confirmer ou infirmer un diagnostic, à rechercher l'anomalie chez des porteurs sains ou à adapter le traitement selon les caractéristiques génétiques d'une personne²⁷. Dit plus simplement les tests génétiques ne peuvent être réalisés en France que dans le cadre d'une prescription médicale²⁸ dans l'objectif d'une prise en charge par les professionnels de santé. Ils ne peuvent ni être réalisés à la demande d'une personne à des fins de « curiosité » sur son état de santé, ni être réalisés dans un objectif potentiellement discriminatoire²⁹ (notamment pour des raisons d'emploi ou d'assurance). L'objectif de cette réglementation est de doter le sujet index et les membres de sa famille de droits fondamentaux sur l'ensemble de la chaîne de réalisation du test (de la prescription au rendu des résultats).

Cet arsenal juridique bien balisé pour la réalisation de tests génétiques en médecine de routine souffre toutefois de certaines limites quand il s'agit de l'appliquer dans le cadre d'exams prénataux à visée de dépistage. La première difficulté réside dans l'exclusion du champ d'application des Bonnes Pratiques adoptées par l'Arrêté de 2013 qui dans son introduction indique clairement que « Le diagnostic prénatal ne fait pas l'objet de ces bonnes

²² Notamment en raison de leur potentiel mésusage par des tiers

²³ Articles 16-10 à 16-13

²⁴ Titre III : Examen des caractéristiques génétiques, identification par empreintes génétiques et profession de conseiller en génétique

²⁵ Articles R.1131-1 à 20 CSP et Arrêté du 27 mai 2013 définissant les règles de bonnes pratiques applicables à l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales, publié au JORF n°0130 du 07 juin 2013, p. 9469.

²⁶ Article R. 1131-1 CSP

²⁷ Ibid.

²⁸ Article L1131-1-2 CSP

²⁹ Article 16-13 Code Civil

pratiques ». Ainsi ces diagnostics (prénatal et préimplantatoire) relèvent d'autres dispositions³⁰ mais également d'une autre logique qui est celle de la prévention. Une deuxième difficulté réside alors dans la nécessaire conciliation du régime lié à la prise en charge médicale avec la possibilité d'utiliser les examens des caractéristiques génétiques dans le cadre plus large de la santé publique. En matière prénatale, le Code de la santé publique rend ici effectif le rôle attribué à la Nation en matière de définition des politiques publiques dans le domaine de la santé³¹. La génétique n'est pas spécifiquement visée parmi les outils de la santé publique (probablement en raison de la crainte eugéniste que l'usage systématisé de ces techniques pourrait révéler) mais plusieurs programmes de dépistage se sont déjà inscrits dans ce cadre.

On peut noter que si les tests génétiques à visée médicale font l'objet d'un encadrement juridique complet, il en va bien différemment de l'usage de ces tests dans un contexte de dépistage. En effet, ces programmes s'intègrent dans un contexte de prévention plus large qui ne tient pas compte des spécificités de la génétique (notamment en termes de discriminations potentielles ou d'évaluation de leur pertinence). Le Conseil de l'Europe (organisation internationale assurant la promotion des droits de l'homme en Europe) s'est, quant à lui, saisi de cette question au sein d'un Protocole relatif aux tests génétiques à visée médicales adopté en 2008³². Ce Protocole vise spécifiquement les conditions de mise en œuvre de programme de dépistage génétique en exigeant notamment que *la pertinence* de leur mise en œuvre soit préalablement évaluée tant sur le plan scientifique et médical que sur le plan éthique³³. En outre, le Protocole propose une liste d'indicateurs pour permettre l'évaluation de cette pertinence en gardant en ligne de mire l'objectif pour la « population concernée de faire des choix personnels appropriés concernant leur santé ou en matière de procréation sur la base des résultats du test proposé »³⁴. Ces indicateurs sont :

³⁰ Articles L2131-1 à L2131-5 CSP

³¹ Article L1411-1 CSP

³² Protocole additionnel à la Convention sur les droits de l'Homme et la biomédecine relatif aux tests génétiques à des fins médicales, Strasbourg, 27.11.2008 (<http://conventions.coe.int/Treaty/fr/Treaties/html/203.htm>) Ce Protocole a été signé par la France en 2011 mais n'a pas été ratifié à ce jour. Le Protocole est entré en vigueur au 1^{er} juillet 2018.

³³ Protocole additionnel article 19 - *op. cit.*

³⁴ Rapport explicatif du Protocole additionnel

<https://rm.coe.int/CoERMPublicCommonSearchServices/DisplayDCTMContent?documentId=09000016800d38c3>

- Le programme est reconnu pour sa pertinence en matière de santé pour l'ensemble de la population ou pour la partie de population concernée ;
- La validité scientifique et l'efficacité du programme ont été établies ;
- Des mesures préventives ou de traitement appropriées à l'égard de la maladie ou du trouble qui fait l'objet du dépistage sont disponibles pour les personnes concernées ;
- Des mesures appropriées sont prévues pour garantir un accès équitable au programme ;
- Le programme prévoit des mesures pour informer de manière adéquate la population ou la partie de la population concernée de l'existence, de la finalité du programme de dépistage et des moyens d'y accéder, ainsi que du caractère volontaire de la participation à ce programme.

Ces éléments concrets de clarification du cadre de réalisation des programmes de dépistages utilisant des tests génétiques pourraient dès lors inspirer le législateur.

En résumé, il n'y a pas d'impossibilité de droit de réaliser des tests génétiques généralisés en France si et seulement si sont respectés d'une part les prérequis scientifiques et qu'il existe un consensus sur la faisabilité et l'utilité des programmes (notamment par un calcul des niveaux de risques) et, d'autre part, les prérequis bioéthiques (consentement, interdictions des pratiques eugénistes et de discrimination). Une troisième série de difficultés tient à l'émergence des tests génétiques en accès libres. Ces derniers sont le fruit de stratégies commerciales (Ducournau et al. 2011) et ne relèvent pas à proprement parler d'une démarche médicale (Anastasova V et Rial-Sebbag E. 2012). L'offre de ces tests s'insère dans une volonté de fournir des informations génétiques à ceux qui en expriment le besoin, en dehors de toute prise en charge médicale et moyennant finance. L'outil de prédiction que représente ces tests est suffisamment puissant pour que tout un chacun puisse exprimer la volonté d'y prétendre même si la véracité de cette prédiction est loin d'être établie. Le législateur français s'est opposé radicalement à cette pratique en créant au sein de la Loi de bioéthique de 2011 une nouvelle infraction pénale « Le fait, pour une personne, de solliciter l'examen de ses caractéristiques génétiques ou de celles d'un tiers ou l'identification d'une personne par ses empreintes génétiques en dehors des conditions prévues par la loi est puni de la peine prévue

à l'article 226-28-1 du code pénal »³⁵. En pratique, cette sanction semble très difficile à appliquer tant les tests génétiques sur internet, notamment dans une visée généalogique, de bien être ou médicale, se font uniquement dans la sphère privée. Cependant le maintien d'une interdiction de test en accès libre (et payante) sur internet reste pertinente actuellement compte tenu des erreurs manifestes que ces sociétés privées, pour lesquelles le contrôle qualité est hétérogène, peuvent encore générer actuellement (de Pauw et al. 2020).

C'est pourquoi la Fédération Française de Génétique Humaine (FFGH) a logiquement demandé un maintien des agréments pour pratiquer des actes de génétique médicale et une interdiction de la publicité des tests génétiques³⁶ lors de la nouvelle révision de la Loi relative à la Bioéthique en 2019 et 2020 (actuellement en cours).

A l'échelle **sociétale**, surgissent de nouvelles considérations :

- considérations organisationnelles et financières :

Jusqu'à ce jour, l'accessibilité et le coût limitaient la réalisation des analyses génétiques à l'échelle de la population. La plupart des tests génétiques ne sont pas pris en charge par l'assurance maladie (à la charge des hôpitaux). A l'avenir on sait que les coûts de réalisation des analyses continueront de baisser³⁷. Il ne faut donc plus attendre que la difficulté d'accès aux tests génétiques du fait de leur coût élevé soit un argument de régulation. D'un point de vue purement économique, l'usage de ces tests pourrait même apparaître légitime dès lors que les dépistages précoces permettraient d'éviter que des personnes malades ne viennent au monde et de prendre en charge ou traiter des pathologies pour un moindre coût dans différents champs médicaux (métabolique, cancer, neuro-développement)³⁸ (Stark et al. 2019).

La question du développement à grande échelle conduit à se poser la question de l'accompagnement et de l'information adéquate des personnes en amont et en aval du test génétique. En France, les tests génétiques relevant du seul exercice médical, il apparaît donc

³⁵ Article L1133-4-1 CSP

³⁶ <https://www.ffgh.net/index.php/presentation>

³⁷ Plan France Médecine Génomique 2025 – *op. cit.*

³⁸ Évaluation a priori de l'extension du dépistage néonatal à une ou plusieurs erreurs innées du métabolisme par spectrométrie de masse en tandem – HAS – Février 2018

important de s'assurer de pratiques adéquates de la part de ces médecins prescripteurs. C'est tout l'enjeu de l'analyse qualitative que nous avons menée et qui est présenté dans la 2^{ème} partie des résultats.

- *considérations sociologiques et politiques* :

Le déploiement du dépistage génétique populationnel relève des politiques du vivant. Les politiques du vivant se structurent autour d'une unique problématique : la compréhension et l'évaluation de l'intervention humaine sur les processus biologiques des êtres humains et sociaux. Elles interviennent sur notre vie biologique en tentant de déjouer les problèmes de fécondation, et de formation/transmission des anomalies génétiques. La conception reste un fait biologique, et pourtant la visée d'intervention, de suivi et de prise en charge de notre condition d'être biologique est sociopolitique. Elle définit une autre facette qui concerne les attitudes, les valeurs, les normes relatives à la naissance, à la normalité, à la pathologie. Chemin faisant, on pourra noter que le mode de fabrication des biotechnologies, n'est pas indépendant des évolutions des mentalités et des relations à la maladie dans les sociétés modernisées. Ainsi si l'on développe à ce point le dépistage biologique et génétique, c'est que notre société souhaite éviter la survenue du handicap plutôt que d'avoir à le prendre en charge et à l'accompagner.

L'essor du dépistage génétique prénatal, néonatal ou à l'âge adulte génère un corps de solutions d'intervention pour l'identification des êtres à risque. Toutefois, trois constats exigeants apparaissent lors de la mise en œuvre de cette politique du vivant :

- 1) Le paradigme d'une démultiplication des êtres à risque (des « malades », des « malades de forme modérée », des « porteurs sains/suspects », des « bien-portants/suspectés de devenir malades », des « indemnes ») prend lieu et place du paradigme canonique malade/bien portant (Langeard et Minguet 2016). Nous voyons ainsi apparaître un nouveau statut de la personne « patient-in-waiting » entre malade et bien portant lorsque les connaissances autour du variant génétique ne permettent pas encore de trancher (Timmermans et Buchbinder 2015).
- 2) Le second constat questionne la temporalité des êtres : en voulant anticiper de plus en plus précocement une anomalie, le cycle du temps humain se voit hissé toujours plus

en amont de son histoire. Sous prétexte d'une prévention ou d'une prise en charge plus efficace, la médecine agit donc de plus en plus tôt sur la destinée de chacun.

- 3) Le troisième constat interroge le positionnement éthique de chacun des acteurs (soignants, parents, enfants, aidants) exposés à la révolution génomique. Chacun peut avoir ses propres valeurs, ses propres logiques, qui exposent à des dilemmes. Les recherches empiriques prouvent une profonde inflexion des attitudes autour des rapports à l'enfantement, à la filiation et à la norme : les promesses des technologies biomédicales alimentent l'utopie technique, nourrissent l'imaginaire du « nouveau – né parfait » (Timmermans et Buchbinder 2015). L'accès au génome rappelle la présence d'imperfections cachées qui couvent sous l'apparence d'un état normal. Le mouvement vers la prédiction participe d'une "économie politique de l'espoir" (Novas 2006) qui œuvre doublement à la légitimation des investissements et des thérapies promises issues de la connaissance du génome et à la coopération compliquée des acteurs : généticiens, médecins, politiques, associations de malades et de familles, médias. La promesse technologique nourrit des attentes, mais en revanche sa mise en œuvre est laborieuse et complexe. L'interprétation des données génétiques est incertaine et l'être humain ne peut se réduire à son génome³⁹ et parfois la médecine n'a pas de solution à proposer face à un dépistage. Ainsi la promesse initiale du tout génétique se déforme voire échoue.

Par ailleurs, il existe des craintes autour de la généralisation d'un dépistage génétique par génome à l'échelle d'une société. Comme précédemment mentionné, en période néonatale, une équipe américaine a récemment décrit les craintes par une majorité de familles non du fait des difficultés précédemment décrites mais des risques d'atteintes à la vie privée (Joseph et al. 2016) avec des ruptures potentielles du secret médical. Plus largement, la crainte d'un mésusage du résultat génétique dans différents secteurs de la vie (assurance, travail) demeure. Se fait jour également la question de l'accompagnement et de la prise à charge de ceux à qui seraient annoncés un résultat nécessitant que la société mette en place une structuration de l'accompagnement.

³⁹ Réflexion éthique sur l'évolution des tests génétiques liée au séquençage de l'ADN humain à très haut débit ; Avis n°124 CCNE du 21 janvier 2016

- considérations éthiques :

Lors d'un dépistage génétique généralisé, statuant sur le caractère normal ou non d'une personne, il apparaît un risque clair d'un changement de fondement de référence de la normalité passant du phénotype au génotype. Selon Georges Canguilhem, il existe des formes de santé dans la différence, car la santé n'est pas définie en relation avec une norme statistique ou une moyenne. Ainsi la santé, plus qu'un « état normal », apparaît comme une capacité d'adaptation individuelle aux variations du milieu (Ancet 2008). Si la normalité génétique s'impose comme nouvelle norme, le risque d'une dérive eugénique s'accroît. Comme l'ont déjà fait remarquer d'autres auteurs, le désir de chercher à faire naître des enfants avec le plus d'atouts possibles peut se conjuguer avec le souhait d'éliminer tous ceux qui ne correspondront pas aux critères retenus⁴⁰. Cette tendance pourrait théoriquement mener à de nouvelles normes dangereuses.

Il est à craindre en effet que l'évolution des techniques d'étude du patrimoine génétique fœtal puisse conduire les couples à recourir plus systématiquement à une demande d'interruption volontaire de grossesse pour un motif médical en lien avec toute anomalie pouvant impacter le développement jugé normal d'un enfant. Force est de constater que ce glissement vient s'inscrire dans une évolution des pratiques de diagnostic prénatal concernant, en France: d'une part l'organisation officielle d'un dépistage d'une anomalie chromosomique et sa proposition systématique à toute femme enceinte ; d'autre part, des demandes de diagnostic prénatal moléculaire, et leurs corollaires l'interruption de grossesse, sont rares mais présentes dans le cadre de maladies à révélation tardive (prédispositions aux cancers ou à certaines maladies neurodégénératives). Mais, lorsque plus de 90% des couples font le choix d'une interruption de grossesse dans le cadre d'une anomalie chromosomique (comme la trisomie 21), l'addition de tous ces choix individuels et le dépistage officiellement organisé alimentent l'image d'une société déjà imprégnée d'une forme d'eugénisme. Pour d'autres auteurs (Morelle et Tabuteau 2017), cette nouvelle forme d'eugénisme n'est plus politique mais bien plus individualiste. Cet eugénisme proclame, non sa volonté d'améliorer la société humaine dans son ensemble, mais la recherche de l'enfant sans défaut et, sans doute, au détriment d'une politique globale d'accueil de l'enfant handicapé.

⁴⁰ JF Mattei – Assises de génétique – Marseille / 2012

Cependant, en France, la législation sur l'interruption de grossesse pour un motif médical impose l'addition d'un choix personnel d'une femme ou d'un couple et la décision d'un centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal. Cet avis collégial permet probablement de limiter les risques du tout biologique.

Points clés de l'analyse de l'étude qualitative en *focus groups* des médecins non-généticistes

Caractéristiques de l'échantillon

Nous avons mené 6 *focus groups* réunissant 21 médecins au cours de l'année 2018 et 2019 dans 6 villes de la partie Ouest de la France ; regroupant 11 endocrinologues et 10 neurologues, tous prescripteurs de tests génétiques.

La répartition selon les spécialités, sexes, âges et expérience des différents médecins dans les *focus groups* est décrite dans le tableau 1. Un seul médecin (neurologue) rapporte une formation spécifique initiale en génétique avec la réalisation d'un PhD.

<i>Focus Groups</i>	Sexe	Age	Formation Génétique	Années dans la spécialité	Nombre de tests par an
Neurologues					
A	Homme	32	Non	3	3-5
A	Homme	-	Non	-	60
B	Femme	48	Non	20	10
B	Homme	65	Non	35	20
C	Femme	49	Non	24	3-5
D	Femme	43	Non	12	70
D	Homme	51	Oui	20	100
E	Femme	47	Non	15	30
E	Femme	40	Non	12	10
F	Homme	46	Non	15	75
Endocrinologues					
A	Femme	38	Non	9	10
A	Femme	43	Non	15	10
B	Femme	-	Non	10	40
C	Femme	35	Non	8	5-10
C	Femme	-	Non	10	3-5
D	Homme	43	Non	19	20
E	Femme	42	Non	14	30
E	Femme	37	Non	9	50
F	Homme	-	Non	25	5-10
F	Femme	38	Non	8	5-10
F	Homme	63	Non	34	20

La nature des principales pathologies mentionnées dans les entretiens et prises en charges par ces médecins spécialistes est la suivante :

1) ENDOCRINOLOGIE

a. Pathologies oncologiques

Cancer médullaire de la thyroïde, paragangliome, phéochromocytome, néoplasies endocriniennes multiples (NEM)...

b. Pathologies fonctionnelles

Diabète monogéniques (MODY), dysthyroïdie, dyslipidémies (hypercholestérolémie)...

2) NEUROLOGIE

c. Maladies neurodégénératives

Maladie de Huntington ou d'Alzheimer, démence fronto-temporale (DFT), ataxies cérébelleuses...

d. Pathologies neuromusculaires ou du mouvement

Dystonies, maladie de Parkinson, neuropathies (Charcot-Marie-Tooth), myopathies...

De la part de ces spécialistes, ces pathologies font généralement l'objet d'une démarche diagnostique classique (anamnèse, examen clinique, examens complémentaires biologiques / imagerie, traitement médical ou chirurgical, suivi) et plus rarement d'une démarche diagnostique dite présymptomatique (avant l'apparition des symptômes) dans le cadre d'une histoire familiale évocatrice.

Les pratiques médicales en fonction des caractéristiques de la typologie de ces maladies sont explorées et précisées dans le chapitre suivant « **Thèmes récurrents** ».

Thèmes récurrents

Les 4 items marquants qui ressortent des entretiens sont les suivants : (i) une pratique segmentée car ancrée dans les particularismes de chacune des maladies, (ii) des situations problématiques sources de tensions du fait des limites de compétences, (iii) une remise en cause du cadre réglementaire et (iv) les stratégies pour faire face à ces tensions.

- 1) Une pratique segmentée car ancrée dans les particularismes de chacune des maladies.

En Endocrinologie, banalisation et automatisation du test génétique

Dans le champ de la spécialité d'endocrinologie, les pratiques se sont révélées assez différentes selon le domaine de l'endocrinologie oncologique (autour notamment des pathologies comme les paragangliomes ou les néoplasies endocriniennes multiples) ou le domaine de l'endocrinologie fonctionnelle (autour des dyslipidémies, diabète ou anomalies thyroïdienne bénigne).

En onco-endocrinologie, au regard de la nature des maladies, de sa caractérisation, du cumul des savoirs, la réalisation du test génétique est devenue automatique. Ainsi dans l'extrait :

« Pour ce qui est encore des phéo-paragangliomes donc pathologies rares, c'est systématique. Des nouveaux gènes sont découverts, ça permet de contribuer à la caractérisation de ces maladies, de mieux connaître aussi leur spécifications et donc peut-être d'aboutir à des pistes, à des cibles thérapeutiques donc c'est à la fois, pour mieux connaître ces pathologies, pour mieux les prendre en charge, pour mieux suivre, et pour le dépistage familial aussi donc là c'est systématique et ce n'est pas sur la clinique et ça participe à la meilleure caractérisation des connaissances. Pour les phéo-paragangliomes, on ne peut pas ne pas les faire, enfin ça ne serait pas licite. C'est lié à la prise en charge, dans le suivi en tout cas et un suivi plus ou moins attentif et à la prescription de certains examens plus performants pour telle mutation donc c'est une perte de chance si on ne sait qu'un patient a cette maladie. On fait ça aussi chez les asymptomatiques de la famille. Si on trouve une mutation sur quelqu'un on va dépister les apparentés. » Focus group B.

Ce qui est intéressant dans l'extrait ci-dessous c'est l'accent placé sur la temporalité et la concordance des activités. Autour de l'opération chirurgicale se joue une inflexion dans le cours de la trajectoire de la pathologie cancérologique : ce qui fixait l'attention sélective sur une sanction thérapeutique certes délicate n'est que provisoire. La systématisation du suivi conduit à faire le pas de côté de la maladie en direction du scénario génétique. La flèche du temps diagnostique se hisse au plus haut dans le suivi et le plus en amont de la trajectoire des affections cancéreuses avec pour motifs avancés, redisons- le, la précocité, la transmission, la récurrence, le potentiel délétère.

L'indication du test est décrite comme quasi systématiquement associée à une hospitalisation pour un motif d'intervention chirurgicale. L'extrait suivant voit témoigner cette endocrinologue mobilisée sur le suivi de NEM1 (Néoplasies Endocriniennes Multiples de type 1) à propos d'un arrimage entre le moment chirurgical d'une pathologie cancéreuse, l'hospitalisation et le fait que le scénario de test de prédisposition génétique s'invite :

« Pour des dépistages en consultation sur des pathologies hypophysaires ou médullaires où là ça peut m'arriver de proposer le dépistage dès le premier rendez-vous en fait, dès la première consultation. C'est des consultations qui sont longues aussi 45 minutes voire une heure où en posant le diagnostic j'explique qu'il peut y avoir dans un certain nombre de cas une prédisposition génétique sous-jacente et généralement quand je fais le bilan hormonal je propose d'emblée la génétique. Les phéochromocytomes, les paragangliomes habituellement on fait le diagnostic génétique dans le cadre du bilan préopératoire donc aussi précocement, les patients sont hospitalisés en fait en préparation pour la chirurgie, et ça fait partie du package en fait ils viennent et ils ont la génétique au cours de l'hospitalisation. Habituellement, ils sont prévenus en amont mais ce n'est pas non plus systématique parce que des fois l'opération va se faire de façon extrêmement rapide et du coup on est un peu pris par le temps. ». Focus group E.

La conjonction d'une hospitalisation, d'un bilan endocrinologique, et d'un prélèvement, l'ensemble relève d'une sorte d'effet d'aubaine. Autrement dit, la procédure conduisant de la pathologie cancéreuse au bilan, via l'hospitalisation, adresse un signal incitatif pour induire une indication de recherche génétique. Comme en cascade, une série de tâches s'effectue « logiquement » et induit la prescription. Cet effet d'aubaine s'effectue lorsque l'environnement spatio-temporel influence positivement la prescription souhaitée, recommandée dans le cadre de référence médicale, sans que cela ait été prévu en amont. Ainsi, dans l'extrait suivant, qui se situe hors intervention :

« Il y a des patients qu'on découvre la première fois le jour où ils viennent par exemple ils ont vu un ORL en consultation qui a découvert le paragangliome, et donc ils sont envoyés chez nous pour faire un bilan d'extension voir s'il y en a ailleurs et on en profite pour faire le prélèvement génétique. Donc on les découvre on va dire le jour de leur arrivée au cours d'hospitalisation. Donc ils signent le consentement le jour où on les informe, il n'y a pas de délai après et on remplit l'arbre généalogique enfin les externes font l'arbre généalogique et on remplit la feuille de renseignement à ce moment- là. »
focus group A.

L'allure prévisible des maladies chroniques et la prise en compte des incidences lourdes, la connaissance du pronostic vital engagé, la décision thérapeutique scandent une configuration d'organisation qui active systématiquement le test génétique consécutif, le dépistage familial et la recherche de l'extension possible de l'atteinte. L'hypothèse et son applicabilité thérapeutique, pour les atteintes tumorales, semblent le duo signataire d'une autre logique médicale en émergence.

En pathologie **fonctionnelle endocrinologique**, le lancement d'un examen de génétique prend davantage le sens d'une précision diagnostique via l'apport des données biomoléculaires.

« Dans la partie fonctionnelle, ce que je vous disais sur la thyroïde là c'est plus à visée, comprendre ce qui se passe et éviter là pour le coup, pour éviter de pousser les examens plus loin si on a tel ou tel résultat génétique, on sait que le dosage thyroïdien va toujours rester comme ça et donc ça clos le débat et ça évite les examens supplémentaires, ça évite les traitements inutiles... alors des fois on fait... on se retrouve à faire la génétique, enfin rectifier le diagnostic endocrinologique par la génétique. ». Focus groupe D.

En résumé, dans les deux familles de pathologies endocrinologiques, on peut identifier ce qui les réunit par -delà les trajectoires distinctes et les formes d'expressivité. L'accent est placé sur le motif de précocité pour la prise en charge et pour le dépistage familial, sur la causalité génétique des expressions. Cependant, l'équilibre subtil à trouver entre contraintes procédurales, raccourcissement des délais, incitations à l'investigation génétique, et préservation de l'autonomie du sujet reste à fonder. Tant sur le fond de la prise en charge que sur la rhétorique médicale, le nœud anthropologique du choix (approbation versus

imposition) du patient, ou des parents reste marqué du sceau des présupposés de la prise en charge (bénéfices de la précocité, de l'information génétique). Nous soulevons déjà l'hypothèse que l'enchevêtrement des contraintes organisationnelles et des règles médicales de suivi intervient fortement pour harmoniser les pratiques prescriptrices d'examen, et de ce fait infléchissent les normes d'autonomie qui président à l'échange d'informations entre le spécialiste et le malade.

En Neurologie, processus par micro-annonces, devant le manque d'outils thérapeutiques

Dans les pathologies neuro-génétiques préexistent deux cas de figure de l'indication : (1) tests symptomatiques en vue d'une confirmation de diagnostic, (2) tests présymptomatiques avec un risque significatif d'apparition de symptômes d'une maladie évolutive. Alors que pour les tests présymptomatiques, les circuits sont définis comme « systématisés », « codifiés » (voire réglementés dans certains pays comme en France), il est également révélé un circuit pour des patients porteurs de symptômes évoquant une maladie neurodégénérative grave (type Huntington ou ataxie cérébelleuse). Ce circuit débute par un interrogatoire familial qui en est un terme récurrent. Ainsi chez ce neurologue rompu à ces pratiques :

« Comment on pratique ? La recherche de l'histoire familiale fait partie de l'interrogatoire systématique donc quels sont vos antécédents familiaux personnels. On a maintenant de plus en plus de maladies où ça fait partie quel que soit le mode d'entrée de rechercher l'histoire familiale. », Focus group C.

Puis le circuit de prescription est généralement ralenti, scandé par deux consultations, un temps de maturation et réflexion partagé entre le clinicien et le patient. Dans cet extrait ci-dessous, on ressent les doutes, les interrogations qui sont à l'épreuve dans les activités engagées, et qui débordent des seules contraintes d'agenda, d'horaires, de coordination entre le prescripteur et le laboratoire. L'apparent cadrage décisionnel laisse des marges de manœuvre pour la pratique prescriptrice. Ce témoignage ci-dessous fait écho de cette réflexivité :

« Ça se fait en plusieurs temps globalement enfin pour moi en tout cas puisque de toute manière je n'arrive pas à caser ça sur une consultation... enfin quand je vois les gens que je n'avais pas forcément prévu que les arguments aillent vers un prélèvement de toute façon je les revois pour organiser le prélèvement donc... généralement ils sont

déjà un peu au courant, bien au courant sur la première consultation de l'idée de ce qu'on va faire, de ce qu'on peut faire, de ce qu'on recherche, de ce que ça va apporter... en tout cas c'est à ce moment -là que j'explique tout ça, ce qui fait qu'après je leur demande de réfléchir et de me recontacter pour savoir s'ils sont OK pour le prélèvement et s'ils sont OK pour le prélèvement j'organise une deuxième consultation où j'ai anticipé avant les papelards à remplir qui sont très longs et les consentements à préparer etc. et j'ai pris rendez-vous avec le centre de prélèvement ... donc finalement ils ont un laps de temps entre le moment où il y a une hypothèse soulevée et donc le prélèvement et puis l'explication de ce qu'on va rechercher et puis finalement l'accord et le prélèvement qui est réalisé. Mais c'est aussi lié techniquement au fait que je ne peux pas le faire sur une consultation comme ça, trop compliqué. » Focus group B.

Enfin, au moment de la transmission de résultats d'anomalies génétiques, les échanges portent principalement sur les retentissements marquants de cette révélation. Nous avons relevé l'accent placé sur le moment choisi du séjour hospitalisé pour appliquer des marqueurs de la maladie et prononcer des micro-annonces en amont. Dans cet extrait, l'hospitalisation, le bilan, la consultation sont définis et conduits en vue d'un objectif de valorisation d'un examen crucial, particulier, dans la trajectoire du sujet atteint :

« J'ai quand même une préférence pour les hospitalisations de jour pour marquer le coup déjà parce que je pense que ce n'est pas anodin enfin ça nous laisse aussi le temps de bien pouvoir remplir l'arbre généalogique, les renseignements cliniques pour le laboratoire... suffisamment marquer le coup pour le patient, moi je le vois comme ça, à l'occasion d'une hospitalisation...

I1 : Juste pour que je comprenne « marquer le coup » ça veut dire quoi pour la personne ?

JB: Pour qu'on nous reproche pas après d'avoir faire une enquête génétique peut-être demandée un peu à la va vite où on n'aurait pas bien informé le patient pour que ce soit un événement marquant dans son parcours de patient... je le vois comme ça mais c'est très personnel. Ce n'est pas un examen anodin... » Focus group A.

En neurologie, le cadre de référence laisse entrevoir une systématisation accentuée des indications : histoire et récit familial consignés dans un arbre généalogique, attention sélective portée à la temporalité (âges, précocité) et au risque (susceptibilité et prédisposition). Ce faisceau de repères, de routines stabilise l'argumentaire favorable à l'examen génétique particularisé, à sa structure organisationnelle qui va de la consultation au prélèvement sanguin. La tonalité des échanges est marquée par deux préoccupations : laisser le temps d'absorption des informations pour le patient et l'entourage ; le contexte hospitalier et les durées longues de consultation comme vecteurs de dramatisation de ce scénario de recherche

généétique. Le travail réflexif à ce stade s'effectue chez les médecins et les patients. Si en amont, les discours et les pratiques laissent libre cours aux échanges, à l'apprentissage d'informations et d'explications sur cette corrélation maladie donnée et hérédité probable, par contre vers l'aval, les opérations préalables au lancement du test rendent une tonalité directive.

2) Des situations problématiques sources de tensions du fait des limites de compétences

Les données mettent en évidence des foyers de tensions et de dilemmes lorsque les dispositifs de suivi, de prise en charge pour les deux spécialités conduisent à la prescription d'une enquête génétique. L'analyse fait apparaître que cette intersection entre la prise en charge par ce spécialiste et la gestion du test génétique agit comme un révélateur des situations de tensions axiologiques auxquelles les médecins cliniciens sont confrontés et, en creux, du travail réflexif qu'ils opèrent. Cette investigation vise à souligner les conditions d'émergence de ces débats ainsi que leur résolution, au moins momentanée, dans la pratique.

Dans les deux spécialités investiguées dans notre recherche, ce qui occasionne des sources de tension pour les professionnels se présente ainsi : (1) la coordination et la coopération entre les spécialités et les qualifications lors des consultations; (2) le retentissement sur le statut patient et l'impact sur la famille, mis à l'épreuve lors de cette séquence au croisement, d'une pathologie et d'une explication héréditaire ; (3) les énigmes posées par divers effets de la recherche génétique (variants de signification inconnue) et qui relancent des incertitudes à la frontière de la spécialité et de la génétique. Nous effectuerons une lecture horizontale de ces trois ordres de tension (ou trois principales situations problématiques) en investiguant les sources, les types et les modalités de prise en compte des problèmes.

Une consultation d'annonce hybride, à l'interface des spécialités et de la génétique

Lors de la séquence de consultations d'annonce de résultats du test et leur insertion dans une pathologie singulière, des interrogations chez les spécialistes s'expriment sur ce qui relève des qualifications et des compétences dans les pratiques, comme : l'imbrication des savoirs endocriniens, neurologiques et des savoirs génétiques, les limites de légitimité avec les patients lorsqu'il s'agit d'expliquer et de se prononcer sur un diagnostic, un pronostic pour la personne ou sa famille dans des termes appropriés, justes, positifs. Les interviewés extériorisent cette tension en décrivant le fait de ne « pas être à l'aise », de ne pas pouvoir faire face au questionnement des malades et parents, faute de détenir la connaissance génétique nécessaire. Lors de la séquence définie par la consultation d'annonce, et de la suite de la prise en charge, se joue l'interaction complexe entre des professionnels appartenant à des sphères distinctes et qui doivent franchir leurs limites de spécialité, au nom d'un bien partagé, celui du patient.

Une première tension axiologique est ainsi repérable lorsqu'il s'agit de saisir les modes de régulation problématiques des pratiques cliniques entre spécialiste et généticien qui s'établissent avec les patients, concernant le diagnostic, le pronostic et le conseil génétique. La tension est d'autant plus vive que les doutes de compétences sont ressentis déjà lors du moment d'indications diagnostiques du test, lorsqu'il s'agit d'évoquer une hypothèse héréditaire, une anomalie génétique.

Les médecins neurologues comme endocrinologues expriment leurs limites de compétences à cet endroit. Leur raisonnement d'experts sur leur champ en propre trouvent leur aboutissement, et leur horizon. Ce neurologue avoue sans ambages ses difficultés de compétences, de professionnalité, de risque de méfiance chez le patient préoccupé :

« Franchement je ne me sens pas toujours bien face à cette annonce, et j'aimerais... c'est là où vraiment j'aimerais qu'on imagine si c'était possible des consultations mixtes quoi. Je suis en difficulté moi pour répondre à toutes les questions ou peut-être que je n'ai pas les bons termes toujours, en tout cas sur les phénomènes d'anticipation, sur la pénétrance, sur le phénotype, sur tout ça il y a des fois... même si c'était pourtant des pathologies que je connais, il y a toujours des nouvelles questions qui ne m'ont jamais été posées, les gens ont une capacité à poser des questions sur la génétique qui est toujours assez troublante voilà entre la transmission paternelle, maternelle, il y en a plein, plein et des fois je suis un peu déroutée moi, je suis en difficulté hein !... »

J'ai besoin de compétences techniques quand même, évidemment il y a l'annonce mais

j'espère avoir une part de psychologie malgré tout dans l'annonce diagnostique que je fais et que j'ai une petite casquette psychologie même si effectivement je ne suis pas non plus une professionnelle comme une psychologue, effectivement dans les pathologies dramatiques qu'on a évoquées c'est indispensable mais non c'est l'emmerdement technique parce qu'en plus je trouve que c'est vachement important d'être crédible à ce moment -là donc tu dois être un vrai professionnel donc tu dois répondre aux questions. Il ne s'agit pas de dire juste, voilà vous avez cette maladie, il faut que tu sois super bon quoi et c'est là où arrive à mon avis l'expertise du généticien qui devient supérieure à l'expertise de la spécialité en cours et pour lequel moi je me sens parfois en difficulté, ça m'embête parce que je peux me retrouver dans une situation où j'ai l'impression que le patient, pas qu'il a une perte de confiance mais il s'interroge du coup je le renvoie au généticien. » Focus groupe B.

Cette neurologue témoigne de son vacillement socio-professionnel lors des consultations complexes et indéterminées. Elle se perçoit à l'aise dans un type de maladies connues, mais elle ressent un malaise avec les avancées de la génétique et lorsqu'elle se sait (légalement) tenue d'expliquer des résultats.

« Je suis assez à l'aise pour proposer une enquête génétique avec tous les enjeux familiaux auxquels ça peut conduire pour les patients qui ont une maladie de Parkinson, l'identification d'une mutation en-dehors de la GBA finalement n'a pas d'incidence thérapeutique. Je suis beaucoup moins confortable parce que j'ai eu des retours de patients un peu douloureux en fait dans leur décision et qui entre le moment où j'ai évoqué l'éventualité parce que eux-mêmes, un patient qui a 35 ans qui a une maladie de Parkinson s'interroge forcément sur l'origine génétique potentielle de sa maladie. Et je n'arrive pas à accompagner forcément les patients comme je le souhaiterais parce que je n'ai pas les outils génétiques pour le faire, je n'ai pas les connaissances, ni l'expérience du généticien qui me permettent de rassurer le patient ou pas dans sa démarche et de l'accompagner dans tous les enjeux familiaux auxquels ça engage. » Focus group E.

La circulation dans cette zone d'échange a pu déjà s'effectuer en amont, avant la prescription, lors de l'exploration d'une possible indication de test. La délivrance d'informations peut excéder la limite de compétence ainsi que le traduit cette neurologue.

« Je dis systématiquement au patient d'en parler à ses proches pour savoir si eux-mêmes notamment pour ceux qui ont des enfants majeurs pour que tout le monde soit d'accord pour que le prélèvement soit fait mais je suis très mal à l'aise parce que je ne sais pas si je fais bien les choses en fait...

J'ai vu le patient alors il a des classifications profuses avec un premier bilan étiologique qui était revenu négatif et puis sur le plan généalogique plusieurs apparentés, un frère suivi en psychiatrie pour un syndrome dépressif chronique pharmaco résistant. Je me suis dit que j'allais au-delà de ce qu'un neurologue devait

faire, je ne le referai probablement quand même pas ou je laisserai le généticien le faire correctement. » Focus group E.

Une troisième limite ressentie est relative au franchissement de sa professionnalité légitime et du malaise dans la circulation plus ou moins illicite dans une zone mixte, faite d'échanges et d'inconnues, entre la spécialité et la génétique. Il s'agit de la question de l'interprétation, c'est-à-dire de l'imbrication des données, des résultats, produit d'une certaine façon et dans une institution (ici les données d'un laboratoire) avec un savoir diagnostique et pronostique partie intégrante d'un champ de spécialité (endocrinologie, neurologie). Ainsi, cette neurologue :

« Après pour les patients parkinsoniens, il n'y a pas de sanction thérapeutique, il n'y a pas d'essai thérapeutique en cours sur les formes génétiques de maladie de Parkinson donc les annonces sont un peu plus difficiles parce qu'il y a toujours la question de l'enjeu familial derrière quoi. Une fois que le patient a son résultat positif, c'est de savoir comment est-ce que lui-même va communiquer l'information auprès de ses apparentés donc là je laisse la main au généticien. Maintenant, c'est encadré, je dis que ce n'est plus de mes compétences même si on en a longuement parlé avant... je le vois, je propose éventuellement aux apparentés de les rencontrer s'ils ont des questions spécifiques en indiquant que ce n'est quand même pas moi qui ferais la démarche là de prescriptions de l'examen génétique s'ils sont asymptomatiques... » Focus group E.

Cet endocrinologue, chevronné, dans cet extrait ci –dessous décrit son expérience jugée positive de l'interaction disciplinaire autour de la prononciation d'un résultat positif, de la généalogie et dans la maladie familiale, et non plus personnelle :

« J'étais dans l'annonce avec humilité et culpabilité, il n'y a pas de rendu de test génétique en face/face, c'est-à-dire que j'écris, j'explique à la personne. En amont, j'ai expliqué les enjeux, si on trouve une maladie génétique, ça a telle conséquence, on ne va pas forcément dans les détails mais on explique qu'il y aura une enquête familiale et à ce moment- là, quand il y a un test positif je préviens les généticiens, je leur explique qu'il faut convoquer les patients et faire l'enquête familiale. Alors nous on a souvent fait un arbre généalogique quand même. Pour certaines maladies c'est pertinent, pour d'autres il suffit de poser la question. Ou alors on le fait dans le cadre d'une maladie familiale connue mais dans ce cas -là les personnes viennent comme apparentés pour être dépisté et là ils sont déjà au courant on leur réexplique voilà c'était peut-être cette spécificité. Les choses sont réexpliquées quand on les revoit en consultation, quand on les revoit en hospitalisation et bien sûr c'est réexpliqué par les généticiens qui font aussi beaucoup d'explications médicales précises je dirais vraiment ils ont cette culture. Alors je ne sais pas si dans tous les centres français mais ici ils sont très méticuleux pour expliquer quels sont les symptômes, quels sont les risques enfin on voit bien que les patients sont très informés par les généticiens. » Focus group F.

Comment font les praticiens pour atténuer ce type de tension et ses sources ? Des descriptions ci-dessous, il ressort des stratégies différenciées selon les ressources disponibles en qualifications. Tous les centres ne sont pas à la même enseigne. Tel spécialiste compose avec la géographie des lieux. Un exemple de consultation conjointe avancé par cette endocrinologue :

« La conseillère en génétique reste sur [un site hospitalier] quoi ! Et du coup des consultations conjointes en génétique sur des ados, des enfants, ça je l'ai déjà fait donc du coup c'est moi qui me déplace sur [un site hospitalier] ... et généralement quand c'est des jeunes enfants, on fait le dépistage à partir de cinq ans, quand c'est des enfants qui sont mutés, ils nous demandent d'être présent à la consultation d'annonce des résultats avec le généticien et le pédiatre, et psychologue donc on est quatre. » Focus group E.

D'autres font au mieux des ressources rares en génétique clinique (médecin ou conseiller en génétique) dans des hôpitaux moins étoffés. Comme le révèle ce chef de service neurologue :

« On est en grande carence !... je sais qu'il y a peu de généticiens, cliniciens en France alors certainement que les gros CHU sont quand même plus étoffés que nous ça c'est certain ! Ensuite, est-ce que vous êtes suffisants ? Combien vous êtes ? Est-ce que vous arrivez à accompagner... nous, on voudrait moi ça ne me choquerait pas... » Focus group C.

De même, une situation inédite, des connaissances incomplètes, de part et d'autre, attisent le besoin réciproque de rapprochement entre experts, comme le décrit cette neurologue :

« J'ai eu une discussion avec une généticienne de Bretagne pour une patiente jeune, moi j'avais la jumelle et en fait j'ai fait un diagnostic très jeune chez cette dame de la maladie d'Alzheimer du coup j'avais proposé... ça a un intérêt pour les généticiens bien sûr, et finalement la jumelle elle arrive aussi avec un diagnostic de la maladie d'Alzheimer, du coup de Bretagne elle vient me voir, vu que je suivais sa sœur et finalement c'était plus simple qu'elle fasse le diagnostic en génétique donc j'ai eu la généticienne au téléphone, et elle ne savait pas qu'il y avait cette thérapeutique. Finalement, oui on partageait de l'information toutes les deux et on s'apportait beaucoup et là pour le coup moi en pathologie Alzheimer clairement j'avais quand même toutes les clés quoi. C'est pour ça que les généticiens sont demandeurs des fois qu'on soit là... » Focus group E.

La complexité des situations pathologiques est telle que la division du travail entre les deux mondes de spécialité et de génétique reste structurante. Les consultations en duo (spécialiste

et généticien) de rendu de résultats ne sont pas pratiquées. Par anticipation, lors des consultations lorsque la phase de l'annonce et de la prise en charge prend une tournure plutôt génétique, la proposition du spécialiste est de prendre rendez- vous pour un conseil génétique. Dans l'idéal, une consultation en duo serait bénéfique, ce qui est un pas de côté par rapport à la pratique orthodoxe de la consultation inter –individuelle :

« C'est là tout le sens dans le rendu, vraiment dans l'idéal... la possibilité de faire une consultation mixte quoi, au moins un truc où on est tous les deux, enfin deux personnes autour de la table, le généticien et le neurologue, ou l'endocrino ou voilà avec la famille pour pouvoir expliquer le truc de façon plus pertinente que de le faire un puis l'autre et pas ensemble... » Neurologue, Focus group B.

Une consultation mixte informationnelle/émotionnelle face à la maladie familiale

Autour de l'information délivrée avec le résultat du test génétique puis de la communication avec le malade, se noue une seconde tension axiologique vivement ressentie par ces praticiens. Cette tension est habituelle dans les activités médicales. Toutefois, cette consultation est aussi traversée par les représentations des praticiens quant à la nécessité de montrer l'importance du test génétique dans une optique non plus individuelle mais familiale. Ce test est présenté comme particulier en raison des enjeux identitaires et familiaux, qui mettent à l'épreuve la trajectoire du sujet et de son entourage. Dit autrement, ce qui est une affaire délicate pour soi dans une maladie chronique, advient par l'entremise de l'hérédité et de son instrumentation de mesure (l'examen génétique) une affaire autrement délicate pour soi, dans son rapport intime et social, avec sa famille filiale déjà là, et aussi avec sa famille en devenir, celle de la génération suivante. Enfin, dans de nombreuses pathologies, il n'existe pas de sanction thérapeutique (au moins actuellement). En l'absence de traitement et donc de bénéfice médical patent, les enjeux d'un résultat défavorable varient selon la maladie, sa gravité, sa pénétrance ou les possibilités de modifier des choix reproductifs par exemple.

Rarement, la configuration familiale peut conduire en amont à des refus de recherche génétique justement par crainte des révélations sur le caractère familial, héréditaire de la maladie donnée. Cette endocrinologue nous le rappelle :

« C'est une famille où on était très suspicieux d'un diagnostic génétique chez un patient qui a refusé de faire l'enquête génétique et on savait que si les enfants étaient atteints on pouvait quand même dépister des choses précocement et éviter des morts

subites ou ce genre de choses. C'est plus dans le refus de l'enquête génétique que ça pose problème en fait. C'est difficile des fois de trouver les arguments pour faire changer d'avis... » Focus group C.

Sur ce type de tension, les entretiens rappellent la valeur de la réponse argumentée au questionnement des parents. C'est le cas de cette endocrinologue :

« Je pense que quand on annonce le gène, il faut annoncer la pénétrance de la maladie, il faut annoncer les modalités de diagnostic, les modalités de suivi, il faut annoncer aussi les traitements à l'heure d'aujourd'hui qui ne seront peut-être pas ceux qui seront proposés demain parce que la maladie on ne sait pas donc il faut pouvoir expliquer tout ça parce que la grosse question qui revient, la grosse question c'est quand même « et mes enfants ? Quels risques pour mes enfants ? Et est-ce que ça saute des générations ? » c'est les trois questions qui reviennent. » Focus group E.

Plus généralement, le diagnostic personnalisé nécessite la diffusion de l'information dans les familles et cette posture est problématique. Le conseil génétique surtout en neurologie, ouvre donc, après la confirmation d'un diagnostic précis chez une personne atteinte, la perspective pour les parents ou apparentés d'envisager un diagnostic présymptomatique ou un diagnostic prénatal. Étant donné les enjeux de ce type de test génétique, il est important de souligner que le conseil génétique oblige à une coordination serrée comme déjà évoquée qui ne va pas de soi pour le médecin non-généticien. Le conseil génétique, notamment en neurologie reste complexe, compte tenu de la grande hétérogénéité phénotypique et génétique des nombreuses affections qui existent, et du défaut de pénétrance de certains des gènes impliqués.

In fine, la question du dépistage familial ouvre une brèche dans la représentation ancrée de la parentalité. Le terme dépistage impacte simultanément la réalité du sujet et celle de son écosystème familial : si dépistage, dès lors que le résultat revient positif, la maladie devient familiale et non pas seulement singularisée. Là encore, le motif de précocité et celui de prise en charge prématurée, aussi justifiables qu'ils soient médicalement parlant, ne gommant pas le fait que l'information associée au dépistage remanie en profondeur la cartographie génétique familiale.

Reprenons cette proposition à l'aide de ce témoignage d'une endocrinologue :

« Certains enfants qu'on peut opérer dès l'âge de six mois de la thyroïde quand on sait qu'ils sont mutés parce que le cancer il peut être là dès six mois donc ça a une implication

directe. Alors après c'est peut-être le propos plus tard mais moi j'ai des soucis avec plusieurs patients pour le dépistage de leurs enfants. Je pense à un patient notamment où ça fait plusieurs fois que je reviens à la charge où il n'y a pas de consultation qui a été faite, où il y a un risque de cancer qui est important, c'est une chance sur deux et pour l'instant les deux enfants ne sont pas dépistés. La maman je l'ai vu une fois au tout début de la prise en charge de son mari mais depuis je ne l'ai jamais revu en consultation, j'ai fait plusieurs courriers au médecin traitant etc. et la dernière fois que j'ai rencontré une généticienne, j'en ai rediscuté avec elle, elle m'a proposé de faire faire un dépistage biologique, puisqu'on a un marqueur biologique de ce cancer donc les ordonnances ont été faites, données au papa pour le dépistage biologique, pour l'instant j'ai rien ! Pour l'instant, j'ai deux enfants dans la nature, non dépistés, je ne sais pas s'ils sont malades et ça je trouve ça insupportable ! Enfin je trouve ça très difficile à gérer d'expliquer pourquoi ce père qui pour le coup a fait toutes les atteintes et a quand même un cancer métastatique ne va pas dépister ses enfants, je trouve ça extrêmement compliqué à comprendre, et à accepter de mon point de vue pour le coup. Après je ne suis pas à sa place mais je trouve ça... après c'est toute la discussion du problème du dépistage familial... mais c'est difficile ! Après quand c'est les frères et sœurs tout ça, ça me gêne plutôt moins chez les adultes mais ils sont responsables de leurs enfants et qu'ils ne le fassent pas à des enfants qui ne sont pas capables de juger pour eux-mêmes... ! » Focus group A.

Une proposition de test génétique peut être altérée par la crainte de rompre un secret de famille. Il existe dans les familles des difficultés importantes à parler de la maladie, de l'origine génétique de celle-ci et dans certains cas de « mensonges d'amour » qui ne permettent pas que l'information circule. C'est le cas suivant présenté par un neurologue :

« Une mère ne voulait pas faire faire un test génétique à son fils qui est adulte pour une amyotrophie spinale parce qu'elle savait très bien, en fait elle avait fait une FIV et elle avait peur que son fils découvre qu'elle avait fait une FIV et que le père n'était pas le père donc je lui expliqué que l'analyse génétique n'allait pas du tout répondre... » Focus group A.

Le délicat partage entre l'annonce de la pathologie et l'annonce du caractère héréditaire constitue un défi pour les interviewés. Cette endocrinologue détaille ci-dessous ce cas de maladie rare avec cette oscillation entre les deux ordres de connaissances et de conséquences sur le suivi. Par ailleurs, elle souligne le fait crucial, que les temporalités et les profils (pathologie et héréditaire) sont disjoints puis ensuite se nouent lors de l'annonce proprement génétique. Le patient et sa famille effectuent ce travail de mise en signification de cette double annonce entremêlée et pourtant aux enjeux distincts quant à la surveillance et à la qualité de vie.

« Je trouve qu'ils sont moins marqués par l'annonce de la maladie génétique que par l'annonce de la maladie elle-même avec le suivi que ça va entraîner enfin je trouve... »

I1 : Quelles différences vous faites entre les deux ?

XX: Vous avez un phéochromocytome même sans rien, de toute façon un phéochromocytome il y a un suivi à vie parce que ça rechute dans 10% des cas, vous avez votre phéo, si vous n'êtes pas muté, vous allez quand même avoir un suivi à vie, ça ne changera rien, vous nous verrez une fois par an pendant 30 ans s'il faut. Si vous êtes muté, alors sauf la mutation SDHB qui a un plus gros risque de location secondaire donc de cancer mais hormis celle-là les autres pour soi ça ne change pas grand -chose, c'est plus pour les enfants et les apparentés que ça change quelque chose parce que pour vous en fait le suivi sera le même, votre pathologie à vous globalement c'est la même. » Focus group A.

Enfin, la famille se voit directement affectée dans sa qualité de vie. En effet, l'expérience de la maladie chronique génétique se présente d'une manière qui reconnaît à la fois les faits biologiques et sociaux : les faits biologiques peuvent devenir sociaux notamment lorsque d'autres personnes répondent au malade du point de vue de ses atteintes corporelles. Ce sont les termes mêmes proposés par cette endocrinologue :

« ...Oui parce que certaines fois dans certaines pathologies on sait que la mutation génétique va déclencher certaines pathologies mais pas systématiquement et puis pas pour tous les patients de la famille donc il y a une espèce de surveillance systématique pour différents organes alors que les patients n'ont même pas encore de symptômes.

...Des fois ils nous disent « oui j'ai cette espèce d'épée Damoclès au-dessus de la tête »... C'est qu'il y a eu une anomalie sur un organe qui a fait trouver cette mutation génétique et donc après on va leur dire « ah oui mais alors peut-être que vous allez pouvoir avoir ça, ça, ça mais peut-être jamais » et donc on va faire plein d'examens tous les deux, trois ans pour dépister ça avant même que vous soyez symptomatique. » Focus group C.

La prise de décision de dépistage est source d'hésitation : l'idée de la transmission peut être niée. Même si l'information est juste et non invasive, incarnée dans une argumentation et une discussion, elle peut activer une ambivalence conduisant au déni, au refus de savoir. La promesse raisonnée d'un avenir plus bénéficiaire pour soi et les apparentés, se voit contrée par l'anxiété d'un destin indéterminé. La suggestion d'un dépistage peut donner lieu à un choix reporté. La projection sur la temporalité est source d'incertitude : quelle descendance ? A quoi peut servir le fait d'être informé d'un label génétique ? Comme l'évoque cette endocrinologue :

« J'ai quelqu'un dont la maman est décédée, et l'adolescent a été dépisté plus tard, je pense que... c'est une réaction courante de se cacher les yeux et de se dire que non on n'a pas pu transmettre la mutation à son enfant... »

I1 : Vous voulez dire que malgré le fait que vous leur avez transmis ces informations- là, ils pratiquent néanmoins le déni ?

C'est vrai qu'on y est confronté assez souvent et c'est délicat de se dire qu'on a une personne qui pourrait être dépistée, qui pourrait être traitée, qui pourrait être guérie et qui va peut-être développer un cancer métastatique parce qu'elle n'a pas eu la possibilité de se soigner. Et j'ai un patient dont les filles se sont fait dépister et elles ont attendu que les premiers enfants soient majeurs avant de commencer le dépistage, il leur a fallu du coup 20 ans avant de commencer à faire le dépistage de leurs enfants. » Focus group A.

De nouveau, dans cet extrait la question complexe du lien entre le profil génétique individuel, la recomposition familiale et la temporalité projetée se trouve formulée. Entre le résultat défavorable d'un examen biomoléculaire et l'apparition des signes il se passe parfois beaucoup de temps : et le statut génétique du sujet lui permet de savoir qu'il passe d'un état de bonne santé à un état de maladie.

Des énigmes : résultats ambigus et situations inédites

Certains résultats biomoléculaires comportent des informations dont l'interprétation n'est pas univoque, stabilisée au regard des connaissances actuelles. Elles nécessitent encore une accumulation de connaissances pour en obtenir une information plus claire de nature à confirmer un rôle pathologique ou non lié au phénotype observé. En cela, ce type de tension est l'objet de questionnement et de stratégies d'atténuation pour les praticiens.

Un premier constat dans l'analyse est à l'endroit des hésitations sur les apports de ces données dans la régulation professionnelle entre spécialité et génétique. Le doute sur la frontière compétence/incompétence s'instille lorsque le spécialiste reste dubitatif quant à la valeur bénéficiaire de la recherche mutationnelle. Par exemple, ce neurologue dont le discours fait état de façon récurrente de son scepticisme et de sa nette prudence envers le test génétique. Selon lui, c'est en amont, dès la proposition que le dialogue entre le patient et le clinicien met à l'épreuve à la fois la compétence en génétique, et le potentiel de compréhension de ce qui se joue au moment de l'indication. Il anticipe l'éventualité d'une situation inédite, induisant un examen supplémentaire. En toute logique médicale, pour

s'autoriser à proposer, puis prescrire, il importe que le praticien sache ce qu'il escompte en retirer. Las, selon les cas, la complexité, l'incertitude sont aussi présents. Sa formulation critique restitue le fait que cet examen donne cours à des situations d'inconfort qui jalonnent toute la chaîne des activités :

« je sais que j'ai une incompétence sur les morphotypes, et là il y a réellement une plus-value clinique devant une encéphalopathie quelconque, devant un retard mental quelconque ça peut nous arriver d'avoir des diagnostics très tardifs, et je trouve qu'ils ont quelques fois une drôle de tête et ça m'est arrivé d'envoyer des photos de temps en temps... mais là il y a complètement une incompétence de ma part. Et la deuxième chose concernant les examens génétiques et je ne sais pas quelle est la bonne pratique, on a un arbre... » « ça ne peut pas être autre chose qu'une chorée de Huntington » on est sûr ! ... Par contre, au niveau de la prescription j'avais l'impression mais c'est au patient de nous dire s'il a tout compris, mais de lui avoir tout expliquer, si c'est positif voilà les conséquences que ça aura, si c'est négatif, voilà ce qu'on fera et tout. Et donc après le résultat moi je pense qu'on peut le donner très rapidement si on l'a bien expliqué et puis après revoir le patient, ce qu'il en a compris, comment il a vécu ça. Mais normalement, de la part de moi qui suis médecin je pense avoir bien balisé les choses. Je ne suis pas sûr et je sais très bien que le patient n'a peut-être pas compris tout le charabia que je lui ai donné. Mais je pense que c'est en lui expliquant les conséquences que l'on peut s'autoriser à faire le prélèvement. » Focus group B.

A propos de résultats ambigus, certains médecins procèdent au constat que la gestion de ces variants de signification inconnue est inscrite dans la pratique médicale et donne lieu à des coopérations accrues avec les généticiens cliniques, ou les chercheurs du laboratoire. Cet endocrinologue décrit ainsi ce dialogue sur le degré de « relevance » (significativité) c'est-à-dire de « pathogénicité » des variations d'un gène donné :

« Ce problème -là on l'a aussi lors de nos réunions mensuelles avec la biologie moléculaire de savoir si ce que l'on a trouvé comme variant est relevant ou pas donc ça c'est quotidien aussi. On l'a pour des cas particuliers pour des malformations ou pour des associations de symptômes pour lequel on sent qu'il y a quelque chose de génétique, un peu d'endocrino mais il n'y a pas que ça. » Focus group D.

La pratique de navigation entre l'attendu et l'inattendu est intégrée dans le quotidien du spécialiste, avec ce que cela suscite comme nouvelles incertitudes, donnant cours à des débats entre professionnels sur les significations, mais aussi sur les informations à délivrer, sur le discours (fait d'indétermination pronostique) à tenir à la famille, par -delà le patient. Comme le narre cette neurologue évoquant un dossier :

« En fait on se retrouve avec quelqu'un qui a une maladie de Huntington où aucun des parents n'est symptomatique. Ou un parent symptomatique d'un côté et on trouve que la mutation vient de l'autre partie de la famille ! Ou une fois il y avait une situation où aucun des deux parents n'était symptomatique et en fait c'était parce qu'il y avait un allèle intermédiaire... » Focus group D.

Les contenus des entretiens mettent l'accent sur le fait que des résultats ambigus sont tenus d'être transmis à la famille. Des praticiens professent effectuer un pas de côté, dans l'attente de nouvelles données et de connaissances sur le cas. Comme ces 2 endocrinologues :

« C'est quand même des variants en lien avec la pathologie c'est-à-dire qu'on n'est pas certain du lien mais ils ne sont pas allés voir un variant sur un truc qui n'a rien à voir. »
Focus group A

« On fait un peu abstraction, enfin un patient qui a un paragangliome, on ne sait pas s'il est pathogène ou pas, il a été recherché chez les parents, moi je vais faire mon suivi de pathologie, j'en fais abstraction en attendant que la science évolue. Après j'ai fait faire une recherche de mutation chez une adolescente en présence des parents, elle était d'accord, on fait signer les parents pour le consentement ». Focus group A.

Il reste à signaler les cas de formes spécifiques, donnant cours à des expressions modérées de la pathologie qui sont interprétables.

« Notre problème ça va plutôt être mais ça comme tout le monde, c'est par exemple on trouve sur une maladie réputée récessive on trouve quelque chose d'hétérozygote et on va se demander si on est sur une forme light hétérozygote ou est-ce que ça n'a rien à voir et c'est un variant pathogène mais qui ne s'exprime pas parce qu'il faudrait qu'il soit homozygote donc là on a souvent ce genre de questions on ne va pas avoir du mal à interpréter. » Neurologue, Focus group D.

La restitution aux patients et aux apparentés est délicate puisqu'elle s'appuie sur des constats d'entités biomédicales malaisées à interpréter, aux énoncés incomplets.

Dans ces circonstances difficiles, le cadre réglementaire français assez précis n'apparaît pas être de nature à aider le médecin dans sa pratique de prescriptions de tests génétiques. Il paraît même pouvoir être remis en cause.

3) Un cadre réglementaire Français non adapté aux pratiques

Dans ce chapitre, nous n'avons pas jugé utile de distinguer les pratiques des 2 spécialités de neurologie et endocrinologie tant elles nous sont apparues semblables et que la réglementation elle-même n'introduit habituellement pas de distinctions. A noter qu'en France l'organisation réglementaire du parcours de soins en matière de génétique a été volontairement orienté sur diagnostic génétique présymptomatique et le prénatal avec notamment la constitution d'une équipe pluridisciplinaire (spécialiste, généticien, psychologue) et une temporalité / séquentialité au cours du processus. Concernant les tests génétiques en matière de diagnostic chez un patient symptomatique, il apparaît que la loi répond à des exigences de protection des personnes et des familles, mais n'apparaît pas ajustée aux réalités cliniques et aux professionnels. Par exemple, la notion de « gravité » inscrite comme telle dans la loi afférente à la gestion d'un test génétique, apparaît comme inadapté à la pratique clinique, alors qu'elle en fait un élément important dans l'obligation de transmission d'une information à caractère génétique aux apparentés.

Insuffisance modérée et reconnue des connaissances autour de la réglementation

La méconnaissance de la réglementation française entourant les prescriptions d'un test génétique est rapportée dans la grande majorité des entretiens. Il est souvent fait mention d'un besoin de formations spécifiques dans ce domaine voire d'une remise à niveau⁴¹.

« On a une formation légale qui date un petit peu. La loi évolue très vite, on n'a pas de remise à niveau, on est censé être au courant mais on n'a pas de formation donc c'est compliqué et puis il y a des choses pour lesquelles on sait qu'on ne fait pas correctement »
Focus group A.

Pour autant, les propos exprimés font allusion à une certaine prudence, pour la plupart des situations spécifiques à la génétique faisant l'objet d'une procédure réglementaire⁴², en n'hésitant pas à solliciter des avis complémentaires. Ainsi, différentes ressources sont

⁴¹ Une seule équipe n'a pas émis de souhait particulier probablement en lien avec la formation en génétique très poussée (doctorat en sciences) de son responsable et du statut de centre de référence Maladies Rares reconnue officiellement par le ministère (A).

⁴² Article 16-10 du Code civil et Article L1131-1 et suivants du Code de la santé publique

déclarées comment étant pourvoyeuses de connaissances autour de la réglementation : les liens avec l'équipe locale de génétique, des réunions de concertations pluridisciplinaires, des recommandations établies par des sociétés savantes de leur discipline ou encore des formations lors de congrès.

« C'est les généticiens mais c'est aussi nos sociétés savantes, nous en congrès on a eu des topos sur ça, en nous disant, enfin certains généticiens qui nous ont dit... par exemple à des journées formations endocrino où voilà on a dit « il y a eu des changements dans la loi... » on a été informés comme ça... » Endocrinologue, Focus group C.

A défaut de connaître les exigences réglementaires, il est habituel pour eux de se référer à leur équipe de génétique (médecin généticien ou conseiller génétique) locale.

« On avait demandé à XXX [généticien local] d'intervenir dans nos services il y a un an pour nous indiquer justement quelle était la législation dans les prélèvements qu'on pouvait être amenés à faire » Neurologue, Focus group E.

Même si pour aucun d'entre eux, il n'est fait mention d'une formation médicale continue spécifique dans ce domaine, des connaissances adéquates autour de la réglementation ont été mentionnées à plusieurs reprises. Par exemple, le principe d'une information complète et la signature d'un consentement écrit est cité dans tous les *focus groups*. Comme dans cet extrait :

« C'est toujours présenté par un médecin senior de toute façon... c'est nous qui faisons l'arbre généalogique, qui faisons signer le consentement aux patients... on s'aide aussi des brochures » Endocrinologue, Focus group E.

Les médecins non-généticiens connaissent également des éléments de la procédure encadrant le diagnostic présymptomatique d'une maladie génétique ou la nécessité d'une diffusion d'une information à caractère familial. Cela est marquant dans ces 2 extraits suivants :

« Ensuite le circuit [en présymptomatique] c'est un peu variable aussi mais pour certaines maladies, la maladie de Huntington c'est très codifié, ils vont aller voir le généticien, ils vont aller voir le psychologue » Neurologue, Focus group F.

« Surtout que dans le consentement qui est indiqué par le généticien ici, il y a quand même beaucoup de choses à lire avec les informations sur les apparentés, si le patient est d'accord pour informer une fois que le diagnostic est porté, il y a toutes ces

informations-là, faut quand même lire le papier à tête reposée il est assez complet »
Endocrinologue, Focus group C.

Il est également relevé des situations où l'obligation légale du consentement peut être rendue délicate dans certaines circonstances, en particulier en cas d'atteintes cognitives de la personne. Ce sont des états limites auxquels l'obligation légale ne répond pas. L'incapacité de consentir donne lieu à des arrangements :

« Dans mon champ d'action, on a eu des diagnostics de maladie de Huntington chez des personnes âgés de 80 ans qui étaient en incapacité je ne sais pas comment ça s'est passé exactement mais elle n'était clairement pas en état de recevoir l'information génétique... mais on lui a donné l'info, ce document a été signé mais est-ce qu'elle avait compris les implications je ne sais pas mais de toute façon elle ne les avait pas compris quand elle était hospitalisée, elle ne les aurait pas compris dans un an, deux ans, cinq ans... la signature qui a été apposée n'était pas la signature d'une personne qui était en état de comprendre. » Focus group A.

C'est par un détour, la signature d'un proche, que le consentement est obtenu. Non sans tourments. Comme le signale ce neurologue :

« Si un patient est très cognitivement atteint, on passe par la famille ! On recueille l'accord pour tous les examens je dirais, si lui n'est pas en capacité de donner son consentement, s'il n'a pas compris effectivement quel était le sens...

I2 : Et quels proches ? Parce qu'on se rend bien compte que dans ces histoires familiales évidemment le conjoint, la conjointe n'a pas tout à fait la même place que le parent ou que l'enfant qui pourrait être concerné par la maladie.

On passe quand même par le conjoint en premier parce que en général en consultation c'est le conjoint qui les accompagne donc on explique notre démarche etc. et d'ailleurs après s'ils ne veulent pas en parler... il y en a aussi qui ne veulent pas en parler à leurs enfants d'ailleurs donc ils n'ont pas voilà... donc après nous on explique, si le résultat est positif on leur dit que peut-être que ça serait bien d'en parler aux enfants mais on dit et redit mais on a tous les cas de figures ! On a des parents qui ne veulent pas dire aux enfants parce qu'ils n'ont pas envie de faire peur aux enfants. On a des enfants qui ne veulent pas qu'on leur dise... il y a je dirais tous les niveaux mais là encore... enfin je crois que ça dépend vraiment de la maladie et des symptômes c'est-à-dire qu'il nous arrive aussi parfois de reprendre l'histoire familiale quand on a posé le diagnostic et dire « est-ce qu'on peut voir un patient jour en consultation, leur demander est-ce que vous avez dans la famille des histoires neurologiques, psychiatriques etc. » ils vont dire non, et puis ça va cheminer et un an plus tard quand on les a vus deux fois ils vont dire « ah je n'y avais pas pensé mais on en a parlé entre nous en repas de famille et en fait ma tante machin... » et ils ne le savaient pas ça donc c'est des informations qu'on a plus tardivement et on leur dit, nous soit on a un diagnostic, on dit selon le mode de transmission ben peut-être qu'il faudrait en parler à telle personne. » Focus group C.

Le cas des mineurs ouvre à un questionnement dans de rares cas, soulignons-le, sans doute en lien avec le fait que les mineurs sont habituellement vus par des pédiatres (non interrogés dans cette étude) ou des généticiens. Cependant la question du test génétique chez des enfants mineurs, à la demande des parents, se pose régulièrement et est connue des spécialistes, comme le mentionne cette neurologue :

« Alors les mineurs c'est exceptionnel, effectivement on a eu quelques cas très rares mais là ce n'est pas un souci, on a les parents, il n'y a pas de problème ! Les mineurs pas souvent mais on est parfois confrontés, au fait de refuser de faire les tests parce qu'on a des demandes de mineurs qui veulent des test présymptomatiques ce que la loi nous interdit de faire donc là on leur explique qu'on ne fera pas ça avant la majorité mais on a toute la prise en charge où on les accompagne parfois à la fin de leur minorité jusqu'à ce qu'ils soient majeurs. »

Dans ce même extrait, le médecin évoque une situation délicate de tutorat légal :

« Il nous est arrivé par contre d'avoir quelques situations où la clairement on était au-delà d'un consentement même un petit peu souple dans son interprétation et à ce moment -là on ne l'a pas fait, on est passé par le tuteur, le représentant légal et il nous est même arrivé une ou deux fois d'avoir des représentants légaux, des tuteurs qui ont refusé de signer en disant que ça ne faisait pas partie du mandat qu'il leur avait été donné par le juge des tutelles et il nous est arrivé, il y a plusieurs années une ou deux fois de remonter au juge des tutelles pour que le juge des tutelles autorise le tuteur à signer le consentement. On était dans des situations où les diagnostics avaient probablement aucun intérêt pour le patient en question mais pour lequel on pressentait qu'avoir l'ADN serait important pour la descendance et pour la famille. Donc voilà on a quelques situations un peu plus compliquées par rapport à ça et on gère au cas par cas. » Focus group D.

Ainsi, certaines situations, non prévues par la réglementation, comme l'incapacité cognitive de consentir, en l'absence de mesure de protection judiciaire et d'un régime de représentation de type tutorat, peut aboutir à des solutions pragmatiques individuelles qui font l'objet d'une concertation pluridisciplinaire.

Si ces médecins non-généticiens reconnaissent une connaissance limitée de la réglementation autour de la prescription d'exams génétiques, ils n'en déclarent pas moins une certaine méfiance.

Scepticisme par rapport à la pertinence de cette réglementation

Si l'opinion générale est favorable à une certaine régulation des pratiques en génétique, cet encadrement n'apparaît pas devoir être réservé à cette seule discipline médicale. La génétique n'est pas toujours perçue comme une discipline médicale à part entière et où l'aspect médico-légal n'apparaît pas comme plus important que dans d'autres disciplines médicales.

« Je trouve que là il y a aussi, à l'avenir, à discuter de savoir si la génétique, c'est un examen complémentaire qui est demandé par le médecin qui prend en charge le patient ou si à partir du moment où c'est génétique ça rentre ... donc est-ce que la génétique est une spécialité ou est-ce que c'est un outil au niveau du soin, je pense que c'est une question » Neurologue, Focus group B.

Ces médecins souhaitent avant tout rester pragmatiques et ne pas se laisser dicter une conduite qu'ils ne jugeraient pas bénéfique pour le patient. En effet, plusieurs équipes ont mentionné le fait que ce qui apparaît avant tout difficile pour le patient c'est l'annonce de la maladie elle-même avec l'association à un pronostic plus ou moins sombre et ses possibilités (ou impossibilités) de traitement, plutôt que la cause génétique de cette maladie.

« On est vite confronté au pragmatisme ...Est-ce qu'on va aider ou pas le patient avec ce prélèvement [génétique] ? » Endocrinologue, Focus group D.

Les professionnels expriment surtout des craintes par rapport au fait que l'information familiale ne soit pas transmise notamment lorsqu'une prédisposition génétique peut faire l'objet de mesures de traitement ou de prévention. Comme un effet de balancier autour du bien-fondé du suivi à proposer lors d'un diagnostic présymptomatique, plusieurs médecins s'interrogent sur les préjudices psychologiques, du rythme et de la complexité des examens imposés à des personnes en bonne santé.

« Et on a comme ça des cohortes de patients avec des maladies potentiellement graves qu'on ne revoit plus, qui sont perdus de vue. On s'en rend compte à des occasions..., ça veut dire qu'on sait qu'on fait les choses très mal » Endocrinologue, Focus group F.

Le scepticisme autour d'une réglementation trop contraignante est illustré par le fait que ces médecins ne s'interrogent pas sur d'éventuels risques juridiques en cas de non-respect de la réglementation et trouve son illustration dans la notion de « gravité ».

La notion de gravité apparaît comme relevant davantage du domaine juridique que médical

La notion de gravité dans une maladie génétique a fait l'objet d'un arrêté en 2014⁴³. Elle a été définie par différents critères de façon à préciser les conditions pour lesquelles une « anomalie génétique grave » devait faire l'objet d'une diffusion à la parentèle selon les termes de la loi de Bioéthique de 2011 et ses décrets et arrêtés associés en 2013⁴⁴.

Pour les médecins interrogés, la notion de gravité est unanimement et d'emblée associée à une maladie entraînant un décès ou un risque de handicap sévère ou une perte d'autonomie significative (notamment lorsque la maladie neurodégénérative, type Alzheimer ou maladie de Huntington, entraîne une atteinte cognitive).

« C'est une perte d'autonomie, et une perte des fonctions intellectuelles pour ma part donc je considère que c'est grave effectivement oui » Neurologue, Focus group E.

Dans un deuxième temps, la notion de gravité est discutée selon qu'elle est appréciée du point de vue des médecins ou du point de vue des patients. Dès lors ce qualificatif n'apparaît pas approprié tant il apparaît comme une notion subjective, ressentie avant tout par le patient en lien avec sa propre histoire familiale ou la projection de la maladie et de l'impact qu'il s'en fait pour son avenir.

« On ne peut jamais regarder la gravité d'une maladie avec les yeux et les filtres d'un médecin et que comme on le dit... je paraphraserai ce qu'on dit sur la douleur en disant la douleur est ce que le patient dit ce qu'elle est et je dirais que la gravité est ce que le patient projette » Neurologue, Focus group D.

Dès lors, ce terme qui apparaît davantage comme une notion juridique que médicale, n'est pas utilisé en pratique.

⁴³ Arrêté du 8 décembre 2014 définissant les règles de bonnes pratiques relatives à la mise en œuvre de l'information de la parentèle dans le cadre d'un examen des caractéristiques génétiques à finalité médicale

⁴⁴ Arrêté du 27 mai 2013 définissant les règles de bonnes pratiques applicables à l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales.

4) Les stratégies pour faire face à ces tensions

La faible fréquence des situations et leur climat émotionnellement exigeant conduisent les praticiens à se faire aider. Par exemple, cette neurologue qui lors de la consultation est mise à l'épreuve par la gravité de l'affection rare (Démence Fronto-Temporale DFT), la jeunesse, les réactions émotives des malades et des parents.

« Je ne ferai plus toute seule une mutation de DFT qu'on ne pressent pas forcément sur l'arbre généalogique... ça touche des gens très jeunes donc forcément les enfants sont vraiment très jeunes, 20 ans quoi 25 ans, la mère avait 48 ans... Des jeunes adultes avec beaucoup de questionnements. Et en plus la DFT c'est une maladie terrible donc avec une grosse colère par rapport à la maladie ! J'ai ce cas en tête parce que c'est ce cas qui m'a fait dire qu'il fallait que je réfléchisse à mes pratiques... c'est un peu parti en live avec une grosse colère, un gros ressentiment vis-à-vis de la maladie avec des jeunes ados, et des problèmes familiaux que moi je ne maîtrisais pas du tout et du coup c'est complètement parti en cacahuète... donc là je pense que je m'entourerai à l'avenir... »
Focus group E.

Pour faire face à ces tensions, deux stratégies non exclusives sont évoquées par ces médecins non-généticistes.

Des consultations en binôme

Pour répondre aux tensions induites par les procédures réglementaires encadrant la réalisation des tests génétiques mais également pour des raisons de connaissances techniques voire de situations inconfortables déstabilisant le médecin dans sa position de « sachant », les médecins non-généticistes ont émis à de multiples reprises le souhait de réaliser des consultations en binôme.

« ...franchement je ne me sens pas toujours bien face à cette annonce, et j'aimerais...c'est là où vraiment j'aimerais qu'on imagine, si c'était possible, des consultations mixtes ... » Neurologue, Focus group B.

Leurs mises en place sont rendues difficiles par l'absence de généticiens disponibles sur site, la distance géographique entre les équipes d'un même hôpital ou la rareté de la maladie qui explique qu'il apparait difficile de mettre en place une organisation spécifique. Cette collaboration renforcée est confirmée par le souhait de ces praticiens non-généticistes

de ne pas confier l'annonce du caractère génétique de la maladie uniquement aux généticiens notamment parce celle-ci doit s'intégrer dans une prise en charge globale qui n'est pas du ressort de ce seul spécialiste.

« Le généticien tout seul il ne fera pas grand-chose, si c'est pour appuyer sur une machine et rendre un résultat, ça tout le monde va être capable de le faire au bout d'un moment, le problème c'est la correspondance avec la clinique. Et à partir du moment où vous n'avez pas ce couple, la génétique n'aura pas de sens ! » Endocrinologue, Focus group D.

Des besoins de collégialité et d'interprofessionnalité pour guider les choix et les décisions

Les sources de tension signalées révèlent le niveau de préoccupations des protagonistes médecins. Comment sont mises en discussion ces situations problématiques parmi ces professionnels ? Par le dispositif de collégialité qui est le vecteur de la réflexivité professionnelle. Les trois sources de tensions sont atténuées lors des staffs réunissant les médecins, les conseillers génétiques, les généticiens cliniciens, les psychologues avec et au travers des dossiers, des cas limites, des résultats de signification indéterminée.

Ces deux extraits en endocrinologie exemplifient cette pratique de circulation des questionnements, des ressources et des requêtes au sein d'arènes de débat :

« On a des réunions multidisciplinaires pour les cancers thyroïdiens et là on en a discuté nous avec les chirurgiens et puis les endocrinologues qui étaient présents et on a entendu la demande du patient et le chirurgien va rencontrer le patient pour lui expliquer les risques d'une éventuelle chirurgie et par la suite voilà peut-être qu'il va décider de se faire opérer... » Focus group C.

« C'est juste la problématique là actuelle des variantes significations indéterminées avec le développement du panel sur puce donc après c'est un dialogue avec le laboratoire, et souvent le rendu est, enfin le résultat du laboratoire est assez limpide en ce qui concerne les phéo, paragangliomes avec voilà... c'est un peu ce qu'on doit enfin... une conclusion assez claire soit on ne peut pas envisager, enfin il n'y a pas lieu d'envisager de dépistage familial chez des patients ou alors il faudrait « merci de nous envoyer tel ou tel prélèvement pour compléter les explorations enfin... » Focus group B.

Le travail collégial précède la consultation de suivi de prise en charge. Cet endocrinologue l'évoque dans les termes suivants :

« On est un peu comme tout le monde on a commencé par le test ciblé et maintenant

on est sur les puces. Alors nous on ne rend pas un résultat tant qu'on n'a pas eu la concertation, tant qu'on n'a pas eu notre staff de biologie moléculaire endocrino. Et donc à partir de ce moment -là au moment du staff on se met d'accord sur quoi répondre, est-ce que le variant qu'on a trouvé, Oui/Non est-ce qu'il est pathogène ? Et quand on ne sait pas, de dire au patient, on ne sait pas et ainsi de suite (...) Mais dans ces cas-là, il faut quand même rester clinique, on a une pathologie, une symptomatologie, un cortège de signes, si le résultat est complètement incohérent avec ça, on ne va pas donner forcément d'indications aux patients ... » Focus group D.

Au final, les difficultés générées par la nature même des tests génétiques sont moins de nature à les inciter à compléter leur formation qu'à la demande de renforcer la coopération entre ces médecins et leurs collègues généticiens.

Discussion

En préambule, il est à noter que cette discussion va reprendre et développer les principaux points qui ont déjà fait l'objet d'un article publié en 2019 pour les tests génétiques en population générale (Pasquier et al. 2019) et d'un article soumis à publication en 2020 pour l'étude qualitative des pratiques en génétique des médecins non généticiens (cf. Annexes).

En matière de tests génétiques, en lien avec les évolutions technologiques, nous avons montré le large spectre d'applications possibles en population générale et à tous les âges de la vie. Nous avons également relevé les conditions devant être considérées pour mener une telle politique de santé fondée sur la médecine génomique. Si la principale différence entre les tests génétiques réalisés de façon assez confidentielle jusqu'à l'arrivée de ces nouvelles technologies de séquençage et la médecine génomique de demain est la quantité et la complexité des données générées, alors il faut s'attendre à devoir gérer un challenge quantitatif et qualitatif tout aussi considérable en termes d'interprétations, d'utilité médicale et de traduction dans une information ayant du sens pour les professionnels de santé et leurs patients (Horn et Parker 2018). Dans ce contexte d'une production de données biomoléculaires toujours plus importante requérant une expertise multidisciplinaire, et compte tenu du nombre relativement restreint de généticiens (en clinique et en laboratoires) dans un environnement économique contraint où le bénéfice médico-économique du tout génétique reste encore à prouver, il est à craindre que le décalage des courbes se fasse durement ressentir.

Par ailleurs, il faut également envisager d'élargir le champ d'analyse des tests génétiques au-delà du milieu médical en impliquant davantage les sciences humaines et sociales. Actuellement du fait de la réduction des coûts de séquençage, il est possible qu'une demande sociétale de tests génétiques apparaisse pour une population entière en dehors d'un cadre médical strict soit au sein d'une politique publique ou soit selon le souhait d'une maîtrise personnelle accrue sur la santé. Ainsi, la condition génétique pourrait être littéralement mise à l'épreuve de l'être humain, c'est-à-dire de son imprévisibilité et de son intériorité. Or, l'appréciation génétique ne conduit pas directement, nécessairement à une

appréciation sociale. La condition du vivant (dans ses composants, ses remaniements constants, ses altérations possible) est un fait biologique ; mais la décision de mesure, d'investigation, d'intervention – à tel moment et pour tel motif - reste un fait social (dans ses dimensions de complexion psychique individuelle, de finalité politique publique, de gestion des avantages et des dommages).

Il faut anticiper cette demande et en débattre en cernant les enjeux et les intérêts sous-jacents. Ce débat devrait convoquer plusieurs parties dont :

- Les professionnels de la génétique qui ont une responsabilité à s'engager dans une réflexion de fond sur les enjeux et la mise en œuvre de ces nouvelles technologies. La génétique médicale devrait rester un moyen au service de la santé, non pour trier ou éliminer mais pour soutenir, conseiller, soigner et finalement guérir.

- les citoyens et l'Etat qui, pour lutter contre les dérives discriminatoires voire eugéniques, pourraient s'engager dans un soutien fort à l'accueil des enfants puis des adultes malades et un soutien à la recherche.

Pour illustrer cette évolution en matière de médecine génomique, nous avons donc mené une étude qualitative permettant de mieux saisir les pratiques actuelles en vue de les améliorer. Ainsi, il existe souvent un décalage important entre les médecins spécialistes qui sont parfois confrontés à la problématique d'un test génétique à envisager et les médecins généticiens pour qui ce test génétique fait partie de leur pratique quotidienne. Les généticiens, forts d'une expérience de plusieurs années, ont développé un discours, des outils, un réseau de collaborations entre eux dans un même hôpital ou avec des partenaires extérieurs dans des réseaux nationaux voire internationaux, c'est-à-dire tout un environnement qui permet une gestion de la proposition du test, de sa réalisation et de l'annonce des résultats, intégrant la gestion des incertitudes (Medendorp et al. 2020) et difficultés auxquelles cette discipline expose : interprétations des variants génétiques dont le caractère pathogène n'est que rarement évident (Richards et al. 2015), diffusion de l'information à la parentèle notamment lors de conflits intrafamiliaux, gestion des demandes de diagnostics prénataux ou préimplantatoires inhérentes à l'identification du marqueur génétique. Par ailleurs, les médecins spécialistes non généticiens ne disposent pas de toute cette expertise mais ont l'expertise du diagnostic de la maladie, du pronostic évolutif et des

ressources thérapeutiques selon les données rapidement évolutives en matière de science biomédicale. Dans cet environnement, la prescription d'un test génétique s'ajoute comme un élément nouveau, qui a toute son importance pour répondre à l'élaboration du diagnostic ou pour une orientation thérapeutique, mais qui se fait au fil de l'eau, en plus de toutes les autres missions que le prescripteur doit gérer durant sa consultation.

La question n'est plus aujourd'hui de savoir si un médecin non-généticien peut ou non prescrire un test ; l'état des lieux et l'évolution des pratiques fait que la génétique est et sera disponible à l'avenir au-delà des seuls services de génétique. Ce qui importe, c'est de comprendre ce qui se joue et comment les professionnels y font face. Notre étude apporte plusieurs éléments de compréhension par le prisme d'une enquête qualitative auprès de deux spécialités médicales :

- (i) Une première clef de compréhension en matière de prescription tient en partie à la différence de nature même des 2 spécialités médicales (neurologie ou endocrinologie). Nous avons noté une évolution temporelle en lien avec l'émergence progressive de l'outil génétique dans la démarche clinique et au rôle ou l'impact de la donnée génétique dans la prise en charge du patient. La spécialité d'endocrinologie possède une courte antériorité et, à ce titre, elle entretient une relation plus récente avec la génétique. Elle comporte (provisoirement ?) moins de marqueurs identifiés de maladies. L'intérêt porté aux pratiques de prescriptions génétiques est plus ancien chez les neurologues - le gène responsable de la maladie du Huntington ayant été identifié en 1993. Il se dégage une familiarité du test génétique plus marquée en neurologie. Comme nombre de praticiens l'ont souligné dans les *focus groups*, il existe une forme de tradition de recours à la génétique, via la généalogie et donc l'histoire familiale. On peut dire qu'il existe une systématité des prélèvements pour quelques indications labellisées en raison du rendement élevé de l'investigation (la maladie de Huntington en est exemplaire). La fréquence des tests n'est pas expliquée par les éventuelles possibilités de soins ou de prévention. La neurologie regroupe des maladies dégénératives graves et invalidantes et elle ne peut généralement pas offrir de proposition thérapeutique curative alors que la fréquence de test est plus élevée et en croissance dans tous les centres. Dès lors, l'enquête génétique participe au processus d'identification de la cause des symptômes (nommer précisément la

maladie), au conseil génétique maintenant possible dans la famille et surtout d'une qualité accrue de la prise en charge du fait d'un suivi orienté sur les atteintes connues et déjà décrites de la maladie génétique en question, avec l'espoir d'un ralentissement de l'atteinte (traitement symptomatique ou protocole thérapeutique en développement). En endocrinologie, *a contrario*, il apparaît que les tests sont plus prescrits pour guider une décision thérapeutique, ainsi que la notion d'une enquête familiale maintenant devenue possible. On y enregistre une fréquence moindre et une progression plus lente du recours à la génétique. Une étude quantitative permettrait de confirmer cette valence paradoxale ;

- (ii) Une seconde clef de compréhension tient aussi à l'impact de l'organisation et concrètement à la configuration structurelle, qui apparaît similaire dans les deux spécialités : Entre une infrastructure labellisée centre de référence (effet sur le drainage de patients de la région, taille de la file active) et celle plus fragile dans un hôpital de taille moyenne, on ressent les incidences sur les apprentissages du recours à la génétique d'une part et sur la régulation des modes de coordination avec les laboratoires et le réseau d'autre part;
- (iii) La troisième clef de compréhension est similaire dans les deux spécialités et relève de l'effet générationnel avec une différence notable entre les jeunes professionnels et ceux plus anciens. Les plus jeunes, dans leurs parcours académiques, sont formés, sensibilisés à tout le moins, avec la génétique comme opportunité et corpus de ressources. Ils ont souvent bénéficié d'une formation médicale continue (au cours de congrès par exemple) avec notamment une sensibilisation au cadre réglementaire formel (cf. ci-dessous) et à la notion de coopérations avec les généticiens. Les neurologues plus anciens, bien que plus chevronnés sur bien des facettes de leur discipline, ont dû se former et s'adapter à la mise en correspondance d'une maladie chronique et d'une trame familiale. Les cliniciens les plus âgés semblent plus distants et prudents avec cette technologie. Une étude quantitative permettrait également de confirmer cette tendance.

De notre étude qualitative trois problématiques émergent qu'il conviendrait de prendre en compte dans la formation des médecins afin de les aider dans leurs pratiques du test génétique :

1) La réglementation française en matière de tests génétiques à faire évoluer

La France est l'un des rares pays dans le monde à disposer d'un cadre réglementaire explicite en matière de régulation d'un test génétique notamment pour la diffusion de l'information à la parentèle (d'Audiffret Van Haecke et de Montgolfier 2018). Renforcer les connaissances de la réglementation en vigueur autour de la gestion d'un test génétique médical apparaît comme une demande claire et unanime des médecins spécialistes non-génétiiciens. Cette formation pourrait être une façon de conforter ou d'affiner concrètement des principes dont ces médecins ont déjà partiellement connaissance du fait des expériences professionnelles. Celle-ci apparaît donc essentielle puisqu'il a été montré par ailleurs que la confiance et le bon niveau de connaissance en génétique étaient un facteur déterminant pour orienter les patients vers un centre de génétique (Prochniak et al. 2012). Ainsi, dans cette étude, les médecins avec les meilleures connaissances étaient significativement plus enclins à référer les patients aux spécialistes en génétique au lieu d'assurer eux-mêmes le conseil génétique.

Bien qu'il ne s'agisse pas d'une étude quantitative, le ressenti autour d'une réglementation trop contraignante paraît être exprimé par les praticiens les plus avancés en âge et dans leur carrière. Par opposition, elle semble accueillie avec plus de facilité par les générations les plus jeunes selon deux hypothèses principales : i) cette réglementation est déjà intégrée dans leur cursus de formation récente ; ii) elle permet de structurer une pratique médicale qui manque encore de repères liés à l'expérience. Ces hypothèses restent à explorer et vérifier par d'autres travaux.

Il apparaît également que la réglementation française n'est pas toujours adaptée. Par exemple, la notion de gravité dans le domaine médical apparaît avant tout comme une donnée subjective qui pourrait être utilisée pour toutes les maladies génétiques. En effet, même une maladie héréditaire provoquant une hypercholestérolémie élevée mais souvent

asymptomatique pendant plusieurs années de vie pourrait être considérée comme « grave » dans la mesure où elle entraîne un surrisque cardiovasculaire non négligeable, voire un risque de mortalité précoce. Cet exemple renvoie donc à la notion de gravité potentielle avec un retentissement morbide qui pourrait être variable d'une famille à l'autre voire au sein d'une même famille pour une pathologie donnée. Cette notion devrait pouvoir être approfondie en interrogeant les personnes elles-mêmes atteintes de maladies génétiques héréditaires. Dès lors, en l'absence de consensus possible entre les médecins et les personnes, la notion juridique pour qualifier de « grave » une pathologie n'apparaît pas pertinente et devrait faire l'objet d'une réévaluation juridique.

Ce constat rejoint les quelques articles de la littérature médicale traitant de ce sujet. Déjà en 2002, en analysant les réponses à des questionnaires informatisés de 1264 généticiens cliniciens (principalement européens et américains), il n'avait pas été possible de définir un consensus sur le caractère de gravité (« *serious* » en anglais) d'une maladie génétique (Wertz et Knoppers 2002). Les répondants ne souhaitaient également pas que cette définition puisse être donnée par des sociétés savantes, comités d'éthique ou encore de façon juridique. Quatre raisons ont ainsi été avancées pour ne pas écrire une définition réglementaire de la gravité en médecine : 1) Les maladies génétiques peuvent être d'expression variable chez différents individus y compris au sein d'une même famille ; 2) Les individus peuvent percevoir ces troubles différemment ; 3) Les définitions légales ou professionnelles pourraient être injustes (voire choquantes ?) vis-à-vis de certaines cultures, religions ou groupes ethniques (ce à quoi nous pourrions également rajouter les organisations de patients) ; 4) les définitions, une fois écrites, tendent à rester inflexibles quand bien même de nouvelles propositions thérapeutiques efficaces verraient le jour. Finalement, les répondants souhaitaient davantage que cette caractéristique puisse être qualifiée par chacun des patients concernés, avec l'aide du médecin. Dans un article plus récent de 2014, les auteurs ont cherché à définir la notion de « gravité » dans une optique de circonscrire les maladies génétiques à inclure dans un panel de gènes utilisés pour une recherche de couple à risque en préconceptionnel (Lazarin et al. 2014) en demandant à 192 professionnels de santé en grande majorité spécialisés en conseil génétique ou en gynécologie-obstétrique (soit 90%) de répondre à un questionnaire quantitatif. Si la notion de gravité est unanimement associée aux notions d'espérance de vie réduite ou de déficience intellectuelle, elle est également associée, de façon beaucoup plus

surprenante aux notions de malformations internes ou encore de traits dysmorphiques. Sans explication supplémentaire ou exemple précis, ces deux dernières mentions apparaissent très discutables, d'autant plus qu'il est précisé que le temps pour compléter ce questionnaire fut estimé à environ cinq minutes (sic). Les auteurs reconnaissent d'ailleurs qu'un des biais de leur étude est le fait que les participants ne sont pas des experts médicaux des maladies citées dans l'article et qu'ils ne participent généralement pas à la prise en charge de ces patients.

En ce qui concerne les maladies génétiques, la réglementation française a précisé, dans un arrêté de 2014⁴⁵, ce qu'elle entendait par « gravité » : « (1) le risque de décès prématuré ; (2) le risque de handicap sévère en particulier le risque d'impossibilité d'autonomie à l'âge adulte. Afin d'apprécier le degré de gravité de l'affection, le prescripteur peut notamment tenir compte : – des manifestations cliniques probables de la maladie en fonction de l'anomalie génétique ; – de la variabilité d'expression de la maladie ; – de l'état des connaissances (littérature, recommandations professionnelles). Le prescripteur peut également s'appuyer sur l'avis des centres de référence maladies rares et/ou d'un généticien ». Il est à noter que cette définition large rejoint les critères internationaux cités précédemment mais ne précise pas les seuils et laissent donc une grande place à la seule décision du prescripteur. Relevons également que les conseils d'un expert, spécialiste ou généticien, sont optionnels et que l'avis du patient n'est pas du tout évoqué.

En France, un critère de « particulière gravité » avait été introduit initialement pour limiter les indications d'interruptions de grossesse pour un motif médical. En renonçant à inscrire dans la loi une liste de pathologies pouvant ou non faire l'objet d'une interruption de grossesse, le législateur avait choisi de reporter cette responsabilité sur une décision collégiale associant différents professionnels de santé du diagnostic prénatal (obstétriciens, pédiatres, généticiens, sages-femmes et psychologues notamment)⁴⁶. Au contraire, dans le cadre d'une prédisposition génétique dont la gravité apparaît très subjective selon le regard du médecin ou du patient, et d'échéance variable (immédiate, à venir ou potentielle), il n'existe pas de justification à circonscrire le droit de transmission de cette information à caractère héréditaire aux apparentés potentiellement concernés. D'ailleurs, il est à relever ici une nuance juridique

⁴⁵ Arrêté du 8 décembre 2014 définissant les règles de bonnes pratiques relatives à la mise en œuvre de l'information de la parentèle dans le cadre d'un examen des caractéristiques génétiques à finalité médicale

⁴⁶ Article L2213-1 du code de la santé publique

qui pourrait être problématique puisque les distinctions sémantiques pourraient potentiellement se rejoindre. En effet, la loi sur l'interruption de grossesse pour un motif médical évoque une pathologie « *d'une particulière gravité* », alors que la loi sur la diffusion d'une information à caractère génétique mentionne une pathologie « *grave* ». Finalement l'obligation de diffusion de cette information à la parentèle pourrait se heurter théoriquement à l'impossibilité de demander une interruption de grossesse pour ce même motif si les notions de gravité ne se rejoignent pas.

Ainsi, toute prédisposition génétique devrait faire l'objet d'une réflexion publique et politique approfondie pour faire évoluer la notion de gravité, peut-être en fonction du contexte où cette caractéristique doit intervenir (la période prénatale ou à l'âge adulte apparaissent bien différentes dans les enjeux associés), la possibilité de ressources thérapeutiques et la nature des informations génétiques à transmettre à sa famille.

Enfin, nous n'avons pas repéré de sources de tensions liées à un risque médico-légal en cas de non-respect de la réglementation notamment en ce qui concerne l'obligation de diffusion d'une information génétique à sa parentèle. Ainsi perdre un patient de vue et sa famille potentiellement atteinte par une maladie génétique, comme une prédisposition au cancer, apparaît, dans notre étude, comme un élément contraire à la déontologie médicale, avec une véritable perte de chance de pouvoir proposer un suivi adapté et d'un traitement efficace, plus que comme un risque médico-légal pour le patient ou son médecin. Il est significatif de rappeler qu'aucun préjudice du fait de la non transmission d'une information à caractère héréditaire dans une famille n'a fait l'objet d'un recours judiciaire jusqu'à présent, à notre connaissance. Cet élément associé à l'inefficacité de cette notion de « gravité » définie réglementairement, dans le domaine des tests génétiques, fait poser la question d'une évolution de la réglementation.

2) Un risque de prescription automatique qui questionne le respect de l'autonomie des patients

Soit du fait d'une pratique qui s'apparente à l'application d'une procédure automatique, comme cela a été décrit notamment dans le cadre des pathologies oncologiques en endocrinologie, soit dans le cadre d'une pathologie neurologique entraînant une vulnérabilité cognitive (voire une incapacité), il apparaît pertinent de poser la problématique de l'autonomie de la personne.

La question de la recherche génétique active vivement l'interrogation sur la *parenté* qui se voit, malgré elle, convoquée lors de cette entreprise de « génétisation » de la pathologie chronique. Ce point névralgique permet d'examiner les objets traités et d'identifier les protagonistes présents/absents lors de ce processus. Parfois, ils sont présents physiquement lors de la consultation. Par-delà le sujet index, le processus de recherche de données et de résultats à la fois élargit le champ de la maladie à la famille et reconfigure la constellation des liens familiaux. Ainsi, comme mentionné en introduction (cf. § p9), nous confirmons une évolution des liens qui unissent les familles puisque la meilleure connaissance de la structure familiale et de son histoire associée aux investigations génétiques au sein de celle-ci vont améliorer la corrélation génotype-phénotype de l'anomalie génétique initialement identifiée soit en la confirmant soit en l'infirmer. Enfin, soulignons le caractère paradoxalement normatif, légal de cette information génétique vers les apparentés, alors même que celle-ci peut ne pas être encore stabilisée.

Au centre de ce dispositif politico-légal résident les notions d'« *information* » - laquelle est tiraillée entre l'information légale de transmettre à la parentalité et la connaissance probabiliste (issue de biomarqueurs pronostiques, prédictifs, pharmacogénétiques) – et de « *choix individuel* » si possible éclairé, selon le postulat qu'il est raisonnable de considérer que mieux délibérer et opter en sachant que s'en remettre au hasard. Si l'on se place dans les pas de ce postulat, la parentalité, ou l'ensemble des apparentés, se voit traversé de part en part par la « génétisation » sous couvert de la prédisposition génétique d'une pathologie déterminée, incarnée dans un patient singulier. En matière d'éthique, il est acquis que le sujet concerné doit être en mesure d'opérer des choix autonomes le concernant. Concrètement, et

juridiquement, cela se traduit par la signature d'un consentement écrit⁴⁷ après une *information claire, loyale et appropriée*⁴⁸ sur les enjeux associés au test génétique.

Pourtant la question du consentement relevée dans cette étude permet de suspecter comment l'assentiment du malade est encadré, soutenu, au nom de son bénéficiaire. Ainsi, en situation dite « d'indication diagnostique et pronostique du test », nous mettons en exergue les rôles des données structurelles de l'organisation hospitalière, les contraintes et trajectoires des pathologies, la dissymétrie de statuts entre professionnel et profane, d'autorité, d'information, entre les spécialistes et les profanes. Les intervenants médicaux ici rencontrés s'expriment sur leurs pratiques préventives (pour éviter des complications médicales), sur leurs pratiques rectificatives (prescrire des ordonnances médicamenteuses, accompagner des opérations chirurgicales) puis prédictives (pour prévoir des risques de problèmes) et à cet égard le système de soins se présente comme une construction d'abord pour des professionnels. La rhétorique bioéthique du « malade au centre » et ses développements réglés « information légalisée » et « consentement signé » dans le test génétique, mis à l'épreuve de ses réalités au plus proche des consultations médicales nous transmet des conclusions provisoires sur la problématique de l'autonomie. Notons, incidemment, que l'argumentation en faveur du dépistage le plus tôt possible, de faire remonter le plus en amont la flèche du temps au nom des bénéfices de suivi de prise en charge se trouve discutée par la logique des patients et des parents. Ces derniers ont de sérieuses raisons de se projeter positivement dans le futur, de mener une vie bonne et autant que faire de qualité. L'énonciation médicale du bénéfice vital et de la qualité de suivi se heurte jusqu'à un certain point avec l'énonciation patiente, et parente du bénéfice vital pour soi et ses proches. D'où l'écart entre les propositions médicales de dépistage et la « récalcitrance » de personnes observable dans quelques cas, ceux relevés dans cette étude. Plus d'informations ne veut pas dire plus de compréhension. C'est le danger de l'illusion informative lorsque le praticien croit livrer une pure information scientifique sans prise en considération de la réalité psychique du patient.

⁴⁷ Art. 16-10 du Code civil

⁴⁸ Selon les termes du code de déontologie médicale inclus dans le Code de la santé publique Art R4127-35

La littérature spécialisée en sciences humaines et sociales nous alerte depuis longtemps sur la confusion fréquente entre connaissance et compréhension, entre la donnée et le résultat, entre l'information et l'interprétation, de même sur l'ambivalence (Gargiulo et al. 2009) des personnes tiraillées entre la quête de savoir et la mise en sens de ce qu'il leur arrive. Il est opérant de se souvenir que l'autonomie des malades en prise avec (1) leur parcours de malade chronique puis (2) leur entrée en « génétisation » n'est pas moins sujette à des « propositions incitées » en vertu de l'essor technoscientifique conjoint des sciences médicales et des sciences génétiques.

Au final, les dispositifs du suivi et du soin, y compris le dispositif politico-légal-moral présidant à l'information puis au consentement signé définissent un système structurellement contraignant. Dans une étude qualitative auprès des patients confrontés directement aux maladies endocrinologiques et neurologiques et ayant vécu la réalisation d'un test génétique, il sera intéressant de regarder de près leurs perceptions.

3) Modes de coopération à nouer entre spécialités médicales et génétiques

Le renforcement de la collaboration entre les spécialistes et les généticiens est clairement apparu nécessaire dans notre étude, notamment en vue de diminuer les tensions liées aux situations problématiques et aux incertitudes. L'incertitude n'est pas un élément nouveau en médecine. Dans le champ de la génétique, la littérature en sciences sociales décrivant des démarches d'accompagnement mise en œuvre notamment pour faire face aux incertitudes notamment est assez riche (par exemple (Bourret et Rabeharisoa 2008)). Ces incertitudes, identifiées par ces auteurs après une observation des pratiques de génétique réalisées par les généticiens eux-mêmes, apparaissent être de plusieurs types : incertitude sur les connaissances, incertitude rattachée aux objets des interventions (par exemple délimitation des syndromes et des pathologies, la définition du patient) et incertitude sur l'utilité médicale. En particulier, dans le champ de l'oncogénétique, la perception et la gestion des incertitudes

a conduit les professionnels, notamment le Groupe Génétique et Cancer⁴⁹ en France, à produire régulièrement des recommandations (Moretta et al. 2018) et un cadre de régulation dans lequel les prescriptions de tests génétiques sont limitées et fortement conditionnées aux informations cliniques et à l'histoire familiale. Si ce cadre a permis d'apporter une aide certaine pour le médecin prescripteur en proposant une certaine forme de protocolisation, nous avons vu qu'il pouvait induire d'autre problématique d'autonomie du patient. Par ailleurs, le champ de la neurologie du fait de la rareté et de la diversité des maladies se prête moins à ce type de cadrage.

Les modalités de mise en œuvre des zones de recouvrements des différents champs d'expertise pourraient prendre essentiellement deux formes : réunions et consultations communes.

Pour les réunions

Dans le domaine de la recherche en génétique, il est important de rappeler que cette discipline a toujours bénéficié de l'apport d'autres disciplines comme la physique, la chimie et les mathématiques pour comprendre les phénomènes moléculaires (Ponting 2020). Elle nécessite d'ailleurs toujours une collaboration étroite avec des sciences de l'ingénieur en statistique et informatique pour gérer des masses de données de séquençage gigantesques (*big data*) issues des nouvelles technologies.

Dans le domaine de la médecine génomique, la nécessité d'une approche multidisciplinaire a été bien décrite non seulement pour améliorer l'offre de médecine personnalisée en termes de traitements ou de pharmacogénomique mais également pour considérer les différents aspects éthiques (nature de l'information, transmission d'une découverte génétique additionnelle...) au sein du cadre légal de chaque pays (Umbach et al. 2020). Cette forme d'interdisciplinarité est d'autant plus souhaitable qu'elle requiert un effort de langage commun pour faciliter les échanges et de porosité entre les réflexions théoriques générales mises à l'épreuve des réalités du terrain médical. En outre, elle permettrait d'offrir des espaces d'échanges réels avec le grand public (malades, représentants d'associations de

⁴⁹ <http://www.unicancer.fr/recherche/les-groupes-recherche/groupe-genetique-et-cancer-ggc>

malades ou grand public) pour concrétiser une réelle avancée dans une démocratie sanitaire moderne.

Il est à noter qu'une certaine évolution se dessine dans ce sens depuis le lancement du PFMG avec l'introduction des tests génétiques de type génome. Par exemple un groupe de travail « Ethique réglementation et société » piloté par le ministère de la Santé, composé de représentants des ministères, des agences, des associations de patients et des plateformes de séquençage, ainsi que de professionnels de santé et de chercheurs a conduit à l'élaboration de deux notices d'information et de modèles de consentement pour les patients atteints de maladies rares et de cancer en juin 2019⁵⁰ maintenant largement diffusés sur le territoire national. Par ailleurs, des réunions de concertations pluridisciplinaires et pluriprofessionnelles sont maintenant devenues la norme en amont et en aval de la prescription génétique, soit avant le moment critique de la transmission des résultats au patient. Cette pratique concernant les tests pangénomiques de type génome devrait également être à l'œuvre pour les tests génétique en panel puisque les questions d'interprétations et d'expertise des résultats ambigus sont souvent les mêmes.

Pour les consultations

Dans le domaine de la médecine génomique, un article récent (Christensen et al. 2016), les auteurs ont utilisé une méthodologie qualitative proche en incluant 11 médecins en soins primaires et 9 cardiologues aux USA par le biais d'interviews semi-structurés, après une courte formation d'une heure et avant de rendre des résultats de séquençage de génome complet (WGS) à leurs patients. Les thèmes émergents ont notamment fait état de leurs inquiétudes autour d'une impréparation et de leurs motivations à développer davantage de maitrises et de connaissances autour des tests génétiques. En particulier, il est significatif de relever dans cet article le fait que les médecins spécialistes en cardiologie se sentaient une obligation de réponses avec compétence aux résultats génétiques en cardiologie, alors qu'ils se sentent limités dans les informations à transmettre au patient, comme les spécialistes français dans notre étude. Ainsi, la plupart des médecins souhaitent la présence de professionnels de

⁵⁰ <https://pfmg2025.aviesan.fr/professionnels/consentements-et-notices-dinformation/>

génétiq   davantage impliqués dans le processus d'information et de rendu des résultats. Dans une autre étude qualitative autour de la diffusion à la famille d'une information génétique, réalisée en France par interviews semi-structurés (D' Audiffret Van Haecke et de Montgolfier 2016) auprès de médecins spécialisés en génétique, ceux-ci déploraient le manque de coopération avec les médecins spécialistes non-généticiens. Du point de vue des médecins généticiens, le temps passé à expliquer la nature et l'  t  r  t des tests génétiques est crucial et apparait comme un facteur de succès clé pour une diffusion de l'information à la famille.

Au total, c'  st précisément dans ce dialogue constant entre les *médecins spécialistes* qui ont l'expertise des signes de la maladie et de sa prise en charge **et** les *médecins généticiens* qui ont l'expertise de la gestion d'un test génétique dans ses dimensions techniques, médicales, réglementaires et éthiques que l'accompagnement des patients et leurs familles pourrait être optimisé.

Conclusions et perspectives

L'augmentation majeure de l'usage des tests génétiques en médecine est un constat largement partagé faisant l'objet de très nombreuses publications dans les revues les plus prestigieuses (Green, Rubin, et Olson 2017). Cette révolution génomique en cours est annonciatrice de bouleversements à anticiper. Des projets pilotes autour de différentes thématiques (cancer, diabète, maladies rares) pour la mise en œuvre d'une médecine génomique opérationnelle sont actuellement en cours dans le cadre du PFMG⁵¹. Néanmoins, certaines problématiques éthiques apparaissent sous-évaluées en ne mentionnant notamment que la nécessité d'une évolution du consentement donné par la personne au moment de la réalisation d'un test génétique. Nous rappelons ici que d'autres considérations devraient être anticipées dans le cadre de la mise en place d'une médecine génomique. La première d'entre elle reste l'évaluation de l'utilité médicale au regard des incertitudes pratiques liées au résultat du test génétique. La complexité de l'interprétation de ce résultat, dans une optique d'utilité médicale pour le patient et sa famille, rend nécessaire la mise en place d'une structuration incluant toutes les disciplines médicales qui pratiquent les tests génétiques et les équipes de génétique clinique et de laboratoire. Cela aiderait à proposer un accompagnement médical adéquat pour chaque personne et sa famille.

Compte tenu du développement inéluctable de cette médecine fondée sur la génomique, sur la base des résultats de cette étude, nous suggérons de mettre en œuvre une certaine forme de régulation avec la promotion d'une véritable politique d'accompagnement des pratiques médicales autour des tests génétiques en :

1. Orientant les pratiques vers une approche systémique de nature pluridisciplinaire par équipe ou en réseau (incluant des spécialistes d'organes et des spécialistes généticiens cliniciens et biologistes) comme une arène de ressources efficace pour faire face aux incertitudes, aux situations limites du côté technique ou clinique et permettre, si besoin, la réalisation de consultations en binômes.

⁵¹ Plan France Médecine Génomique 2025 – *op. cit.*

2. Accumulant des éléments quantitatifs supplémentaires autour de ces pratiques, des éléments juridiques, économiques et de confrontations avec les professionnels de santé impliqués dans la médecine génomique pour faire évoluer le cadre réglementaire, qui n'apparaît aujourd'hui que partiellement adapté à la réalisation de tests génétiques en population et aux pratiques médicales (cf. notion de « gravité »). Ce travail de fond paraît indispensable afin d'éclairer le législateur avant toutes modifications lors d'une prochaine révision de loi relative à la Bioéthique. Parce qu'ils sont déjà à l'œuvre dans d'autres pays proches (Belgique) et parce qu'ils ont été mentionnés par le CCNE en 2018⁵², la question des tests préconceptionnels (pouvant potentiellement concerner les 700.000 naissances par an en France) paraît prioritaire à approfondir. Par exemple, ce travail pourrait se matérialiser par la forme d'une étude pilote nationale coordonnée par l'Agence de la Biomédecine.
3. Favorisant une réelle autonomie des patients en évitant d'inclure la proposition de ce test génétique dans une procédure automatisée de soins comme cela a été bien montrée dans les pratiques d'onco-endocrinologie. La seule réalisation d'un consentement écrit ne peut pas être de nature à justifier cette banalisation du test génétique compte tenu des enjeux associés aux résultats. Cette autonomie pourrait être accrue par une sensibilisation des médecins prescripteurs lors des sessions de formation médicale continue et par une meilleure acculturation de la génétique par le grand public (éducation nationale, médias, associations de patients...).

Cette étude devrait être complétée par une étude qualitative pour recueillir la perception des personnes bénéficiant d'un test génétique. Elle a également fait l'objet d'un financement par le même PREPS ORGAGENE et est actuellement en cours. Ce point apparaît majeur tant les évolutions attendues ou souhaitables de notre système de santé devraient nécessairement considérer et inclure les avis des malades eux-mêmes.

⁵² Avis n°129 du comité consultatif national d'éthique (CCNE), le 18 septembre 2018

Au total ce dialogue entre les disciplines médico-techniques génétiques et les sciences humaines et sociales apparaît pertinent dans la mesure où les enjeux sociétaux sont particulièrement nombreux et sensibles. Comme nous l'avons montré dans ce travail, nous faisons nôtre le fait que les sciences humaines et sociales contribuent à « *Pluraliser les valeurs du soin (un soin vrai, efficace, juste, équitable, bon, sensé, etc.) en vue d'humaniser le soin, c'est-à-dire de résister à l'omniprésence/potence d'un solutionnisme technique pour lequel le problème humain de la maladie n'est ou ne serait qu'un problème de technique du corps, fusse à l'échelle du génome* » (Carvallo et al. 2019) et participent à éclairer le débat entre les citoyens, le monde scientifique et médical et le législateur lorsqu'il s'agira de faire des choix sur la diffusion et l'utilisation de ces tests génétiques dans une optique de santé publique.

Bibliographie

- Anastasova V, et Rial-Sebbag E. 2012. « Les tests génétiques en accès libre : quelle protection pour le consommateur européen ? », *Revue de Droit Sanitaire et Social*, 5: 817-27.
- Ancet, Pierre. 2008. « La santé dans la différence ». *Philosophia Scientiæ* 12-2 (2). <https://www.cairn.info/revue-philosophia-scientiae-2008-2-page-.htm>.
- Antonarakis, Stylianos E. 2019. « Carrier Screening for Recessive Disorders ». *Nature Reviews. Genetics* 20 (9): 549-61. <https://doi.org/10.1038/s41576-019-0134-2>.
- Antoniou, A., P. D. P. Pharoah, S. Narod, H. A. Risch, J. E. Eyfjord, J. L. Hopper, N. Loman, et al. 2003. « Average Risks of Breast and Ovarian Cancer Associated with BRCA1 or BRCA2 Mutations Detected in Case Series Unselected for Family History: A Combined Analysis of 22 Studies ». *American Journal of Human Genetics* 72 (5): 1117-30. <https://doi.org/10.1086/375033>.
- Bensend, Tracy A., Patricia McCarthy Veach, et Kristin B. Niendorf. 2014. « What's the Harm? Genetic Counselor Perceptions of Adverse Effects of Genetics Service Provision by Non-Genetics Professionals ». *Journal of Genetic Counseling* 23 (1): 48-63. <https://doi.org/10.1007/s10897-013-9605-3>.
- Bourret, Pascale, et Vololona Rabearisoa. 2008. « Décision et jugement médicaux en situation de forte incertitude : l'exemple de deux pratiques cliniques à l'épreuve de la génétique ». *Sciences sociales et santé* 26 (1): 33. <https://doi.org/10.3917/sss.261.0033>.
- Carvalho et al., Sarah. 2019. « Pourquoi la génétique humaine a-t-elle besoin des sciences humaines et sociales ? Le cas de la FHU du GIMI-CHU de Dijon. » *Médecine et Philosophie* 2: 14-23.
- Ceyhan-Birsoy, Ozge, Jaclyn B. Murry, Kalotina Machini, Matthew S. Lebo, Timothy W. Yu, Shawn Fayer, Casie A. Genetti, et al. 2019. « Interpretation of Genomic Sequencing Results in Healthy and Ill Newborns: Results from the BabySeq Project ». *American Journal of Human Genetics* 104 (1): 76-93. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2018.11.016>.
- Chen, Rong, Lisong Shi, Jörg Hakenberg, Brian Naughton, Pamela Sklar, Jianguo Zhang, Hanlin Zhou, et al. 2016. « Analysis of 589,306 Genomes Identifies Individuals Resilient to Severe Mendelian Childhood Diseases ». *Nature Biotechnology* 34 (5): 531-38. <https://doi.org/10.1038/nbt.3514>.
- Christensen, K. D., J. L. Vassy, L. Jamal, L. S. Lehmann, M. J. Slashinski, D. L. Perry, J. O. Robinson, et al. 2016. « Are Physicians Prepared for Whole Genome Sequencing? A Qualitative Analysis ». *Clinical Genetics* 89 (2): 228-34. <https://doi.org/10.1111/cge.12626>.
- Christianson, Carol A., Karen Potter Powell, Susan Estabrooks Hahn, Susan H. Blanton, Jessica Bogacik, Vincent C. Henrich, et Genomedical Connection. 2012. « The Use of a Family History Risk Assessment Tool within a Community Health Care System: Views of Primary Care Providers ». *Journal of Genetic Counseling* 21 (5): 652-61. <https://doi.org/10.1007/s10897-011-9479-1>.
- Coulter, Angela, Louise Locock, Sue Ziebland, et Joe Calabrese. 2014. « Collecting Data on Patient Experience Is Not Enough: They Must Be Used to Improve Care ». *BMJ (Clinical Research Ed.)* 348 (mars): g2225. <https://doi.org/10.1136/bmj.g2225>.
- D' Audiffret Van Haecke, Diane, et Sandrine de Montgolfier. 2016. « Genetic Test Results and Disclosure to Family Members: Qualitative Interviews of Healthcare Professionals' Perceptions of

- Ethical and Professional Issues in France ». *Journal of Genetic Counseling* 25 (3): 483-94.
<https://doi.org/10.1007/s10897-015-9896-7>.
- Ducournau, Pascal, Pierre-Antoine Gourraud, Emmanuelle Rial-Sebbag, Alexandre Bulle, et Anne Cambon-Thomsen. 2011. « [Direct-to-consumer genetic testing through Internet: marketing, ethical and social issues] ». *Medecine Sciences: M/S* 27 (1): 95-102.
<https://doi.org/10.1051/medsci/201127195>.
- Dugger, Sarah A., Adam Platt, et David B. Goldstein. 2018. « Drug Development in the Era of Precision Medicine ». *Nature Reviews. Drug Discovery* 17 (3): 183-96. <https://doi.org/10.1038/nrd.2017.226>.
- Fan, H. Christina, Wei Gu, Jianbin Wang, Yair J. Blumenfeld, Yasser Y. El-Sayed, et Stephen R. Quake. 2012. « Non-Invasive Prenatal Measurement of the Fetal Genome ». *Nature* 487 (7407): 320-24.
<https://doi.org/10.1038/nature11251>.
- Flynn, Brian S., Marie E. Wood, Takamaru Ashikaga, Alan Stockdale, Greg S. Dana, et Shelly Naud. 2010. « Primary Care Physicians' Use of Family History for Cancer Risk Assessment ». *BMC Family Practice* 11 (juin): 45. <https://doi.org/10.1186/1471-2296-11-45>.
- Garau, Roberta. 2016. « The Medical Experience of a Patient with a Rare Disease and Her Family ». *Orphanet Journal of Rare Diseases* 11 (février): 19. <https://doi.org/10.1186/s13023-016-0401-7>.
- Gargiulo, Marcela, et Alexandra Durr. 2014. « Anticiper le handicap. Les risques psychologiques des tests génétiques ». *Esprit* Juillet (7): 52. <https://doi.org/10.3917/espri.1407.0052>.
- Gargiulo, Marcela, Séverine Lejeune, Marie-Laure Tanguy, Khadija Lahlou-Laforêt, Anne Faudet, David Cohen, Josué Feingold, et Alexandra Durr. 2009. « Long-Term Outcome of Presymptomatic Testing in Huntington Disease ». *European Journal of Human Genetics: EJHG* 17 (2): 165-71.
<https://doi.org/10.1038/ejhg.2008.146>.
- Giardiello, F. M., J. D. Brensinger, G. M. Petersen, M. C. Luce, L. M. Hyland, J. A. Bacon, S. V. Booker, R. D. Parker, et S. R. Hamilton. 1997. « The Use and Interpretation of Commercial APC Gene Testing for Familial Adenomatous Polyposis ». *The New England Journal of Medicine* 336 (12): 823-27.
<https://doi.org/10.1056/NEJM199703203361202>.
- Green, Eric D., Edward M. Rubin, et Maynard V. Olson. 2017. « The Future of DNA Sequencing ». *Nature* 550 (7675): 179-81. <https://doi.org/10.1038/550179a>.
- Grindedal, Eli Marie, Cecilie Heramb, Inga Karsrud, Sarah Louise Ariansen, Lovise Mæhle, Dag Erik Undlien, Jan Norum, et Ellen Schlichting. 2017. « Current Guidelines for BRCA Testing of Breast Cancer Patients Are Insufficient to Detect All Mutation Carriers ». *BMC Cancer* 17 (1): 438.
<https://doi.org/10.1186/s12885-017-3422-2>.
- Henneman, Lidewij, Pascal Borry, Davit Chokoshvili, Martina C. Cornel, Carla G. van El, Francesca Forzano, Alison Hall, et al. 2016. « Responsible Implementation of Expanded Carrier Screening ». *European Journal of Human Genetics: EJHG* 24 (6): e1-12. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2015.271>.
- Horn, Ruth, et Michael Parker. 2018. « Opening Pandora's Box?: Ethical Issues in Prenatal Whole Genome and Exome Sequencing ». *Prenatal Diagnosis* 38 (1): 20-25.
<https://doi.org/10.1002/pd.5114>.
- Hout, Sanne, Wybo Dondorp, et Guido de Wert. 2019. « The Aims of Expanded Universal Carrier Screening: Autonomy, Prevention, and Responsible Parenthood ». *Bioethics* 33 (5): 568-76.
<https://doi.org/10.1111/bioe.12555>.

Isidor, Bertrand, Sophie Julia, Pascale Saugier-veber, Paul-Loup Weil-Dubuc, Stéphane Béziau, Eric Bieth, Jean-Paul Bonnefont, et al. 2019. « Searching for Secondary Findings: Considering Actionability and Preserving the Right Not to Know ». *European Journal of Human Genetics: EJHG* 27 (10): 1481-84. <https://doi.org/10.1038/s41431-019-0438-x>.

Jain, Chandni V., Leena Kadam, Marie van Dijk, Hamid-Reza Kohan-Ghadr, Brian A. Kilburn, Craig Hartman, Vicki Mazzorana, et al. 2016. « Fetal Genome Profiling at 5 Weeks of Gestation after Noninvasive Isolation of Trophoblast Cells from the Endocervical Canal ». *Science Translational Medicine* 8 (363): 363re4. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aah4661>.

Joseph, Galen, Flavia Chen, Julie Harris-Wai, Jennifer M. Puck, Charlotte Young, et Barbara A. Koenig. 2016. « Parental Views on Expanded Newborn Screening Using Whole-Genome Sequencing ». *Pediatrics* 137 Suppl 1 (janvier): S36-46. <https://doi.org/10.1542/peds.2015-3731H>.

Kaiser, Jocelyn. 2016. « Baby Genome Screening Needs More Time to Gestate ». *Science (New York, N.Y.)* 354 (6311): 398-99. <https://doi.org/10.1126/science.354.6311.398>.

Kalia, Sarah S., Kathy Adelman, Sherri J. Bale, Wendy K. Chung, Christine Eng, James P. Evans, Gail E. Herman, et al. 2017. « Recommendations for Reporting of Secondary Findings in Clinical Exome and Genome Sequencing, 2016 Update (ACMG SF v2.0): A Policy Statement of the American College of Medical Genetics and Genomics ». *Genetics in Medicine: Official Journal of the American College of Medical Genetics* 19 (2): 249-55. <https://doi.org/10.1038/gim.2016.190>.

Klitzman, Robert, Wendy Chung, Karen Marder, Anita Shanmugham, Lisa J. Chin, Meredith Stark, Cheng-Shiun Leu, et Paul S. Appelbaum. 2013. « Attitudes and Practices among Internists Concerning Genetic Testing ». *Journal of Genetic Counseling* 22 (1): 90-100. <https://doi.org/10.1007/s10897-012-9504-z>.

Kupiec, Jean-Jacques. 2010. « On the Lack of Specificity of Proteins and Its Consequences for a Theory of Biological Organization ». *Progress in Biophysics and Molecular Biology* 102 (1): 45-52. <https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2009.11.002>.

Langeard, Chloé, et Guy Minguet. 2016. « Standardisation des mesures du risque pathologique et individualisation de la prise en charge: Les effets paradoxaux du dépistage néonatal systématique de la mucoviscidose ». *Terrains & travaux* N° 28 (1): 109. <https://doi.org/10.3917/tt.028.0109>.

Lappalainen, Tuuli, Alexandra J. Scott, Margot Brandt, et Ira M. Hall. 2019. « Genomic Analysis in the Age of Human Genome Sequencing ». *Cell* 177 (1): 70-84. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.02.032>.

Lazarin, Gabriel A., Felicia Hawthorne, Nicholas S. Collins, Elizabeth A. Platt, Eric A. Evans, et Imran S. Haque. 2014. « Systematic Classification of Disease Severity for Evaluation of Expanded Carrier Screening Panels ». *PloS One* 9 (12): e114391. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0114391>.

Lord, Jenny, Dominic J. McMullan, Ruth Y. Eberhardt, Gabriele Rinck, Susan J. Hamilton, Elizabeth Quinlan-Jones, Elena Prigmore, et al. 2019. « Prenatal Exome Sequencing Analysis in Fetal Structural Anomalies Detected by Ultrasonography (PAGE): A Cohort Study ». *Lancet (London, England)* 393 (10173): 747-57. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31940-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31940-8).

Medendorp, Niki M., Marij A. Hillen, Pomme E. A. van Maarschalkerweerd, Cora M. Aalfs, Margreet G. E. M. Ausems, Senno Verhoef, Lizet E. van der Kolk, et al. 2020. « “We Don’t Know for Sure”: Discussion of Uncertainty Concerning Multigene Panel Testing during Initial Cancer Genetic Consultations ». *Familial Cancer* 19 (1): 65-76. <https://doi.org/10.1007/s10689-019-00154-4>.

- Moat, Stuart J., Donald M. Bradley, Rachel Salmon, Angus Clarke, et Louise Hartley. 2013. « Newborn Bloodspot Screening for Duchenne Muscular Dystrophy: 21 Years Experience in Wales (UK) ». *European Journal of Human Genetics: EJHG* 21 (10): 1049-53. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2012.301>.
- Morelle, Aquilino, et Didier Tabuteau. 2017. *La santé publique*.
- Moretta, Jessica, Pascaline Berthet, Valérie Bonadona, Olivier Caron, Odile Cohen-Haguenauer, Chrystelle Colas, Carole Corsini, et al. 2018. « [The French Genetic and Cancer Consortium guidelines for multigene panel analysis in hereditary breast and ovarian cancer predisposition] ». *Bulletin Du Cancer* 105 (10): 907-17. <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2018.08.003>.
- Mouden, C., C. Dubourg, W. Carré, S. Rose, C. Quelin, L. Akloul, H. Hamdi-Rozé, et al. 2016. « Complex Mode of Inheritance in Holoprosencephaly Revealed by Whole Exome Sequencing ». *Clinical Genetics* 89 (6): 659-68. <https://doi.org/10.1111/cge.12722>.
- Novas, Carlos. 2006. « The Political Economy of Hope: Patients' Organizations, Science and Biovalue ». *BioSocieties* 1 (3): 289-305. <https://doi.org/10.1017/S1745855206003024>.
- on behalf of the ESHG Public and Professional Policy Committee, Carla G van El, Martina C Cornel, Pascal Borry, Ros J Hastings, Florence Fellmann, Shirley V Hodgson, et al. 2013. « Whole-Genome Sequencing in Health Care: Recommendations of the European Society of Human Genetics ». *European Journal of Human Genetics* 21 (6): 580-84. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2013.46>.
- Ong, Royston, Samantha Edwards, Denise Howting, Benjamin Kamien, Karen Harrop, Gianina Ravenscroft, Mark Davis, et al. 2019. « Study Protocol of a Multicentre Cohort Pilot Study Implementing an Expanded Preconception Carrier-Screening Programme in Metropolitan and Regional Western Australia ». *BMJ Open* 9 (6): e028209. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-028209>.
- Ozanne, Elissa M., Adrienne O'Connell, Colleen Bouzan, Phil Bosinoff, Taryn Rourke, Dana Dowd, Brian Drohan, et al. 2012. « Bias in the Reporting of Family History: Implications for Clinical Care ». *Journal of Genetic Counseling* 21 (4): 547-56. <https://doi.org/10.1007/s10897-011-9470-x>.
- Pasquier, Laurent, Bertrand Isidor, Emmanuelle Rial-Sebbag, Sylvie Odent, Guy Minguet, et Grégoire Moutel. 2019. « Population Genetic Screening: Current Issues in a European Country ». *European Journal of Human Genetics: EJHG* 27 (9): 1321-23. <https://doi.org/10.1038/s41431-019-0425-2>.
- Pauw, Antoine de, Mathias Schwartz, Chrystelle Colas, Lisa Golmard, et Dominique Stoppa-Lyonnet. 2020. « Direct-to-Consumer Misleading Information on Cancer Risks Calls for an Urgent Clarification of Health Genetic Testing Performed by Commercial Companies ». *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)* 132 (juin): 100-103. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.03.007>.
- Ponting, Chris P. 2020. « Genetics Needs Non-Geneticists ». *Trends in Genetics: TIG* 36 (9): 629-30. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2020.06.015>.
- Prochniak, Carrie F., Lisa J. Martin, Erin M. Miller, et Sara C. Knapke. 2012. « Barriers to and Motivations for Physician Referral of Patients to Cancer Genetics Clinics ». *Journal of Genetic Counseling* 21 (2): 305-25. <https://doi.org/10.1007/s10897-011-9401-x>.
- Pujol, Pascal, Pierre Vande Perre, Laurence Faivre, Damien Sanlaville, Carole Corsini, Bernard Baertschi, Michèle Anahory, et al. 2018. « Guidelines for Reporting Secondary Findings of Genome Sequencing in Cancer Genes: The SFMPP Recommendations ». *European Journal of Human Genetics: EJHG* 26 (12): 1732-42. <https://doi.org/10.1038/s41431-018-0224-1>.

Richards, Sue, Nazneen Aziz, Sherri Bale, David Bick, Soma Das, Julie Gastier-Foster, Wayne W. Grody, et al. 2015. « Standards and Guidelines for the Interpretation of Sequence Variants: A Joint Consensus Recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology ». *Genetics in Medicine: Official Journal of the American College of Medical Genetics* 17 (5): 405-24. <https://doi.org/10.1038/gim.2015.30>.

Roman, Tamara S., Stephanie B. Crowley, Myra I. Roche, Ann Katherine M. Foreman, Julianne M. O'Daniel, Bryce A. Seifert, Kristy Lee, et al. 2020. « Genomic Sequencing for Newborn Screening: Results of the NC NEXUS Project ». *American Journal of Human Genetics*, août. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2020.08.001>.

Sawyer, S. L., T. Hartley, D. A. Dymont, C. L. Beaulieu, J. Schwartzentruber, A. Smith, H. M. Bedford, et al. 2016. « Utility of Whole-Exome Sequencing for Those near the End of the Diagnostic Odyssey: Time to Address Gaps in Care ». *Clinical Genetics* 89 (3): 275-84. <https://doi.org/10.1111/cge.12654>.

Scott, Fergus, Michael Bonifacio, Rhiannon Sandow, Katie Ellis, Maria-Elisabeth Smet, et Andrew McLennan. 2018. « Rare Autosomal Trisomies: Important and Not so Rare ». *Prenatal Diagnosis* 38 (10): 765-71. <https://doi.org/10.1002/pd.5325>.

Singer, Christian F., Judith Balmaña, Nicole Bürki, Suzette Delalogue, Maria Elisabetta Filieri, Anna-Marie Gerdes, Eli Marie Grindedal, et al. 2019. « Genetic Counselling and Testing of Susceptibility Genes for Therapeutic Decision-Making in Breast Cancer-an European Consensus Statement and Expert Recommendations ». *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)* 106: 54-60. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.10.007>.

Spyrou, Maria A., Kirsten I. Bos, Alexander Herbig, et Johannes Krause. 2019. « Ancient Pathogen Genomics as an Emerging Tool for Infectious Disease Research ». *Nature Reviews. Genetics* 20 (6): 323-40. <https://doi.org/10.1038/s41576-019-0119-1>.

Stark, Zornitza, Deborah Schofield, Melissa Martyn, Luke Rynehart, Rupendra Shrestha, Khurshid Alam, Sebastian Lunke, Tiong Y. Tan, Clara L. Gaff, et Susan M. White. 2019. « Does Genomic Sequencing Early in the Diagnostic Trajectory Make a Difference? A Follow-up Study of Clinical Outcomes and Cost-Effectiveness ». *Genetics in Medicine: Official Journal of the American College of Medical Genetics* 21 (1): 173-80. <https://doi.org/10.1038/s41436-018-0006-8>.

Stivers, Tanya, et Stefan Timmermans. 2017. « Always Look on the Bright Side of Life: Making Bad News Bivalent ». *Research on Language and Social Interaction* 50 (4): 404-18. <https://doi.org/10.1080/08351813.2017.1375804>.

Tavory, Iddo, et Stefan Timmermans. 2014. *Abductive analysis: theorizing qualitative research*. Chicago: The University of Chicago Press.

Timmermans, Stefan, et Mara Buchbinder. 2015. *Saving Babies?: The Consequences of Newborn Genetic Screening*.

Umbach, Nadine, Tim Beißbarth, Annalen Bleckmann, Gunnar Duttge, Laura Flatau, Alexander König, Jessica Kuhn, et al. 2020. « Clinical Application of Genomic High-Throughput Data: Infrastructural, Ethical, Legal and Psychosocial Aspects ». *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology* 31: 1-15. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2019.09.008>.

Vailly, Joëlle. 2011. *Naissance d'une politique de la génétique: dépistage, biomédecine, enjeux sociaux*. Partage du savoir. Paris: Presses universitaires de France : Le Monde.

Van Haecke, Diane d'Audiffret, et Sandrine de Montgolfier. 2018. « Genetic Diseases and Information to Relatives: Practical and Ethical Issues for Professionals after Introduction of a Legal Framework in France ». *European Journal of Human Genetics: EJHG* 26 (6): 786-95. <https://doi.org/10.1038/s41431-018-0103-9>.

Wertz, Dorothy C., et Bartha Maria Knoppers. 2002. « Serious Genetic Disorders: Can or Should They Be Defined? » *American Journal of Medical Genetics* 108 (1): 29-35. <https://doi.org/10.1002/ajmg.10212>.

Wise, Anastasia L., Teri A. Manolio, George A. Mensah, Josh F. Peterson, Dan M. Roden, Cecelia Tamburro, Marc S. Williams, et Eric D. Green. 2019. « Genomic Medicine for Undiagnosed Diseases ». *Lancet (London, England)* 394 (10197): 533-40. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31274-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31274-7).

Annexes

Grille d'entretiens pour les focus groups (médecins)

1. Identification et environnement professionnel

- Décrivez votre parcours professionnel depuis le début
- Institution et département
- Organisation de l'activité
- Données sur l'activité : nombre de patients/an pour un ECGP - évolution dans le temps

2. Pratique professionnelle

- Dans quelles circonstances êtes-vous amenés à prescrire un ECGP ?
- Pouvez-vous nous décrire les modalités et le circuit de prescription (information – consentement – prélèvement) ?
- Pouvez-vous décrire le processus d'annonce du diagnostic, son phasage : information des résultats, annonce, post-consultation ? Annonce seul(e) et/ ou à deux (professionnels & Famille & Aidant) ? Temps dédié pour l'explication des résultats ?
- Pouvez-vous décrire la manière dont les personnes reçoivent cette annonce d'ECGP ? puis l'annonce du diagnostic ?
- Rencontrez-vous des situations problématiques ? circonstances de la prescription (mineur/majeur, diagnostic présymptomatique) – personne dans l'incapacité de consentir, errances diagnostiques, doute juridique, doute probatoire, gestion d'un résultat non sollicité ou fortuit (différencier selon s'il est actionnable), diffusion de cette information génétique à la parentèle, à l'apparenté
- Quelles sont les ressources identifiées (arènes d'information et de discussion, base de données, staff, collègue généticien) ? Envisagez-vous des consultations conjointes généticien – spécialiste ?
- Comment appréciez-vous la notion de « gravité » ?

3. Connaissances de la réglementation pour un examen de génétique

- Connaissez-vous la législation en matière d'ECGP ?
- Connaissez-vous les recommandations de l'ABM et l'HAS ?

- D'après vous, quelles en sont les justifications ? Cela semble-t-il adapté à votre pratique médicale ?
- Quels facteurs facilitent ou limitent leurs mises en application ?

4. Retour d'expérience – Réflexivité collective

- Quelle est l'utilité clinique du séquençage ? (Approprié ? Accessible ? Pratique ? Acceptable ?)
- Le recours à l'ECGP a-t-il modifié votre pratique professionnelle de spécialiste ? sur quel plan du travail médical : catégorie nosographique ; raisonnement diagnostic et pronostic ; communication avec le sujet, la famille ; connaissances de l'affection ; stratégie thérapeutique, autre,
- Cette piste génétique médicale - en essor - affecte-t-elle l'autorité et la légitimité des pratiques biomédicales et de celles cliniques ?
- Quels commentaires en écoutant les autres professionnels ?
- Quels sont les facteurs de progression – conférences de consensus, corps de recommandations ?
- Quelles sont les attentes en termes de formations ou d'informations ?
- Quel horizon médical se dessine ? alors que la loi éthique de 2011 va être rediscutée en 2018
 - Une médecine de précision ou « customisée »
 - Place de la prescription de la génétique faite par spécialiste (pathologie mono-organe) / généticien (pathologie multi-organes – ECGP type exome/génome) ?
 - La distinction médecine préventive VS prédictive est-elle concernée ?
 - Y a-t-il quelque chose à ajouter de votre expérience de l'ECGP, non encore évoqué ?

Article 1 (publié dans le European Journal of Human Genetics - 2019)

Population genetic screening: current issues in a European country



Population genetic screening: current issues in a European country

Laurent Pasquier^{1,2} · Bertrand Isidor³ · Emmanuelle Rial-Sebbag⁴ · Sylvie Odent⁵ · Guy Minguet⁶ · Grégoire Moutel^{2,7}

Received: 30 January 2019 / Revised: 20 March 2019 / Accepted: 16 April 2019
© European Society of Human Genetics 2019

In 2016, in France, the first two high-throughput sequencing platforms, each with an announced annual capacity of 18 000 genomes,¹ were put in place as part of the French Genomic Medicine Plan (PFMG).² This confirmed the technical feasibility of studying people's genetic characteristics (hereafter referred to as 'genetic testing') on a very large scale. These platforms were designed to provide patients and families with better and faster access to genetic testing (for rare diseases, cancers, diabetes, etc.). However, technical advances and this new infrastructure raise questions about the conditions under which they will be prescribed, access to the production of genetic data (primary and secondary findings), and their integration into clinical practice and human relationships (with patients and relatives), since many areas of medicine well beyond medical genetics will be involved.

Therefore, in the near future, technical advances in studying the genome will make widespread genetic screening possible for healthy subjects at various life stages:

In adults: Currently, genetic tests are performed in the context of a standardised clinical or familial indication: in

Europe, these tests must be in a regulatory³ or professional database [1]. But, there is a controversy about the secondary findings (whose subjects are healthy when the genetic test is prescribed) as many propose they should be systematically looked for [2] while others remain skeptical (see B. Isidor et al. in this journal).

In children: newborn metabolic and/or genetic screening targeting specific diseases has been being used effectively for over 50 years. International professional recommendations have already been issued that are aimed at restricting these tests to diseases for which treatment or prevention is available [3]. In fact, new technologies could lead to reconsidering the list of screened diseases, expanding it to include diseases for which no treatment or prevention yet exists [4].

During the prenatal period: Currently, noninvasive prenatal testing (NIPT) for Down Syndrome is routinely offered to identify a high probability (>1/1000) of this chromosomal abnormality, detected by serum markers coupled with ultrasound. Techniques starting as early as 5 weeks of pregnancy using foetal cells taken from the cervix are being developed [5]. By combining NIPT with

¹ Press release of the Prime Minister, 17 July 2017 https://www.gouvernement.fr/sites/default/files/document/document/2017/07/communiqu%C3%A9_de_presse_de_M._Edouard_Philippe_premier_ministre_-_plan_m%C3%A9decine_g%C3%A9nomique_2025_-_17.07.2017.pdf

² French Medical Genome Plan 2025 – report submitted to the Prime Minister on 22 June 2016

³ Additional Protocol to the Convention on Human Rights and Biomedicine concerning Genetic Testing for Health Purposes, Strasbourg, 27/11/2008 (<http://conventions.coe.int/Treaty/fr/Treaties/html/203.htm>) This Protocol was signed by France in 2001 but has not yet been ratified as of this date. The Protocol took effect on 1 July 2018

✉ Laurent Pasquier
laurent.pasquier@chu-rennes.fr

¹ Service de Génétique Clinique, Centre Référence "Déficiences Intellectuelles de causes rares" (CRDI), Centre Hospitalier Universitaire Rennes, 16 boulevard de Bulgarie, F-35203 Rennes, France

² INSERM U1086, Anticipo, Normandie Université, 3 avenue du Général Harris, F-14076 Caen, France

³ Service de Génétique Médicale, Centre Hospitalier Universitaire Nantes, 9 quai Moncoussu, F-44093 Nantes cedex 1, France

⁴ INSERM UMR 1027, Toulouse Université, 37 allée Jules Guesde, F-31000 Toulouse, France

⁵ Service de Génétique Clinique, Centre Référence Anomalies du Développement CLAD Ouest, Centre Hospitalier Universitaire Rennes, 16 boulevard de Bulgarie, F-35203 Rennes, France

⁶ Institut Mines Télécom Atlantique, Département Sciences Sociales et de Gestion, 4 rue Alfred Kastler, F-44307 Nantes Cedex 3, France

⁷ Espace régional de Réflexion Ethique, Médecine légale et droit de la santé, Centre hospitalo-universitaire de Caen, Avenue de la Côte de Nacre, F-14033 Caen, France

high-throughput sequencing (exome/genome), any chromosomal rearrangement or Mendelian disorder can be detected before the time limit for abortion, potentially allowing women to decide freely whether to continue their pregnancy.

Before conception: These genetic tests could technically be offered to all couples before pregnancy to detect genetic variants that could result in disability or disease, especially when its prevalence in the general population is considered high enough. Why is it acceptable for a second child, i.e., preimplantation genetic diagnosis or abortion for a medical reason related to a prenatal diagnosis, but not acceptable for a first pregnancy? Some governments have already instituted routine preconception screening for willing ‘at-risk’ couples.⁴

The boom in prenatal, neonatal and adult genetic screening has generated a corpus of solutions for identifying people at risk. The use of these tests could seem legitimate since early screening would prevent sick people from being born and lower the cost of disease management and treatment in various medical fields (such as metabolism, cancer, neurodevelopment) [6].

The Council of Europe (an international organisation promoting human rights in Europe) took up this matter in an additional Protocol to the Oviedo Convention⁵ pertaining to genetic testing for medical purposes adopted in 2008.⁶ This Protocol specifically addresses the conditions for implementing a genetic screening programme. Among other proposals, it requires that their relevance be assessed from a scientific and medical point of view, as well as an ethical one. Moreover, the Protocol proposes a list of indicators for assessing relevance with a focus on allowing the ‘population in question to make appropriate personal health or reproductive choices based on the results of the proposed test’. This Protocol is considered as an international treaty thus it has to be signed and ratified by the Council of Europe Members States in order to be mandatory in national legislations. To date this Protocol is only binding for 5 Members States (Montenegro, Norway, Portugal, Republic of Moldova and Slovenia) however, it can also be considered as a reference or guiding or standardising good practices across Europe.

In our opinion, these elements should be considered with additional conditions. In the case of widespread genetic screening, which determines whether a person is normal, there

is a clear risk of changing the frame of reference from the phenotype to the genotype. Then, three urgent questions arise when implementing this policy of life.

First: the paradigm of an increase number of at-risk persons (from ‘patients’, to ‘moderately sick patients’, to ‘healthy carriers/potential patients’, ‘healthy/suspected to become sick’, ‘disease-free’) exists and replaces the traditional sick/healthy dichotomy [7]. Thus, we see the development of a new status, the ‘patient-in-waiting’ between sick and healthy. This status results from not having enough knowledge to determine a phenotype when a genetic condition is first diagnosed [8].

The second is related to the temporality of beings; by attempting to anticipate abnormalities increasingly early, we push them forward in the human life cycle. Under the pretext of more effective prevention or treatment, medicine therefore intervenes in each person’s destiny at an earlier and earlier stage.

The third concerns the ethical positioning of each of the players (healthcare providers, parents, children, caregivers) exposed to the genome revolution. Everyone can have his own values, his own logic, which poses axiological dilemmas. Following sociologist Max Weber (1947) this term means that (1) the plurality of visions of prenatal, postnatal testing technologies and (2) the plurality of visions of parentage model both are issues of normative tensions (explicit contradictions, ambivalences, troubles among the healthcare professionals, parents, patients) [9]. Empirical research proves there has been a deep shift in attitudes toward childbearing, parent-child relationships, and the ideal parentage model: promises of biomedical technologies feed this technical utopia, nourishing the ideal of the ‘perfect newborn’ [8]. Access to genome sequencing reminds us of the hidden imperfections that lie latent beneath a normal appearance. The movement toward prediction contributes to a ‘political economy of hope’ that works both to legitimise investments in the promise of therapies grown out of genomic knowledge and the complicated interaction of the players: geneticists, doctors, politicians, patient and family associations, and the media [10].

All of these questions will require us to consider how to organise care and adapt the healthcare profession to meet the population’s needs. Therefore, two considerations should be anticipated and discussed. The first is the need to assess the medical benefit, given the practical uncertainties related to genetic test results. The complexity of interpreting these findings makes them hard to use without appropriate support from a healthcare professional (disclosing test results, explaining them, and providing follow-up, care and prevention, based on the relevance or irrelevance of the genetic data).

The second deals with a societal choice as deployment of population genetic screening falls under policies on living

⁴ State of Israel for Ashkenazi Jews for the screening of certain metabolic diseases: consulted on 28 August 2017 <https://www.health.gov.il/English/Topics/Genetics/checks/Pages/GeneticTestingRecommendations.aspx>

⁵ The Convention for the Protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with regard to the Application of Biology and Medicine: Convention on Human Rights and Biomedicine (ETS No 164), 1997

⁶ Additional protocol - *op. cit.*

organisms. The societal demand for genetic testing outside of a strict medical environment already exists, for public policy needs or by individuals wanting greater control over their own health. Thus, the placement of individuals, rightly or wrongly, in new at-risk groups based on genetics, could challenge the very essence of what it means to be human, with all of our unpredictability, thoughts, and emotions. Genetic assessment does not necessarily lead directly to a social assessment. Life itself (with its various components, constant changes, and possible abnormalities), is a biological fact; the decision on when and why to measure, study, and treat, however, remains a social fact, with all that entails in terms of individual temperament, public policy, and risk and benefit management. Policies on living organisms intervene in our biological lives by attempting to define fact that concerns the attitudes, values, and norms relating to birth, normality, and disease. Along the way, we can observe that biotechnologies are not produced independent of changes in mentalities and relationships to disease in modernised societies. Thus, if we are developing biological and genetic screening at this point, it is because our society prefers to prevent children with disabilities from being born rather than having to take care of them and support them.

This debate requires the participation of several parties, including:

Geneticists, who have a responsibility to reflect deeply on the challenges and implementation of these new technologies. Medical genetics must continue to be a means to improve health – not to select and eliminate, but to support, counsel, treat, and finally, cure.

Citizens and the state, who could fight the drift toward discrimination or even eugenics by robustly supporting services for sick children and adults, as well as research.

Widespread genetic testing could be legally possible provided the medical conditions (consensus about feasibility and benefit) and bioethical duties (consent, prohibition of eugenic and discriminatory practices) have been met. In France, public policies about prenatal diagnosis show this regulation is effective. These regulations are based on the addition of a woman's or a couple's personal choice, the multidisciplinary opinions of experts in a prenatal diagnostic centre and respect for the rule of law. Throughout genetic area, a similar decision-making process should

emerge to accommodate scientific progress, between public policies and individual choice.

Acknowledgements This work was funded by the French ministry of Health – DGOS, PREPS-17-0385

Compliance with ethical standards

Conflict of interest The authors declare that they have no conflict of interest.

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

References

1. van El CG, Cornel MC, Borry P, Hastings RJ, Fellmann F, Hodgson SV, et al. Whole genome sequencing in health care: recommendations of the European Society of Human Genetics. *Eur J Hum Genet.* 2013;21:580–4.
2. Green RC, Berg JS, Grody WW, Kalia SS, Korf BR, Martin CL, et al. ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing. *Genet Med.* 2013;15:565–74.
3. Howard HC, Knoppers BM, Cornel MC, Wright Clayton E, Sénécal K, Borry P, et al. Whole-genome sequencing in newborn screening? A statement on the continued importance of targeted approaches in newborn screening programs. *Eur J Hum Genet.* 2015;23:1593–600.
4. Bailey DB Jr, Berry-Kravis E, Gane LW, Guarda S, Hagerman R, Powell CM, et al. Fragile X Newborn Screening: Lessons Learned From a Multisite Screening Study. *Pediatrics.* 2017;139(Suppl 3): S216–25.
5. Jain CV, Kadam L, van Dijk M, Kohan-Ghadr HR, Kilburn BA, Hartman C, et al. Fetal genome profiling at 5 weeks of gestation after non-invasive isolation of trophoblast cells from the endocervical canal. *Sci Transl Med.* 2016;8:363re4.
6. Stark Z, Schofield D, Martyn M, Rynhart L, Shrestha R, Alam K, et al. Does genomic sequencing early in the diagnostic trajectory make a difference? A follow-up study of clinical outcomes and cost-effectiveness. *Genet Med.* 2018. <https://doi.org/10.1038/s41436-018-0006-8>.
7. Langeard C, Minguet G. Standardisation des mesures du risque pathologique et individualisation de la prise en charge. *Terrains Trav.* 2016;28:109–30.
8. Timmermans S and Buchbinder M Saving babies? The consequences of newborn genetic screening. Chicago: The University of Chicago Press; 2013.
9. Weber Max, Henderson AM, Parsons Talcott. The Theory of Social and Economic Organization. New York: Oxford University Press; 1947.
10. Leibing and Tournay (dir.). Les technologies de l'espoir. La fabrique d'une histoire à accomplir. Laval, Québec: Les Presses de l'Université; 2010.

Article 2 (soumis dans le European Journal of Human Genetics – 2020)

How do non-geneticist physicians deal with genetic tests? A qualitative analysis

Running title: How do physicians deal with genetic tests?

Laurent Pasquier^{1,2}, Guy Minguet³, Sylvie Moison-Chataigner⁴, Pascal Jarno⁵, Philippe Denizeau⁶,
Ginette Volf⁷, Sylvie Odent⁶, Grégoire Moutel^{2,8}

¹ Service de Génétique Clinique, Centre Référence “Déficiences Intellectuelles de causes rares” (CRDI),
Centre Hospitalier Universitaire Rennes, 16 boulevard de Bulgarie, F-35203 Rennes, France

² INSERM U1086, Anticipe, Normandie Université, 3 avenue du Général Harris, F-14076 Caen, France

³ Institut Mines Télécom Atlantique, Département Sciences Sociales et de Gestion, 4 rue Alfred Kastler,
F-44307 Nantes Cedex 3, France

⁴ Laboratoire IODE, Faculté de Droit, Université Rennes 1, 9 Rue Jean Macé, CS 54203 Rennes, France

⁵ Service de Santé Publique, Centre Hospitalier Universitaire Rennes, F-35203 Rennes, France

⁶ Service de Génétique Clinique, Centre Référence Anomalies du Développement CLAD Ouest, Univ
Rennes, CNRS, IGDR (Institut de génétique et développement de Rennes) - UMR 6290, Centre
Hospitalier Universitaire Rennes, 16 boulevard de Bulgarie, F-35203 Rennes, France

⁷ Délégation Régionale Bretagne, Alliance Maladies Rares

⁸ Espace régional de Réflexion Ethique, Médecine légale et droit de la santé, Centre hospitalo-
universitaire de Caen, Avenue de la Côte de Nacre, F-14033 Caen, France

Corresponding author:

Tel.: +33 2 99 26 67 44; fax: +33 2 99 26 67 45; E-mail address: laurent.pasquier@chu-rennes.fr

guy.minguet@hotmail.com; sylvie.moison-chataigner@univ-rennes1.fr; pascal.jarno@chu-rennes.fr;

philippe.denizeau@chu-rennes.fr; ginette.volf@gmail.com; sylvie.odent@chu-rennes.fr;

gregoire.moutel@unicaen.fr

Abstract

Genetic testing is accepted to be a common practice in many medical specialties. These genetic tests raise issues such as respect for basic rights, how to handle results and uncertainty and how to balance concerns for medical confidentiality with the rights of third parties. Physicians need help to deal with the rapid development of genomic medicine as most of them have received no specific training on the medical, ethical, and social issues involved. Analysing how these professionals integrate genetic testing into the patient-provider relationship is essential to paving the way for a better use of genomics by all.

We conducted a qualitative study comprising a series of focus groups with 21 neurologists and endocrinologists about their genetic testing practices in the western part of France. The interviews were transcribed and analysed for major themes.

We identified an automated care management procedure of genetic testing that affect patient autonomy. The simple fact of having a written consent cannot justify a genetic test given the stakes associated with the results. We also suggest to orient practices toward a systemic approach using a multidisciplinary team or network to provide resources for dealing with uncertainties in interpreting results or situations that require additional technical or clinical skills and, if necessary, to allow for joint consultations with both a geneticist and a non-geneticist medical specialist.

Keywords: Genetic tests, Non-geneticist physician, Qualitative study, Autonomy, Cooperation

Introduction

Genetic data are by nature identifying, permanent, transmissible, and often predictive of health risk. They combine two characteristics not often found in other medical disciplines: the possibility of presymptomatic diagnosis (knowing a person's genetic status before any clinical signs or symptoms appear) and the risk of passing it on to future generations. In view of this, to reduce the risk of discrimination and the slide toward eugenics, and to protect privacy and individual autonomy in decision making, the public authorities of many countries have regulated the use of genetic testing for example in preimplantation (1) or direct-to-consumer (2) genetic testing areas. In addition, European (3) and American (4) professional associations on human genetics regularly issue good practice recommendations. At the same time, because of new developments in medicine, biology, and genetics, and a revolution in technological tools that allow rapid mass whole-genome screening, genetic testing has become commonplace in all medical disciplines (5). Genetic testing helps to identify the cause of a patient's symptoms, putting an end to the search for a diagnosis (6), clarify the prognosis, offer precision treatments and develop treatment plans (7), defining a true genomic medicine (8). This genetic diagnosis often helps provide social support to patients by referring them to appropriate patient organizations for help in coping with the isolation patients and their families often report feeling (9). It also allows for reliable genetic counseling, i.e., better predicting the risks of other family members also being affected and those involved in family planning.

Medical geneticists have long played a central role in regulating access to genetic testing. This is both because of their academic training and daily practice and the regulations authorizing them to prescribe tests, provide pretest information, and return results. However, these days, all physicians prescribe genetic tests, even those not trained in genetics. This means that all physicians may find themselves in an unfamiliar situation: in addition to scientific matters about the relevance of prescribing a test and interpreting it, which can be complex, they must address the ethical and societal questions involved in deciding whether to test, and helping patients and families deal with the consequences of testing. Knowing how to inform patients of their genetic status, obtain consent, then manage the sharing of genetic information within a family requires skills that many have not learned. Therefore, it is essential

that we consider and study how the prescription of genetic tests may change in many medical disciplines in which geneticists will no longer be the primary regulators. Several quantitative studies have already shown that non-geneticist healthcare professionals lack the necessary genetic knowledge or feel unprepared to deal with genetic test results (10,11). Likewise, non-geneticists consider handling family history (12,13) or communicating genetic information to family members (14) to be difficult tasks. It has further been shown that inappropriate genetic counseling can result in harm to the patient and family (15). Finally, the rapid increase in genetic technology also raises uncertainties about the data resulting from genome analysis and the consequences for patient health (16). And yet, the development of genomic medicine, which has a role in promoting a health policy that is both predictive and personalized, is actively and officially supported in many countries such as England¹ and France². The population-wide use of DNA sequencing tools raises a number of medical, sociological, ethical, and legal issues to consider when expanding genetic testing (17). Over and above challenges involving the training and knowledge of non-geneticist health professionals, it seems that patient support during genetic testing also requires developing new service organizations and different consultation modes. Therefore, to improve medical practices in the future, it is essential to have a thorough understanding of the difficulties and requirements for managing genetic testing, prescribing, and communicating results to patients, including performing tests and interpreting results.

The main objective of our study is to analyze how all of these factors interconnect in the trajectories of patients to whom genetic testing is offered: from the dynamics of recommending and prescribing genetic tests to communicating the results to patients and their families. A preliminary study conducted in similar fields (18) showed the importance of considering multiple dimensions: patient management, the organizational setup for providing pre- and post-test support (office visits, coordination with a laboratory, multidisciplinary cooperation between specialists with different areas of expertise), the regulatory dimension of laws and professional recommendations, and indirect impacts on relatives, transmission, and the clinical definition of a disease. Our study will contribute at describing the actors

¹ <https://www.genomicsengland.co.uk/>

² <https://pfmg2025.aviesan.fr/en/>

and practices and assessing the impact of offering genetic testing. This helps build pathways for improvement after the fact, based on an analysis of practices and organization of care, rather than predetermining general principles out of context. Furthermore, it will contribute at assessing how the developments in genetics impact medical training, cooperation between geneticist and non-geneticist professionals in the organization of care, and on the regulatory and ethical aspects.

Methods

Overview: This study used a qualitative methodology. We conducted focus groups with non-geneticist medical specialists to analyze professional practices and hear their questions and expectations. This method brings professionals together around a table to debate and exchange ideas on their practices and organization of care, with an external evaluator in charge of data collection. It allowed us to study the issues professionals face and how they respond to them (or not). It is recognized for allowing high-quality information saturation. This information was gathered by having professionals compare their practices and attitudes, taking note of debates, areas of complexity, areas for improvement, and expectations in different situations.

The protocol was developed by a multidisciplinary team with expertise in clinical genetics, public health, forensic medicine, health law, sociology, and ethics, as well as a representative from a patient organization. The ethics committee of Rennes University Hospital approved it on 13 June 2018 (ClinicalTrials.gov #NCT03572322).

Participants and Data Collection

The survey collected data through focus groups. The scope was limited to four administrative regions in the western part of France (Brittany, Pays de la Loire, Centre-Val de Loire, and Normandy) and to two medical disciplines that commonly use genetic testing: endocrinology and neurology. This choice is supported by frequent genetic analyses that involve diagnostic and predictive testing as well as various care recommendations. On the one hand, in neurology, physicians are often confronted with progressive or even neurodegenerative diseases for which there is no cure (with Huntington's disease being the prime

example). On the other hand, endocrinology has many curative and preventive therapies available, particularly its oncologic (paragangliomas and pheochromocytomas) and functional (dysthyroidism or diabetes) branches.

Therefore, the physicians included had to specialize in either neurology or endocrinology as well as to prescribe genetic tests. The participants were contacted through a professional network of geneticists from each hospital in the four administrative regions chosen. The candidates were sent an email with a description of the project and an invitation to participate. Their consent was obtained, and their anonymity was guaranteed. No identifying professional or patient data appears in the collected data.

Interviews were conducted in focus groups, following an interview guide that allowed the only consultation observations to be clarified, nuanced, and enriched by injecting the physicians' experiences and introducing discussions between the specialties. The interview guide was developed and validated after a preliminary study with two focus groups, each made up of three non-geneticist physicians who were not included in this study. It included the following topics: a presentation of each physician's prescribing activity and trends, circumstances, prescribing process for genetic tests, knowledge of regulations, the ability to reflect on their activity and the process (See supplemental data). Through these exchanges, the professionals learned about the practices, stress, dilemmas, and criteria of their colleagues in the other specialty.

Each focus group lasted an average of 90 minutes. The focus groups were conducted at the hospital, in an isolated conference room. During the focus groups, the two interviewers (a physician and a sociologist) took turns moderating, depending on the subject: while one led the discussion, the other took notes. When the exchange took more of a technical/medical turn, the physician stepped in to explain, and when it involved refining action logics or sources of stress in practice, the sociologist took over. Two information gathering techniques were used: note-taking during the discussion by the two interviewers (physician and sociologist), and audio recording of the entire interview with the participants' agreement. In every case, the meeting was transcribed in full by an outside company independent of the investigators.

Data Analysis and Processing

The data analysis involved the corpus of transcribed texts and observation notes from the focus groups. The analysis protocol is based on a comparative approach between two specialties and the processes they use. This approach corresponds to the methodological recommendation formulated by Timmermans and Tavory (19), which favors a position rooted in abductive analysis. Comparison enriches the scope of analysis of practices and differences, leading us to reflect on the nature of organizations, behaviors, and choices.

After the interview, the two investigators (physician and sociologist) shared their observations on the main takeaways, recurrent themes, and stresses noted in the prescribing process and for which actors. Surprises, unexpected situations, and anomalies led us to listen carefully during subsequent focus groups. Repeated reading of the materials, notations, and excerpts enriched the most meaningful themes and subthemes of the questions, problems or solutions. The results were then presented and submitted to the multidisciplinary team for analysis, three times, to add content to the study and offer pathways for analysis. This is what allowed us to stabilize the content analysis framework.

Results

Sample characteristics: We conducted six focus groups of 21 physicians in 2018 and 2019, in six cities in the western part of France. This included 11 endocrinologists and 10 neurologists, all of whom prescribed genetic tests. The breakdown of the focus groups by specialty, sex, age and experience of the physicians is shown in Table 1. Only one physician (a neurologist) reported having any specific initial training in genetics with completion of a PhD.

Recurrent themes: We highlight the three following points that emerged from the interviews: (I) a segmented practice rooted in the specific characteristics of each disease, (II) difficult situations that create stress due to limited skills, and (III) strategies for coping with this stress. The following results are divided into these three categories.

I- A segmented practice rooted in the specific characteristics of each disease

In endocrinology, genetic testing has become commonplace and automated.

In the field of endocrinology, practices were found to vary between oncologic endocrinology and functional endocrinology. In oncologic endocrinology, with regard to the nature of diseases, its characterization and related protocols, the use of genetic testing has become automatic. Thus, in the following excerpt:

“For rare diseases such as pheochromocytomas and paragangliomas, new genes are constantly being discovered. That contributes to the characterization of these diseases, to better understanding their specific characteristics, and thus perhaps result in new leads, to therapeutic targets, so it’s both to better understand these diseases, better treatment, and for family screening, too, so that’s routine and not only based on clinical signs and symptoms, and that helps better characterize knowledge. For pheochromocytomas and paragangliomas, it would be illegal not to test. It is related to treatment, monitoring in any case, and quite close monitoring, and, therefore, ordering certain more reliable tests for such a mutation is a lost opportunity if it is not known that a patient has that disease.” Focus group B.

What is interesting in the above excerpt is the emphasis placed on the temporal relationship and the similarity of the activities. The surgery is affected by a change in the course of the disease: what focused selective attention on a highly delicate treatment decision is only temporary. Routine monitoring leads to steering the disease toward a genetic scenario. The testing indication is described as almost routine when the patient admitted to a hospital for surgery. The account given by this endocrinologist, who focuses on monitoring endocrine cancers, illustrates the connection between the moment of surgery, hospitalization, and the testing scenario for genetic predisposition.

“Pheochromocytomas and paragangliomas are usually genetically diagnosed as part of a preoperative assessment, so early as well. Patients are hospitalized in preparation for surgery, and that’s part of the package, in fact, they come and have a genetic test during their hospital stay. They are usually warned of this ahead of time, but not always, because sometimes in the rush to surgery we are crunched for time.” Focus group E.

The combination of hospitalization, an endocrinology assessment and sample-taking all fall under a sort of windfall effect. In other words, the procedure leading from a cancerous pathology to hospitalization to assessment, sends a signal to order genetic tests. Like a cascade, a series of tasks leads to the tests being ordered. This windfall effect is produced when the spatial and temporal environments positively influence the recommended prescription within the framework of a medical reference without it being planned in advance. Thus, in the following excerpt, which concerns a surgical intervention:

“There are patients who are first discovered on the day they come. For example, they have an office visit with an ENT, the ENT discovers the paraganglioma, so they are referred to us for an extension study to see if there is any elsewhere, and we take the opportunity to do some genetic tests. So, we discover them, let’s say, the day they arrive during hospitalization. So, they sign the consent form on the day they’re informed, there is no time afterwards and the family tree is filled out, or, actually, medical students fill out the family tree, and the form is filled out right then.” Focus group A.

The predictable pace of chronic diseases and consideration of the major impacts, knowledge of the vital prognosis, and the therapeutic decision lead to an organizational setup that automatically triggers genetic testing. Therefore, we suggest standardized prescribing, a way of automating procedures. For tumors, the genetic hypothesis and therapeutic recommendations seem to be the two identifying factors of another emerging medical logic.

In functional endocrine disorders, genetic testing is begun more to improve diagnostic precision using biomolecular data.

“In the functional part, what I was telling you about the thyroid is more aimed at understanding what happens and especially avoiding pushing testing further if there is a certain genetic result. We know that the thyroid assay is always going to stay like that and so it closes the debate and avoids additional tests and unnecessary treatments...while sometimes we....we find ourselves doing genetics, that is correcting the endocrinological diagnosis using genetics.” Focus group D.

In summary, we can identify what unites the two groups of endocrinological diseases beyond their different trajectories and forms of expressivity. An emphasis is placed on early testing for treatment and family screening, and on the genetic causality of expressions.

In neurology, given the lack of therapeutic tools, a process of “micro announcements”

In preexisting hereditary neurological diseases, there are two situations where testing may be indicated: (1) symptomatic testing to confirm a diagnosis, (2) presymptomatic testing when there is a significant risk that symptoms of a progressive disease will appear. For presymptomatic tests, the channels are defined as “systematized” (or even regulated in some countries such as France) with geneticists in charge, while the channel for symptomatic patients suspected of having a degenerative neurological disease (such as Huntington's or cerebellar ataxia) goes through a neurologist first. This channel begins with questions about family history, which is a recurrent theme. Thus, this neurologist, who is accustomed to these practices said:

“How is it practiced? Studying the family history is part of the routine intake, so what is your personal family history? Today we have more and more diseases where that is part of it regardless of the mode of entry for studying the family history.” Focus group C.

Having two consultations generally slows the prescription channel, allowing time for shared consideration between the clinician and the patient. In the excerpt below, we feel the doubts and the questions, which spill over only from the constraints of the agenda and the coordination between the prescriber and the laboratory, as the following account illustrates:

“It’s done in several steps overall, that is, for me, in any case, since anyway I never manage to get it all done during one visit...basically, when I see people for whom I didn’t necessarily anticipate any reason for taking a sample. In any case, I see them to organize sampling, so... generally they already have some idea what’s going on, at least at the first visit they have an idea of what’s going to be done, what can be done, what we’re looking for, what it’s going to provide... in any case, it’s at that moment that I explain all that, so that afterwards I ask them to think about it and get back to me to let me know if they are okay with the samples being taken. If they are OK with the samples I’m organizing for the second visit where I previously anticipated filling out very long forms and consents to prepare, etc., and I made an appointment with the sampling center... so, finally, there is a time lapse between the moment the hypothesis is raised and the sample is taken, and then explaining what we’re going to look for, and, finally, the agreement and the sample taking.” Focus group B.

Finally, at the time the results are transmitted showing genetic abnormalities, the exchanges concern mainly the important impacts of this revelation. We noted the emphasis placed on the moment chosen to apply the disease markers and make micro announcements beforehand. In this excerpt, the hospitalization, the assessment, and the consultation are defined and conducted with a view toward increasing the value of a specific, crucial exam, particularly during the trajectory of the affected subject:

“All the same, I prefer making this important announcement in an outpatient facility because I don’t think it’s a trivial thing. That also gives us the time to properly fill out the family tree, clinical information for the laboratory... to give the patient enough time to absorb the announcement, that’s how I see it, at the time of a hospitalization...”

II: Just so I understand, what does “absorb the announcement” mean for the person?

XX: So that we aren’t accused later of having done genetic testing that may be requested a bit hastily without properly informing the patient so that this is a significant event in the course of the patient’s disease... That’s how I see it, but it’s my personal opinion. It is not a trivial test...” Focus group A.

In neurology, the frame of reference gives us a glimpse of the increased systematization of indications: the family history and story written down in a family tree, selective attention to temporality (age, early screening) and risk (susceptibility and predisposition). The tone of the exchanges was marked by two concerns: allowing enough time for the patient and family to absorb the information; the hospital setting and long appointment times as vehicles for dramatizing this genetic research scenario. At this stage, the

reflective work is done by the physicians and patients. Thus, beforehand, the discourse and practices give free rein to the exchanges, information learning, and explanations on this suspected disease and its probable hereditary nature.

II- Difficult situations that create stress due to limited skills

The data from the focus groups show sources of stress and dilemmas when the follow-up procedures and treatment plans for the two specialties lead to ordering a genetic test. The analysis shows that this intersection between care by a specialist and management of genetic testing reveals tensions that clinical physicians face with regard to their reflective work. In both specialties investigated in our study, the main sources of stress for professionals are as follows: (1) coordination and cooperation between specialists and organization of care as a team; (2) impacts on the patient's genetic status and on the family, put to the test during this sequence where a disease and a hereditary explanation cross; (3) the enigmas posed by the diverse effects of genetic research (variants of unknown significance) that raise uncertainties at the frontier between a medical specialty and genetics.

A hybrid announcement meeting – at the interface of medical specialties and genetics

During the consultation to announce the test results, the specialists' questions concerned the qualifications and skills they needed in practice, such as the overlap between endocrine, neurological and genetic knowledge, the limits of legitimacy when explaining a diagnosis or prognosis to the person or family and the ability to use appropriate, correct, and positive terms. The interviewees expressed this stress as feeling "uncomfortable" about their inability to handle the patients' and parents' questions, since they felt they lacked the necessary genetic knowledge.

A first tension can be seen when issues such as diagnosis, prognosis, and genetic counseling are raised entirely or partly by the geneticist. Both neurologists and endocrinologists mentioned their limited skills in that area. This neurologist frankly admitted her concerns about having the skills and appearing professional, and the risk that a worried patient might not trust her:

“Frankly, I don't always feel comfortable making this announcement, and I would like.... that's where I would really like us to imagine mixed consultations, if it were possible. It's hard for me

to answer all the questions and maybe I still don't always have the right terms, in any case, about the phenomena of anticipation, penetrance, phenotype, all that sometimes.... even if it has to do with diseases that I'm familiar with, there are still new questions I have never been asked. People can ask questions about genetics that are always rather troubling, such as about paternal and maternal transmission. There are many, many of them and sometimes it throws me off track a bit. Then I'm in trouble!" Focus group B.

This other neurologist tells of her social and professional indecision during complex and undetermined consultations. She sees herself as comfortable with known diseases, but feels uneasy with advances in genetics when she knows she is (legally) bound to explain the results.

"I am much less comfortable because I have had feedback from patients who struggled a bit with their decision and who, between the time I mentioned the possibility because they themselves, a 35-year-old patient with Parkinson's disease, can't help wondering about the genetic potential of his disease. And I can't always support patients the way I would like because I don't have the genetic tools to do so. I don't have a geneticist's knowledge or experience that would allow me to reassure the patient about whether to go ahead or not and to counsel her about all the family issues it involves." Focus group E.

The complexity of pathological situations is such that the division of labor between non-geneticist medical specialists and geneticists remains essential. During consultations, when the announcement and treatment phases take a rather genetic turn, the specialist generally refers the patient to a genetic counselor.

A mixed consultation to provide information and emotional support in the face of a hereditary disease

A second tension, keenly felt by practitioners, accompanies the information delivered with the genetic test results, then communicating them to the patient and the family. This tension is common in medical practice. However, during this consultation we also heard from practitioners in terms of the need to demonstrate the importance of genetic testing not only to the individual but to the family. That which is a delicate matter for oneself in a chronic disease, through heredity, becomes delicate in another way, in one's intimate and social relations, with one's existing biological family, and family to come—that of the next generation. In rare cases, family configuration leads to an initial refusal of genetic testing, precisely because of the fear of revelations about the familial, hereditary nature of a given disease. This endocrinologist reminds us:

“It’s a family where we highly suspected a genetic diagnosis in a patient who refused to do a genetic survey, and we knew that if the children were affected, we could screen them early and avoid sudden death or that sort of thing. It is more in the refusal to do the genetic survey that that poses a problem, in fact. Sometimes it’s hard to find arguments to change their minds...” Focus group C.

With this type of stress, the interviews remind us of the value of a well-reasoned response to the parents’ questions. That is the case for this endocrinologist:

“I think that when genetic results are announced, we have to announce the penetrance of the disease. We have to announce the diagnostic methods, the follow-up methods, as well as the current treatments, which may not be those that will be offered tomorrow because of the disease... so we don’t know. We have to be able to explain all that because the big question that keeps coming up is, after all, ‘and my children? What risks are there to my children? Does it skip generations?’ These are the three questions that come up repeatedly.” Focus group E.

More generally, a personalized diagnosis requires sharing the information within families, and this can create problems. Once a precise diagnosis is confirmed in an affected person, genetic counseling allows parents or relatives to consider a presymptomatic or prenatal diagnosis. As there is no treatment for many neurological diseases, and therefore no medical benefit to the patient, an unfavorable result may lead patients to change their reproductive plans. Finally, the question of family screening can disrupt deeply rooted images of parenthood. The term screening simultaneously impacts the subject’s reality and the family ecosystem: if screening is done and the result is positive, the disease becomes a matter for the whole family, not just one specific person. Again, the arguments for early testing and premature treatment, as justifiable as they are, medically speaking, do not eliminate the fact that the screening results deeply alter the family’s genetic map. Thus, an endocrinologist tells us:

“Some children that can be operated on as early as six months for the thyroid when we know they are transferred, because the cancer may be there starting at six months, so that has a direct implication. Then, it can be recommended later, but I am concerned about several patients for the screening of their children. (...) Finally, I find that very hard to manage to explain because this father who, on top of everything, has been through so much, and even has metastatic cancer, is not going to get his kids screened. I find that extremely hard to understand and to accept from my point of view. After all, I’m not in his place but I find that..... it’s the whole discussion of the problem of family screening... but it’s hard! When it’s brothers and sisters and all that, it bothers me a bit less in adults, but they are responsible for their children, and they shouldn’t do that to children who aren’t able to judge for themselves...!” Focus group A.

The physicians interviewed found it challenging to find the delicate dividing line between announcing a disease and announcing the genetic nature of the disease. Deciding to perform a genetic test is a source of hesitation: the idea of communicating the information may be refused. Even if the information is accurate and noninvasive, well-reasoned and discussed, it may create ambivalence leading to denial, and

a refusal to find out. The reasonable promise of a better future for oneself and one's family is countered by the anxiety of an uncertain destiny. The suggestion of a genetic test may lead to delaying a decision. The sense of the future is a source of uncertainty: hopes for children and grandchildren are called in to question. What use is it to be given a genetic label? As this endocrinologist says:

"I have someone whose mom died, and her adolescent child was screened later, I think that... it's a common reaction to stick your head in the sand and say no, the mutation couldn't have been passed on to her child..."

II: Do you mean that in spite of the fact that you gave them that information, they were still in denial?

XX: It's true that we are quite often confronted with that, and it's a tricky thing to say that there is a person who could be screened, who could be treated, who could be cured, and who may now develop metastatic cancer because she was not able to receive care. And I have a patient whose daughters got screened, and they waited until the first children were adults before they started screening. It took them 20 years before they started screening their children." Focus group A.

Once again, in this excerpt, the complex question of the link between an individual's genetic profile, family recomposition, and projected timeline are expressed.

Enigmas: ambiguous results and new situations

Some genetic results contain information that is not unambiguous with regard to current knowledge. It requires a wealth of knowledge to obtain clearer information that can confirm whether there is a pathological role related to the phenotype observed. In that regard, this type of stress is the subject of questions and mitigation strategies for practitioners. Some physicians noted that the management of these variants of unknown significance is part of medical practice and gives rise to increased cooperation with clinical geneticists, or laboratory researchers. This endocrinologist describes this dialogue about the degree of "relevance" (significance) or "pathogenicity" of the variations of a given genome:

"We also have this problem during our monthly meetings with the molecular biology [department] of knowing if what we found as a variant is relevant or not, so it's a daily problem, as well. We encounter it in particular cases for deformities or combinations of symptoms that we feel have a genetic component, a little endocrinological, but not only that. Focus group D.

Navigation between the expected and unexpected is something specialists deal with in their work every day, along with uncertainties that arise, leading professionals to debate their meanings, but also what information to deliver, the conversation with the patient and family when the prognosis is vague. This neurologist tells us about a case:

“In fact, we have a case of Huntington's disease where neither parent is symptomatic. Or there's a symptomatic parent on one side, but we find that the mutation comes from the other side of the family! Or once there was a situation where neither of the two parents was symptomatic and, in fact, it was because there was an intermediate allele...” Focus group D.

The interviewees strongly felt that ambiguous results should be shared with the family. The practitioners said that they were avoiding the issue while awaiting new data and knowledge on the case, as this endocrinologist tells us:

“We keep it a little vague, anyway, a patient who has a paraganglioma, we don't know if it's pathogenic or not. The parents were studied for it. I'm going to do my pathology follow-up and I make it a little abstract while waiting for the science to evolve. Afterwards, I had a mutation study done on an adolescent in the presence of the parents, she agreed, and we had the parents sign the consent form.” Focus group A.

We could mention other specific cases, giving rise to moderate expressions of the disease that are uninterpretable.

“Our problem... it's going to be rather... but like everyone, for example, in a disease considered to be recessive, we find something heterozygous and wonder whether we've found a “light” form of heterozygote, or whether it has nothing to do with it and is a pathogenic variant but one that isn't expressed because it would have to be homozygous, so we often have this sort of question that we're not going to have trouble interpreting.” Neurologist, Focus group D.

Returning results to patients and the family is touchy since it is based on the findings of biomedical entities that are uncomfortable with interpreting incomplete statements.

III- Strategies for coping with stresses

The fact that they don't deal with these situations and the emotional climate often lead practitioners to ask for help. To deal with these stresses, these non-geneticist physicians mentioned two nonexclusive strategies:

1) Consultations with a geneticist and a non-geneticist physician

For reasons of technical knowledge or even uncomfortable situations that destabilize the physician's position as an “expert,” non-geneticist physicians said many times that they would prefer to conduct these consultations together with a geneticist.

“...frankly, I don't always feel comfortable having to make that announcement, and I would like... in that case, I would really like us to imagine, if it were possible, mixed consultations....” Neurologist, Focus group B.

“That is really what makes sense in returning the results, ideally... the possibility of doing a mixed consultation (...), the geneticist and the neurologist, or the endocrinologist, or with the family to be able to explain the thing more relevantly rather than just doing one then the other and not together.” Neurologist, Focus group B.

They are hard to arrange because of the lack of geneticists available on site, the geographic distance between teams at the same hospital, or the rarity of the disease, which explains the apparent difficulty in establishing a specific organization. These non-geneticist practitioners expressed a desire for more collaboration, confirmed by their wish not to entrust the announcement of a genetic disease to geneticists alone, especially because they need to be part of the patient’s overall treatment, which is not really in the area of this specialist alone:

“The geneticist alone won’t do much, if it’s just a matter of pressing a button and giving a result, anyone can do that after a while. The problem is merging it with the clinical manifestations. And as soon as one of the two is missing, the genetics won’t make any sense!” Endocrinologist, Focus group D.

2) The need for collegiality and inter-professionalism to guide choices and decisions

The sources of stress reported show how concerned the physicians involved are. How are these difficult situations discussed among professionals? By means of collegiality, which is the vehicle for professional reflexivity. Three sources of stress are alleviated in staff meetings combining physicians, genetic counselors, geneticist clinicians, and psychologists *with* and *through* case files, borderline cases, and results of uncertain significance.

These two excerpts from endocrinologists exemplify this practice of asking questions, sharing resources, and making requests within the debate arenas, often prior to the consultation where it will be announced:

“That’s just the problem now, of the variants of uncertain significance with the development of the microarray, so, afterwards, it’s a dialog with the laboratory, and often what comes back is, the laboratory result is quite clear with regard to the pheochromocytomas and paragangliomas, and voilà... that’s sort of what we have to do... a fairly clear finding either can’t be envisioned, or we can’t envision the family screening in patients or we’d have to say “thanks for sending us such and such a sample so we can complete the studies...” Focus group B.

“We started with the targeted test and now we’re on microarrays. So, they don’t give us a result as long as there’s no coordination, as long as we haven’t had our endocrinology molecular biology staff meeting. So, from that moment on—at the time of the staff meeting, we agree on what to answer, is the variant we found, is it pathogenic, yes or no? And when we don’t know, to tell the patient we don’t know, and so on (...) But in that case, we have to stick with the clinical findings. We have a pathology, symptoms, a series of signs, if the result is completely inconsistent with that,

we're not necessarily going to tell the patient..." Focus group D.

Finally, the difficulties generated by the very nature of genetic testing are less likely to encourage physicians to pursue additional training than to ask for assistance and cooperation from their geneticist colleagues.

Discussion

With regard to genomic medicine, there is a significant gap between medical specialists who may occasionally have to deal with genetic testing and medical geneticists for whom genetic testing is part of their daily practice. Thus, over years of experience, geneticists have developed a discourse, tools, and a network of national and international partnerships, i.e., a whole environment that allows them to manage the test recommendation, perform the test and announce the results. This includes managing the uncertainties (19) and difficulties inherent in this discipline: interpreting genetic variants whose pathogenic nature is rarely obvious (20), supporting the patient, sharing information with the family (especially when there are family difficulties or conflicts), and handling requests for prenatal or preimplant diagnosis. Non-geneticist medical specialists lack this expertise, but they do have solid experience in the diagnosis, prognosis, and treatment of disease. In this environment, prescribing genetic tests is an important new tool for diagnosis and therapeutic guidance, but it is done gradually, along with all the other tasks the prescriber has to manage during the consultation. Today, it is no longer a matter of knowing whether a non-geneticist physician is able to prescribe a test or not; the situation and changes in practices mean that genetics are available outside of genetics services and will be in the future. The important thing is to understand what is at stake and how professionals deal with it.

Our study sheds light on it through the prism of a qualitative study with professionals from two medical specialties: (i) A first key to understanding prescribing partly has to do with the very nature of the medical specialty (neurology or endocrinology). We have noticed a change over time in relation to the gradual emergence of genetic tools in clinical practice and in the role or impact of genetic data on the patients' treatment. Neurologists have a longer-standing interest in genetic testing since the gene responsible for Huntington's disease was identified in 1993. There is much more familiarity with genetic testing among neurologists. As many practitioners pointed out in the focus groups, neurology has a sort

of tradition of using genetics through family history. Neurology covers serious and debilitating degenerative diseases and many times can offer only palliative therapy. Thus, genetic testing is often done to guide diagnosis, to give a name to a disease, and to clarify the prognosis. It also possibly provides genetic counseling to the family. In endocrinology, on the other hand, it seems that tests are usually prescribed to guide a therapeutic decision. It is used much less often, and endocrinologists are slower to turn to genetic testing. (ii) A second key to understanding concerns the impact of the organization of care and specifically the structural configuration, which appears similar in the two specialties. Between a facility labeled as a reference center (effect on drawing patients away from the region, sizeable patient lists), and more fragile ones in a mid-sized hospital, the impacts are felt on learning to use genetic testing on one hand, and regulation of ways to coordinate with laboratories and the network, on the other. (iii) The third key to understanding is similar in both specialties: it concerns the generational effect, with a notable difference between young professionals and older ones. The younger ones have at least been made aware of genetics during their academic training as an opportunity and a body of resources. Older neurologists, although more experienced in many aspects of their discipline, have had to educate themselves and adapt to the connection between a chronic disease and a family tree. The oldest clinicians seem more reluctant and cautious with this technology.

Two problems emerged from our qualitative study that should be taken into account in physician training and in their genetic testing practices:

Either because a practice adopts routine procedures (as part of a protocol) in endocrinology, or in the context of a neurological disease that leads to vulnerability and limited cognition, it seems there is a risk of genetic tests being prescribed without a full informed consent process, raising the issue of failure to respect the patient's decision-making autonomy. At the heart of this matter of "*information process*" lies a major question, equally complex, which professionals should make part of the care relationship: knowing how to explain the probabilistic nature of a result, its level of uncertainty and the familial stakes. The physicians need to know how to balance knowledge, which is often probabilistic, from prognostic and predictive genetic biomarkers with the impact on *individual choice*, informed if possible. On the subject of ethics, it is widely agreed that subjects must be able to make autonomous

choices about the things that concern them. In concrete terms in France, this means obtaining a signed, written consent form after the patient has been clearly, honestly and appropriately informed of the issues involved in genetic testing. This written consent is meaningful only if it has been clearly explained and understood, which depends on the methods and skills that professionals use in their practice. Beyond the bioethics rhetoric of “patient-centered process”, the reality of medical consultations reveals the complexity involved in truly respecting patient autonomy. There is a danger of an informative illusion when the practitioner tries to deliver purely scientific information without taking the patient’s emotional reality into account. We should also examine how patient intake, information time, question time and especially reflexion time, are organized and structured. We showed that the combination of organizational constraints and rules of medical follow-up play a major role in standardizing test prescribing practices, and thus changing the norms of autonomy governing the exchange of information between specialist and patient. Specialized literature in human and social sciences has long alerted us to the frequent confusion between knowledge and understanding, between data and results, and between information and interpretation, as well as the ambivalence (21) of people torn between the quest for knowledge and making sense of what happens to them. Actually, the political, legal and ethical plan governing the information and signed consent process defines a restrictive system in France. But beyond the restrictions imposed, it is important to look at how to organize care in such a way as to best meet the expectations and needs for understanding of patients facing endocrinological and neurological diseases in the future. The quality of the information provided, regardless of whether the patient agrees for himself, is also worth questioning with regard to the stakes for the family. In addition to the index subject, the research process and genetic results expand the scope of the disease to the family and reconfigure family relationships. Thus, the family’s destiny is thoroughly “geneticized” in the guise of genetic predisposition to a given disease, embodied in a specific patient. This point is essential because, in France, a strong regulatory and legal framework governs the sharing of genetic information with family members (22). The fact that all professionals are familiar with it and even integrate it into their practice is important.

The request for increased collaboration between geneticists and other medical specialists clearly demanded during our study—and ways to arrange areas for them to meet, particularly staff meetings and joint consultations—is not new. However, it is now time to implement it. Having professionals work together with their separate cultures is part of a medium-term objective. In a recent article (23), the authors used a similar qualitative method that included 11 primary care physicians and 9 cardiologists in the United States in semi-structured interviews, after a short, one-hour training session, and before returning whole genome sequencing (WGS) results to their patients. The emerging themes were their concerns about preparedness and motivations for developing proficiencies. Cardiologists, in particular, felt an obligation to respond competently to cardiac-related results, yet they could miss information as the French specialists did. Thus, most of the physicians wanted geneticists to be more involved in providing information and returning results. In another qualitative study on sharing genetic information with family members conducted in France by means of semi-structured interviews (24) with physicians specialized in genetics, these physicians regretted the lack of cooperation with non-geneticist medical specialists. From the point of view of medical geneticists, the time spent explaining the nature and benefits of genetic testing is crucial and appears to be a key factor in successfully communicating information to the family.

In conclusion, our study suggests steering new practices in genomic medicine toward a systemic approach using multidisciplinary teams and networks. These teams and networks would include specialists in organ systems and in clinical and laboratory genetics to serve as a treasure trove of resources for dealing with uncertainty and with situations with technical or clinical limitations. Consultations would ideally be conducted with both a geneticist and a non-geneticist medical specialist. We also have to find the fine balance between procedural constraints, shortened time frames, incitement to do genetic testing, and patient autonomy.

Limitations and Research Recommendations: As this is a qualitative study with a small nonrandom sample size, the findings cannot be generalized. However, the authors claim that the findings may be pertinent to other similar medical specialties in different European countries. These data must be

supplemented by a similar study with patients who receive genetic testing to evaluate their perception of how their autonomy is respected.

Acknowledgments: The authors are grateful to the participants for their contributions. This study is part of the Gem-Excell, a network of excellence in genetics and genomics embedded in the French network of University Hospitals HUGO ('Hôpitaux Universitaires du Grand Ouest').

Conflict of Interest: The authors declare no conflict of interest

Funding: This work was funded by the French Agency of Biomedicine (Agence de la biomédecine, AOR SHS, 2017) and the French Ministry of Health (DGOS, PREPS-17-0385, 2017).

References

1. Ginoza MEC, Isasi R. Regulating Preimplantation Genetic Testing across the World: A Comparison of International Policy and Ethical Perspectives. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 1 mai 2020;10(5).
2. Kalokairinou L, Howard HC, Slokenberga S, Fisher E, Flatscher-Thöni M, Hartlev M, et al. Legislation of direct-to-consumer genetic testing in Europe: a fragmented regulatory landscape. *J Community Genet.* avr 2018;9(2):117-32.
3. Matthijs G, Souche E, Alders M, Corveleyn A, Eck S, Feenstra I, et al. Guidelines for diagnostic next-generation sequencing. *Eur J Hum Genet EJHG.* janv 2016;24(1):2-5.
4. Bombard Y, Brothers KB, Fitzgerald-Butt S, Garrison NA, Jamal L, James CA, et al. The Responsibility to Recontact Research Participants after Reinterpretation of Genetic and Genomic Research Results. *Am J Hum Genet.* 04 2019;104(4):578-95.
5. Adams DR, Eng CM. Next-Generation Sequencing to Diagnose Suspected Genetic Disorders. *N Engl J Med.* 10 2019;380(2):201.
6. Thevenon J, Duffourd Y, Masurel-Paulet A, Lefebvre M, Feillet F, El Chehadeh-Djebbar S, et al. Diagnostic odyssey in severe neurodevelopmental disorders: toward clinical whole-exome sequencing as a first-line diagnostic test. *Clin Genet.* 2016;89(6):700-7.
7. Splinter K, Adams DR, Bacino CA, Bellen HJ, Bernstein JA, Cheattle-Jarvela AM, et al. Effect of Genetic Diagnosis on Patients with Previously Undiagnosed Disease. *N Engl J Med.* 29 2018;379(22):2131-9.
8. Wise AL, Manolio TA, Mensah GA, Peterson JF, Roden DM, Tamburro C, et al. Genomic medicine for undiagnosed diseases. *Lancet Lond Engl.* 10 août 2019;394(10197):533-40.

9. Garau R. The medical experience of a patient with a rare disease and her family. *Orphanet J Rare Dis.* 29 févr 2016;11:19.
10. Giardiello FM, Brensinger JD, Petersen GM, Luce MC, Hyland LM, Bacon JA, et al. The use and interpretation of commercial APC gene testing for familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med.* 20 mars 1997;336(12):823-7.
11. Klitzman R, Chung W, Marder K, Shanmugham A, Chin LJ, Stark M, et al. Attitudes and practices among internists concerning genetic testing. *J Genet Couns.* févr 2013;22(1):90-100.
12. Christianson CA, Powell KP, Hahn SE, Blanton SH, Bogacik J, Henrich VC, et al. The use of a family history risk assessment tool within a community health care system: views of primary care providers. *J Genet Couns.* oct 2012;21(5):652-61.
13. Ozanne EM, O'Connell A, Bouzan C, Bosinoff P, Rourke T, Dowd D, et al. Bias in the reporting of family history: implications for clinical care. *J Genet Couns.* août 2012;21(4):547-56.
14. Flynn BS, Wood ME, Ashikaga T, Stockdale A, Dana GS, Naud S. Primary care physicians' use of family history for cancer risk assessment. *BMC Fam Pract.* 3 juin 2010;11:45.
15. Benseid TA, Veach PM, Niendorf KB. What's the harm? Genetic counselor perceptions of adverse effects of genetics service provision by non-genetics professionals. *J Genet Couns.* févr 2014;23(1):48-63.
16. Chen R, Shi L, Hakenberg J, Naughton B, Sklar P, Zhang J, et al. Analysis of 589,306 genomes identifies individuals resilient to severe Mendelian childhood diseases. *Nat Biotechnol.* 2016;34(5):531-8.
17. Pasquier L, Isidor B, Rial-Sebbag E, Odent S, Minguet G, Moutel G. Population genetic screening: current issues in a European country. *Eur J Hum Genet EJHG.* 2019;27(9):1321-3.
18. Langeard C, Minguet G. Standardisation des mesures du risque pathologique et individualisation de la prise en charge: Les effets paradoxaux du dépistage néonatal systématique de la mucoviscidose. *Terrains Trav.* 2016;N° 28(1):109.
19. Medendorp NM, Hillen MA, van Maarschalkerweerd PEA, Aalfs CM, Ausems MGEM, Verhoef S, et al. « We don't know for sure »: discussion of uncertainty concerning multigene panel testing during initial cancer genetic consultations. *Fam Cancer.* 2020;19(1):65-76.
20. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet.* mai 2015;17(5):405-24.
21. Gargiulo M, Lejeune S, Tanguy M-L, Lahlou-Laforêt K, Faudet A, Cohen D, et al. Long-term outcome of presymptomatic testing in Huntington disease. *Eur J Hum Genet EJHG.* févr 2009;17(2):165-71.
22. d'Audiffret Van Haecke D, de Montgolfier S. Genetic diseases and information to relatives: practical and ethical issues for professionals after introduction of a legal framework in France. *Eur J Hum Genet EJHG.* 2018;26(6):786-95.
23. Christensen KD, Vassy JL, Jamal L, Lehmann LS, Slashinski MJ, Perry DL, et al. Are physicians prepared for whole genome sequencing? a qualitative analysis. *Clin Genet.* févr 2016;89(2):228-34.

24. D' Audiffret Van Haecke D, de Montgolfier S. Genetic Test Results and Disclosure to Family Members: Qualitative Interviews of Healthcare Professionals' Perceptions of Ethical and Professional Issues in France. *J Genet Couns*. 2016;25(3):483-94.

Enjeux sociétaux et de l'organisation des soins liés à la généralisation de l'accès aux tests génétiques en France.

Analyse des évolutions en cours et évaluation qualitative des pratiques auprès de médecins non-généticistes

Mots Clés

Dépistage génétique, Médecine génomique, Médecins, Connaissances, attitudes et pratiques en santé, Coopération médicale, Relations Médecin-Patient

Résumé

Il est acquis que l'utilisation des tests génétiques fait partie des pratiques courantes de nombreuses spécialités médicales. Pourtant la réalisation d'un test génétique soulève des problématiques spécifiques qui impactent la trajectoire de vie des personnes, à court terme, mais aussi à long terme, en bousculant les notions de prévention, de prédiction, de santé, de maladie, tant pour le patient et que pour sa famille. Ces tests génétiques soulèvent des questions centrales pour les choix que doivent faire les individus et la société lors de leur mise en œuvre (respect des droits fondamentaux, gestion des résultats et de l'incertitude, équilibre entre le secret médical et le droit des tiers...). Il convient de se demander comment accompagner le développement rapide d'une médecine génomique, pour laquelle la plupart des médecins n'ont pas été spécifiquement formés. Analyser la façon dont ces professionnels intègrent ces tests génétiques à la relation soignante est essentiel pour préparer à un meilleur usage de la génomique par tous.

Par le biais d'une approche multidisciplinaire alliant des médecins généticiens, des juristes, sociologues, spécialistes d'éthique, et associations de patients, nous avons mené une réflexion sur les enjeux médicaux, éthiques, sociologiques et juridiques dans le cadre de la réalisation des tests génétiques à l'échelle d'une population. Nous avons également mené une étude qualitative composée d'une série d'entretiens semi-structurés en focus groups auprès de 21 médecins spécialistes en neurologie et endocrinologie, autour de leurs pratiques en génétique.

Sur les bases de ces réflexions et de cette étude qualitative, nous suggérons de mettre en œuvre une certaine forme de régulation avec la promotion d'une véritable politique d'accompagnement des pratiques médicales autour des tests génétiques en :

1. Promouvant la recherche autour de l'utilité médicale des tests génétiques pour le patient et sa famille au regard des incertitudes liées au résultat notamment lorsqu'il s'agira de proposer des tests génétiques en population générale.
2. Orientant les pratiques vers une approche systémique de nature pluridisciplinaire par équipe ou en réseau (incluant des spécialistes d'organes et des spécialistes généticiens cliniciens et biologistes) comme une arène de ressources efficace pour faire face aux incertitudes dans l'interprétation d'un résultat, aux situations limites du côté technique ou clinique et permettre, si besoin, la réalisation de consultations en binômes.
3. Accumulant des éléments quantitatifs supplémentaires autour de ces pratiques, des éléments juridiques, économiques et de confrontations avec les professionnels de santé impliqués dans la médecine génomique pour faire évoluer le cadre réglementaire, qui n'apparaît aujourd'hui que partiellement adapté à la réalisation de tests génétiques en population et aux pratiques médicales. Ce travail de fond paraît indispensable afin d'éclairer le législateur avant toutes modifications lors d'une prochaine révision de loi relative à la Bioéthique.
4. Favorisant une réelle autonomie des patients en évitant d'inclure la proposition de ce test génétique dans une procédure automatisée de soins. La seule réalisation d'un consentement écrit ne peut pas être de nature à justifier cette banalisation du test génétique compte tenu des enjeux associés aux résultats. Cette autonomie pourrait être accrue par une sensibilisation des médecins prescripteurs lors des sessions de formation médicale continue et par une meilleure acculturation de la génétique par le grand public.

Au total ce dialogue entre les disciplines médico-techniques génétiques et les sciences humaines et sociales apparaît pertinent dans la mesure où les enjeux sociétaux apparaissent particulièrement nombreux et sensibles. Cela serait de nature à proposer un accompagnement adéquat pour chaque personne et sa famille en génétique médicale.

Summary

Genetic testing is widely accepted to be a common practice in many medical specialties. Nonetheless, it raises specific issues that impact the trajectory of people's lives, not only in the short term, but in the long term as well, and shakes up notions of prevention, prediction, health and illness for patients and their families. These genetic tests raise questions central to the choices individuals and society must make when using them, such as respecting basic rights, handling results and uncertainty and balancing concerns for medical confidentiality with the rights of third parties. We need

to consider how to help physicians deal with the rapid development of genomic medicine, for which most of them are not specifically trained. Analysing how these professionals integrate genetic testing into the patient-provider relationship is essential to paving the way for a better use of genomics by all.

We used a multidisciplinary approach that brings together medical geneticists, legal experts, sociologists, ethicists and patient associations to conduct a discussion on the medical, ethical, sociological and legal stakes of widespread genetic testing. We also conducted a qualitative study made up of a series of semi-structured interviews in focus groups with 21 neurologists and endocrinologists about their genetic testing practices.

Based on these discussions and the qualitative study, we recommend implementing regulations that promote a true policy supporting medical practices surrounding genetic testing by:

1. Promoting research about the medical usefulness of genetic testing for patients and their families in face of the uncertainties related to test results, especially when it involves offering genetic testing to the general population.
2. Orienting practices toward a systemic approach using a multidisciplinary team or network (including organ specialists and clinical and biologist geneticists) to provide resources for dealing with uncertainties in interpreting results or situations that require additional technical or clinical skills and, if necessary, to allow for joint consultations with both a geneticist and a non-geneticist medical specialist.
3. Collecting additional quantitative data about these practices, including legal and economic data, and meeting with health professionals involved in genomic medicine to effect changes in the regulatory framework, which currently seems to be only partially suited to widespread genetic testing and medical practices. This groundwork seems essential to educating legislators before any changes are made during an upcoming revision of the French Bioethics Act.
4. Promoting real patient autonomy and avoiding the recommendation of genetic testing in automated care management procedures. The simple fact of having a written consent cannot justify making genetic testing commonplace given the stakes associated with the results. Autonomy could be increased by providing prescribing physicians with continuing medical education sessions to make them aware of the issues and increasing public's level of genetic literacy.

All in all, this dialog between genetic medical/technical disciplines and human and social sciences seems relevant considering the many difficult social challenges. Such a dialog is likely to recommend appropriate support for each patient and family with regard to medical genetics.