

# **Cours N°5, Partie 1 : Ethique et génétique.**

## **Introduction**

- Ethique : se conduire dans le respect = non-violence.
- L'histoire se passe en Irlande. Trois chercheurs, un mathématicien, un chimiste et un physicien, se rendent au premier congrès scientifique qui comporte plusieurs spécialités. Ils sont dans une voiture en campagne. Ils voient des moutons noirs. Les trois chercheurs ont vu la même chose mais l'ont interprété différemment. Tout ça pour dire qu'il faut, en fonction de la situation, adapter sa conduite.
- Repères : agir comme vous aimeriez, si vous étiez à sa place...Le médecin est en position de supériorité par rapport à l'information.

## **Questions éthiques en génétique :**

- Origine de la vie : conception > mort
- Le pouvoir prédictif est relatif.
- La génétique implique la famille :
  - Apparentés
  - Population
  - Conjoint

## **Génétique et maladies : Le test génétique ne fait pas forcément un diagnostic !**

- Maladies chromosomiques dites « génétiques ».
- Maladies monogéniques qui donnent un poids majeur à la génétique.
- Maladies multifactorielles qui donnent un poids relatif à la génétique mais importantes en médecine.

## **I. Pouvoir prédictif relatif de la génétique**

- Pour les maladies chromosomiques (causée par une anomalie chromosomique comme pour la trisomie 21), le pouvoir prédictif relatif de la génétique est absolu.
- Pour les maladies monogéniques (causée par l'anomalie d'un seul gène), le pouvoir prédictif relatif de la génétique est majeur et fonction de la pénétrance (apparition ou non de la maladie) (quasiment 100 % pour la mucoviscidose) (Pénétrance incomplète environ 50% pour l'hémochromatose).
- Pour les maladies multifactorielles (causée par une combinaison de multiples facteurs, par exemple la génétique et l'environnement comme pour la Polyarthrite rhumatoïde), le pouvoir prédictif relatif est mineur. Il est donc préférable d'éviter les tests génétiques pour éviter d'inquiéter les familles.

## **II. Particularités des tests génétiques**

**Résultat définitif = IRREVERSIBLE**  
**Conséquences inéluctables**

Un test génétique :

- Renseigne sur le patrimoine.
- Touche à l'image de soi (risque du cancer du sein par exemple).
- Implique directement la famille.
- Peut révéler les origines ethniques.

## **III. Principes d'éthique**

### **A. Prise en compte des possibilités de prévention et de traitement**

- Pour les maladies monogéniques.
- Possibilité d'absence totale de traitement (chorée de Huntington).
- Possibilité de prévention complète des complications (hémochromatose).
- La recherche permet l'évolution des possibilités.
- Une formation médicale continue (FMC) est nécessaire.

#### **1. Chorée de Huntington**

- Mutation du gène HD sur le chromosome 4.
- Maladie autosomique dominante, avec :
  - 50% transmission
  - Une pénétrance complète.
- La maladie débute vers 40 ans. La Chorée + la démence induisent la mort.
- Traitement : 0 actuellement.
- Diagnostic prédictif possible pour les apparentés mais avec PRECAUTION +++.

## 2. Hémochromatose

- Mutation du gène HFE sur le chromosome 6.
- Maladie autosomique récessive mais mortelle, avec :
  - 25% de risque pour les frères et sœurs.
  - Pénétrance incomplète d'environ 50%.
- La maladie débute vers 30 ans. Elle est caractérisée par une surcharge en fer au niveau du foie, des glandes endocrines, du cœur, des os, des articulations, causant la mort.
- Traitement : « saignées » (prélèvement de sang régulièrement) diminuant les complications.
- Les complications pouvant être réduites quasiment totalement, il faut inciter au dépistage génétique familial +++.

## B. Respect de la personne

### 1. Information

#### a. Informations sur les bases de la génétique

- Indispensable pour la liberté de la décision.
- **Défi pédagogique :**
  - Où (noyau), qui (tout le monde), quand (à chaque instant), quoi (information codée) ?
  - Comment (information codée), combien (46 chromosomes), pourquoi (pour déterminer son action à chaque instant) ?
  - Anomalie génome-texte :
    - Alphabet A, C, G, T.
    - Deux exemplaires / deux parents.
    - Graves erreurs de grammaire.
    - Simples différences d'orthographe.
    - Chacun a plusieurs erreurs (moyenne = 7).
    - Effets bénéfiques de certaines erreurs, un allèle de la drépanocytose protège du paludisme.
- Il faut également informer avec humilité en avouant les limites de la connaissance.

#### b. Devoir d'information

### Plan cancer et tests génétiques pour le cancer du sein et de l'ovaire.

- Formes monogéniques 5% : BRCA1/2 (chromosome 13).
- Prédilection commune : sein + ovaire.
- Risque à 70 ans :
  - Sein : 80% de risque pour les prédisposés soit 10 fois plus que la population générale.
  - Ovaire : 30% de risque pour les prédisposés soit 30 fois plus que la population.
- Intérêt du dépistage précoce et de la prévention.

### c. Devoir d'abstention

- Primum non nocere → d'abord, éviter de nuire.
- Facteurs génétiques des maladies multifactorielles.
- Eviter d'inquiéter les apparentés.
- Intérêt majeur pour la recherche.

### Exemple de la polyarthrite rhumatoïde (PR)

- Première maladie auto-immune. Elle touche 0,4 à 1% de la population.
- Prédominance féminine : 75%.
- Age de début : 45 ans (entre 15 et 65 ans). Elle est caractérisée par des atteintes articulaires mains, pieds...douleurs, gonflements, destructions.
- Coût majeur pour la Santé Publique (nouvelle biothérapie, 15000 euros par personne et par an).
- Nouvelles biothérapies onéreuses.

### Facteurs génétiques de la PR

- Etudes familiales
  - Risques pour les apparentés au premier degré x 10 de la population normalement, **MAIS seulement 4% pour la PR.**
  - Risque pour une vraie jumelle x 30 de la population normalement, **MAIS seulement 12 % pour la PR.**
- Gènes de susceptibilité
  - HLA-DRB1, PTPN22, C5 : mécanisme ?
  - Autres gènes : > 10 ?

### Valeur Prédictive Positive limitée des tests génétiques dans les maladies multifactorielles

	Maladie +	Maladie -
Test +	Vrai +	Faux +
Test -	Faux -	Vrai -

$$\mathbf{VPP = Vrai + / Test +}$$

### HLA-DRB1 dans la population générale

	Maladie +	Maladie -
Test +	7	393
Test -	3	597

$$\mathbf{VPP < 2\%}$$

### **HLA-DRB1 Individus symptomatiques : 25% PR**

	Maladie +	Maladie -
Test +	7	12
Test -	3	18

**VPP = 37%**

### **HLA-DRB1 Apparentés symptomatiques**

	Maladie +	Maladie -
Test +	3	57
Test -	1	39

**VPP = 5%**

### **HLA-DRB1 Apparentés symptomatiques : 25% PR**

	Maladie +	Maladie -
Test +	7	18
Test -	3	12

**VPP = 28%**

## **EVITER D'INQUIETER A TORT LES PERSONNES ET LEURS FAMILLES**

## **2. Liberté**

### **a. Consentement**

- Patrimoine génétique de la personne.
- Proposition par le médecin.
- Décision par la personne.
- Consentement écrit.

## **b. Droit de ne pas savoir**

Il faut identifier les familles à risque potentiel et leur recommander un test génétique s'il est utile. Cependant, il faut respecter aussi leur droit de ne pas savoir.

## **3. Confidentialité**

### **Secret médical : Obligation de confidentialité**

- Consultation individuelle de prescription ET...
- ...Consultation individuelle de résultat !
- Confidentialité pour la famille (CCNE).

## **4. Communication non-violente**

- Importance de l'écoute.
- Carl Rogers (1902-1987)
- Empathie
- Marshall Rosenberg (1984). 4 étapes :
  - Observation (qu'est ce qui a causé la colère ?)
  - Sentiment (besoin d'expression)
  - Besoin (information qui cause la peur)
  - Demande négociable (complément d'information, c'est bien elle qui décide)

# **IV. Pratique des tests génétiques**

## **A. Cadre juridique**

- Loi de bioéthique 1994.
- Décret du 23 juin 2000 : Test diagnostique.
- Arrêté du 12 mai 2001 : Test prédictif chez un apparenté.

## **B. Test génétique diagnostique**

- Pour des PERSONNES SYMPTOMATIQUES qui souffrent.
- Réalisé par un médecin inscrit à l'Ordre, s'estimant compétent.
- Pour les mineurs (protégés), un bénéfice individuel direct est exigé.

## **C. Test génétique prédictif**

- Pour des PERSONNES ASYMPTOMATIQUES donc en bonne santé.
- La prescription est réalisée par un médecin d'une équipe pluridisciplinaire déclarée au ministère (pour éviter les erreurs).
- Une restriction existe : le test est possible que pour des personnes avec antécédents familiaux.
- Pour les mineurs, il faut un bénéfice individuel direct immédiat.

## **D. Règles d'utilisation**

- 1) Information, délai de réflexion (psychologue).
- 2) Décision : consultation individuelle.
- 3) Consentement écrit.
- 4) Prescription + attestation par un laboratoire agréé.
- 5) Respect du droit de ne pas savoir.
- 6) Communication du résultat : prescripteur en consultation individuelle.
- 7) Respect du secret médical, famille.

## **Concours**

- Une question rédactionnelle.
- Plan / titres du polycopié.
- Règles du respect de la personne.
- 7 étapes du test génétique.
- VPP limitée dans les maladies multifactorielles.
- Devant une situation donnée, choisir une attitude raisonnable

► *Les tableaux concernant les VPP ne sont pas à connaître par cœur, ils illustrent juste le fait que pour une maladie multifactorielle, le test génétique est inutile compte tenu de son pouvoir prédictif peu important.*

**Ce document, ainsi que l'intégralité des cours P1, sont disponibles gratuitement sur <http://coursplbichat-larib.weebly.com/index.html>**