



HAL
open science

Activation de la voie indirecte d'information de la parentèle malgré l'absence d'anomalie génétique identifiée

Antoine de Pauw, Benjamin Derbez, Chrystelle Colas, Sandrine de Montgolfier, Dominique Stoppa-Lyonnet

► To cite this version:

Antoine de Pauw, Benjamin Derbez, Chrystelle Colas, Sandrine de Montgolfier, Dominique Stoppa-Lyonnet. Activation de la voie indirecte d'information de la parentèle malgré l'absence d'anomalie génétique identifiée. *La Presse Médicale*, 2019, 48 (9), pp.886-891. 10.1016/j.lpm.2019.08.015 . hal-02429047

HAL Id: hal-02429047

<https://hal.science/hal-02429047v1>

Submitted on 20 Jul 2022

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Activation de la voie indirecte d'information de la parentèle malgré l'absence d'anomalie génétique identifiée

Familial disclosure by healthcare professionals in absence of genetic mutation

Antoine DE PAUW¹, Benjamin DERBEZ², Chrystelle COLAS¹, Sandrine DE MONGOLFIER³, Dominique STOPPA-LYONNET^{1, 4, 5}

1 : Service de Génétique, Ensemble Hospitalier, Institut Curie, Paris

2 : Laboratoire d'Études et de Recherche en Sociologie (LABERS), Université de Bretagne Occidentale Brest, France

3 : Institut de Recherche Interdisciplinaire sur les enjeux Sociaux (IRIS), Bobigny et Université Paris Est Créteil (UPEC), Créteil

4 : Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité

5 : INSERM U830, Institut Curie, Paris

Nombre de signes : 14494

Auteur correspondant : Antoine DE PAUW
Adresse : antoine.depauw@curie.fr

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Introduction

L'information des apparentés constitue un problème central dans le domaine de la génétique humaine. A cet égard, l'oncogénétique semble assez emblématique dans la mesure où son enjeu essentiel réside dans la mise en œuvre de mesures de prévention pour la personne testée et ses proches en cas de facteurs génétiques de risque identifiés mais aussi du fait du mode de transmission dominant de la majorité des prédispositions aux cancers faisant l'objet de test génétique [1].

D'une manière générale, l'activité de conseil génétique se veut non directive dans son principe : l'autonomie des personnes testées doit être réaffirmée et les professionnels doivent respecter la confidentialité des informations médicales [2]. Les recommandations européennes sur les tests génétiques préconisent que les professionnels discutent de l'implication familiale du test génétique. Il s'agit de fournir au patient des documents écrits pour aider le cas index à transmettre l'information dans sa famille [3]. Cependant, on sait que, malgré ce soutien, la communication intrafamiliale n'est pas toujours aisée [4]. Ainsi, un rôle plus pro-actif des professionnels de santé est maintenant préconisé [5, 6].

Dans ce contexte, la dernière révision des lois françaises de bioéthique de 2011 (*Code de la santé publique. L1131-1*), a introduit l'obligation, pour personne à qui une « anomalie génétique grave est diagnostiquée », « d'informer les membres de sa famille potentiellement concernés dès lors que des mesures de prévention, y compris de conseil génétique, ou de soins peuvent leur être proposées » (figure 1). En ne délivrant pas cette information à ses apparentés, une personne engagerait sa responsabilité civile si une action juridique était menée par l'un ou plusieurs de ses derniers. Néanmoins la loi prévoit que si la personne ne souhaite pas connaître son résultat ou si elle ne souhaite pas informer elle-même ses

apparentés, le professionnel pourrait le faire avec son autorisation. Le décret d'application de juin 2013¹ précise les modalités de cette information de la parentèle dite indirecte par le médecin qui se chargerait de contacter par une lettre recommandée les apparentés dont la personne testée lui aurait donné les coordonnées. Dans cette situation, l'information des apparentés est donnée de façon anonyme : sans révéler le nom et l'histoire de la personne chez laquelle l'anomalie génétique familiale a été identifiée.

La loi présentée ne s'applique donc, a priori, que lorsqu'une anomalie génétique a été identifiée. Cependant qu'en est-il des familles à risque où aucun facteur génétique de risque connu n'a été mis en évidence ? En effet, il existe des recommandations de prévention qui peuvent s'appliquer en l'absence de facteur génétique de risque identifié chez le cas index ; elles sont alors fondées sur la seule histoire familiale de cancers (type, fréquence, âge au diagnostic, etc.), qui peut être jugée évocatrice d'une prédisposition génétique encore non identifiée [7]. Dans ce cas, l'utilisation de la procédure indirecte d'information des apparentés pourrait-elle être légitime pour surmonter d'éventuels problèmes de communication ? Nous discutons cette question à partir d'un cas clinique rapporté ci-dessous.

Cas clinique

Madame D., âgée de 48 ans, a été prise en charge pour un carcinome séreux de haut grade péritonéal dont l'origine était vraisemblablement tubaire ou ovarienne et dont le diagnostic a été porté à l'âge de 47 ans. Sa mère était décédée à l'âge de 50 ans de l'évolution d'un carcinome de l'ovaire diagnostiqué à l'âge de 45 ans (figure 2). Il n'y avait pas d'autre

¹ Décret n° 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

antécédent tumoral tant dans la branche maternelle, branche de petite taille et peu informative, que paternelle, branche avec laquelle elle n'a cependant plus de contact.

L'association chez une fille et sa mère d'un carcinome péritonéal et d'un carcinome de l'ovaire, diagnostiqués avant l'âge de 50 ans dans les deux cas, était très évocatrice d'une prédisposition génétique sous-jacente. On rappelle que le risque cumulé à l'âge de 74 ans de carcinome de l'ovaire étant de l'ordre de 1%, le risque de formes familiales fortuites de l'ovaire est très faible. La recherche d'un variant constitutionnel pathogène des gènes *BRCA1*, *BRCA2*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* et *PMS2*, gènes inscrits dans le diagnostic de prédisposition aux cancers de l'ovaire, s'était avérée négative. Du fait de l'existence attendue d'autres gènes de prédisposition, dont les paralogues de *RAD51* qui n'étaient pas encore analysés au moment où cette famille a été rencontrée en consultation, ce résultat négatif n'excluait pas la présence d'un facteur génétique de prédisposition et par là un sur-risque de cancer de l'ovaire chez les apparentées.

Madame D. avait une sœur âgée de 46 ans avec laquelle elle n'avait pas plus de contacts. Le risque cumulé à l'âge de 80 ans de cancer de l'ovaire chez cette dernière a été évalué, selon le modèle BOADICEA, à 3,5% (calcul avec la version 3 du modèle), soit au-dessus d'un seuil pour lequel l'annexectomie bilatérale prophylactique pouvait être recommandée [1]. Bien que n'ayant plus de relation avec sa sœur depuis le décès de leur mère en 1979, Madame D. a souhaité que celle-ci soit informée de cette recommandation. L'équipe a donc proposé, lors de la consultation de résultat, d'utiliser la modalité indirecte d'information de la parentèle pour transmettre à sa sœur cette recommandation. Un courrier a alors été adressé à cette dernière (figure 3), courrier dans lequel il était indiqué qu'une information à caractère familial la concernait et qu'elle pouvait venir en discuter avec un professionnel du service au cours d'une consultation de génétique dédiée. La sœur de Mme D. a alors contacté le secrétariat le jour de la réception du courrier, un rendez-vous de consultation lui a été proposé dans les

jours qui ont suivi. Il lui a alors été expliqué que la démarche génétique entreprise par l'une de ses apparentées, sans la citer, ne permettait pas de lui proposer de test génétique. En revanche, elle a été informée de la recommandation d'annexectomie bilatérale prophylactique la concernant, du seul fait de l'antécédent tumoral de sa mère, sans évoquer celui de sa sœur. La recommandation de ce geste a bien été comprise, mais les non-dits autour de la démarche de son apparentées ont suscité des interrogations. La famille étant de petite taille, la sœur de Madame D. a indiqué se douter de l'identité de la personne qui avait fait la démarche. Quelques semaines plus tard, une annexectomie bilatérale prophylactique a été réalisée ; l'analyse de la pièce opératoire n'a pas détecté de lésion maligne.

Discussion

De façon quotidienne, les professionnels des services d'oncogénétique transmettent des recommandations de surveillance, voire de chirurgie prophylactique, à des apparentés par l'intermédiaire de personnes vues en consultation (cas index), dans des situations où la première étude génétique familiale s'est pourtant avérée normale. Ces recommandations sont alors fondées sur la seule histoire personnelle et familiale de la personne testée. A l'Institut Curie, elles sont transmises par oral en consultation et par écrit par l'intermédiaire du compte-rendu qui est envoyé par courrier au cas index lequel se trouve chargé d'informer directement ses apparentés. Il est précisé dans ce courrier que l'équipe de génétique se tient à leur disposition et à celle de leurs médecins pour préciser ces recommandations. Cependant il est possible que dans certains cas le cas index ne souhaite pas informer ses apparentés. On se trouve alors confronté à une problématique, assez similaire à celle que la loi de 2011 a essayé de résoudre dans le cas d'anomalie génétique grave identifiée, en proposant une information des apparentés par les professionnels.

Dans cette observation clinique, nous nous sommes donc posés la question de l'utilisation du dispositif de l'information de la parentèle par voie indirecte en l'absence de diagnostic d'anomalie génétique chez le cas index. Etait-ce pertinent et légitime ? Pour mémoire, le décret du 20 juin 2013 encourage à utiliser cette modalité d'information de la parentèle « *Lorsque la personne ne souhaite pas informer elle-même les membres de sa famille potentiellement concernés et demande au médecin à ce qu'il procède à la transmission de l'information selon la procédure prévue au quatrième alinéa de l'article L. 1131-1-2, ce dernier, par lettre recommandée, porte à la connaissance des membres de la famille potentiellement concernés dont les coordonnées lui ont été préalablement transmises l'existence d'une information médicale à caractère familial susceptible de les concerner* ». Ce qui a finalement guidé l'équipe dans la décision d'utiliser cette disposition pour l'information de la sœur de Madame D, c'est d'abord la demande de Madame D. elle-même, qui n'avait plus de contact avec sa sœur depuis 1979, mais aussi le fait que le décret conditionne l'application de la loi à la simple « *existence d'une information médicale à caractère familial* » à transmettre aux apparentés. Une telle formulation semble en effet permettre d'inclure dans le périmètre de la loi des cas comme celui que nous avons décrit. De plus, cette interprétation semble conforme à l'esprit de la loi sur l'information de la parentèle, qui est bien de prévenir une maladie grave ou de limiter son impact et ainsi d'éviter une perte de chance pour les apparentés.

Peut-on dès lors considérer qu'il existe, pour les professionnels, une obligation d'informer de cette recommandation ? Si on suit l'esprit de la loi tel que traduit par le décret, on pourrait être tenté de dire oui, compte tenu du fait qu'il existe des recommandations de prévention qui sont établies pour les apparentés au moment de la consultation de résultat. Mais pour l'instant dans le service, il n'est jamais évoqué que le cas index a la responsabilité de les en informer ou de déléguer au professionnel cette tâche. Si la loi ne doit s'appliquer que dans le cadre de

la découverte d'une affection génétique grave, peut-être ne fallait-il pas utiliser la procédure « indirecte ». Pourrait-il être considéré comme illégal d'informer directement un apparenté pour un risque d'affection très probable mais dont nous n'avons pas de preuve génétique ?

Notons que l'utilisation de cette modalité d'information indirecte à la parentèle a produit ici les mêmes effets déjà décrits dans les situations avec anomalie génétique avérée [8]. Elle a été à l'origine de questions de l'apparentée extrêmement surprise et anxieuse dès la lecture du courrier qu'elle a reçu en recommandé avec accusé de réception, et qui ont nécessité des réponses immédiates au moment du premier contact téléphonique. Ces réponses ont pu être apportées par un professionnel du fait de la disponibilité des auteurs de la lettre au moment de l'appel. Cette observation souligne néanmoins l'importance de l'organisation nécessaire à la gestion de ces situations qui ne seront pas exceptionnelles du fait du caractère anxiogène de ce type de courrier. Notons aussi que, bien que l'anonymat du cas index ait été respecté tout au long de la démarche, nous avons pu constater que l'apparenté avait rapidement identifié par elle-même la personne dont la démarche était à l'origine de l'envoi de la lettre. Et alors qu'elle n'avait plus de nouvelles avec cette personne depuis plus de 20 ans, elle a manifesté de l'inquiétude pour cette dernière ce qui a plongé les professionnels impliqués dans une situation très inconfortable puisque le cas index était atteint d'une maladie évolutive grave. Ces deux constatations montrent bien que la question de la disponibilité des professionnels et des moyens à mettre en place pour assurer un suivi efficace du dispositif ne sont pas des moindres comme constaté dans d'autres travaux [5]. D'autre part la modalité choisie, celle d'envoyer une lettre recommandée avec accusé de réception n'est pas anodine psychologiquement et il serait pertinent d'en mesurer l'impact dans les cas concernés par la loi avant de la proposer dans un tel contexte [9]. La question du contenu de la lettre est à peser également, la lettre proposée par les arrêtés précise qu'il a été « *mis en évidence une anomalie*

génétiq ue d'origine familiale », ce qui n'est pas le cas ici. La question également du respect de l'anonymat du cas index est soulevée dans ce cas et risque d'être un sujet qui sera récurrent dans les cas d'information indirecte prévu par la loi.

En conclusion, une loi relative aux modalités de l'information de la parentèle a été établie en 2011 en France « *en cas de diagnostic d'une anomalie génétique chez une personne* ». Bien que le cas clinique présenté ici ne s'inscrive pas strictement dans ce cadre, l'équipe a pris l'initiative d'utiliser l'une des modalités proposées par la loi, celle de l'information indirecte de la parentèle, pour informer par le professionnel un apparenté du cas index d'une recommandation de prise en charge. Cette décision a été prise du fait d'une demande du cas index et du respect de l'esprit de cette loi. Mais ce cas clinique nous conduit aujourd'hui à nous interroger sur l'application alors de ce texte dans tous les autres cas où des recommandations pour la parentèle sont préconisées, sans fondement à caractère génétique avéré, dès lors que des mesures de prévention ou de soins peuvent être proposées du seul fait de l'histoire familiale. Il ne s'agit pas de prôner un élargissement des critères de la loi mais la réponse apportée ici à la demande de la patiente au moyen des outils d'information de la parentèle offerts par la loi ouvre cette question. Ainsi, en cas d'une utilisation dans d'autres circonstances, il pourrait sembler éthiquement pertinent de peser systématiquement les risques et bénéfices pour le cas index et les apparentés. Il pourrait également être envisagé de ne solliciter cette procédure que dans les situations où le cas index le demanderait explicitement, et que toutes les autres modalités d'accompagnement pour aider à une information par le cas index aient été envisagées. Enfin, il conviendra d'apprécier l'importance relative de l'engagement humain et logistique que cette procédure pourrait représenter, en particulier en termes de charge de travail pour les professionnels.

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Bibliographie

- [1] Eisinger F, Bressac B, Castaigne D, Cottu PH, Lansac J, Lefranc JP, Lesur A, et al. [Identification and management of hereditary predisposition to cancer of the breast and the ovary (update 2004)]. *Bull Cancer*. 2004 Mar;91(3):219-37.
- [2] Black L & McClellan K. A. (2011). *Familial communication of research results: a need to know?* *J Law Med Ethics*. 2011 Winter;39(4):605-13.
- [3] Kääriäinen H, Hietala M, Kristoffersson U, Nippert I, Rantanen E, Sequeiros J & Schmidtke J. *Eurogentest : recommendations for genetic counselling related to genetic testing (final version 2009)*. <http://www.eurogentest.org/index.php?id=674>. Accessed 31 Mar 2017.
- [4] Gaff C L, Clarke A J, Atkinson P, Sivell S, Elwyn G, Iredale R, Thornton H et al. *Process and outcome in communication of genetic information within families: a systematic review*. *Eur J Hum Genet*. 2007 Oct;15(10):999-1011
- [5] d'Audiffret 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*. 2018 Jun;26(6):786-795.
- [6] Dheensa S, Fenwick A, Shkedi-Rafid S, Crawford G & Lucassen A. *Health-care professionals' responsibility to patients' relatives in genetic medicine: a systematic review and synthesis of empirical research*. *Genet Med*. 2016 Apr;18(4):290-301
- [7] HAS (2014). *Dépistage du cancer du sein en France : identification des femmes à haut risque et modalités de dépistage*. https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1741170/fr/depistage-du-cancer-du-sein-en-france-identification-des-femmes-a-haut-risque-et-modalites-de-depistage
- [8] Derbez B, Stoppa-Lyonnet D., Galactéros F., de Pauw A. & de Montgolfier S. *Familial*

disclosure by genetic healthcare professionals: A useful but sparingly used legal provision. J Med Ethics. 2019 (under revision).

[9] *Dheensa, S., Lucassen, A., & Fenwick, A. (2018). Limitations and Pitfalls of Using Family Letters to Communicate Genetic Risk: a Qualitative Study with Patients and Healthcare Professionals. J Genet Couns. 2018 Jun;27(3):689-701*

Légendes :

Figure 1 : Représentation graphique des implications de la loi relative à l'information à la parentèle en terme d'information par le patient ou le professionnel de santé.

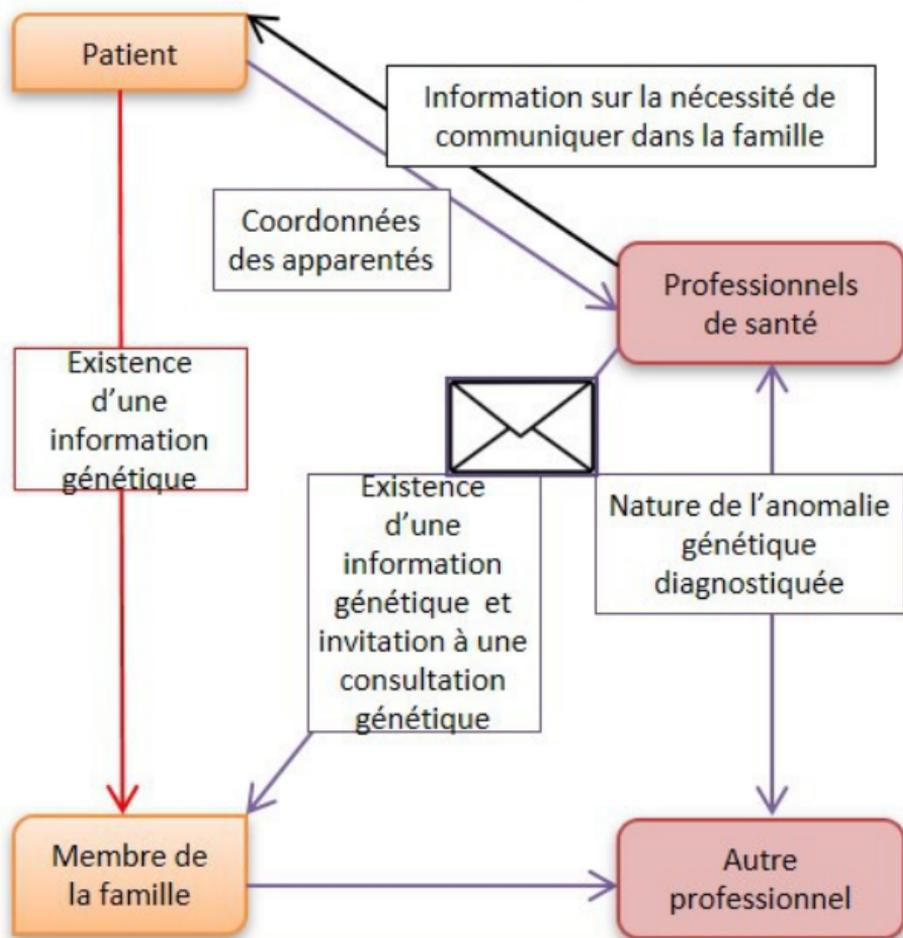
Figure 2 : Arbre généalogique de Mme D. (identifiée par une flèche).

Les ronds symbolisent les femmes et les carrés les hommes. Les ronds colorés correspondent aux personnes atteintes d'un cancer dans la famille. Les personnes décédées sont barrées. Les chiffres correspondent à l'âge courant, à l'âge au décès ou à l'âge au diagnostic du cancer.

Les doubles traits symbolisent une rupture de contact avec le cas index.

Figure 3 : Courrier adressé à la sœur de Mme D. après activation de la voie indirecte d'information de la parentèle.

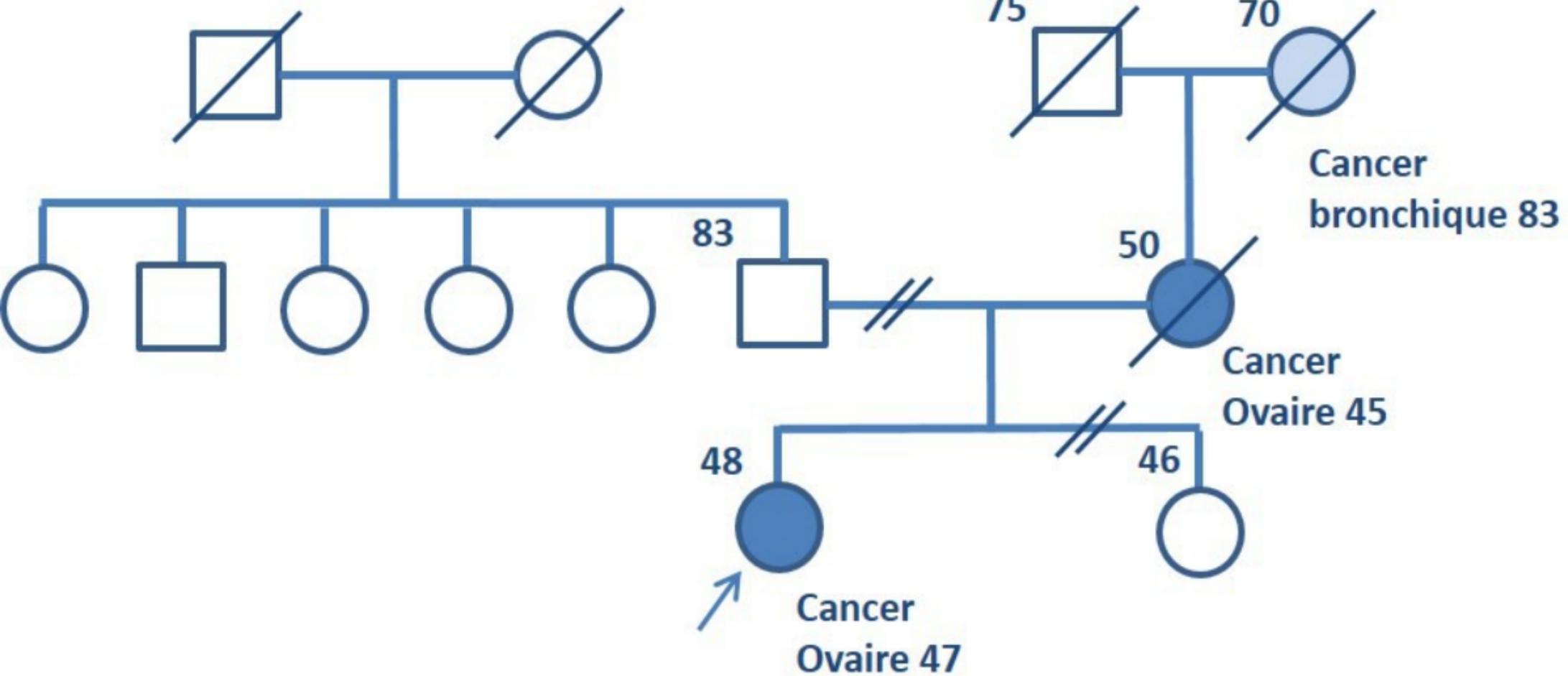
- Présentation des procédures directe et indirecte en amont du test
- **Information directe de la famille par le patient**
- Information indirecte de la famille par le professionnel de santé



Conditions (Loi N°. 2011-814, Code de la santé publique. L1131-1) :

En cas de diagnostic d'une anomalie génétique grave, susceptibles de mesures de prévention, y compris de conseil génétique.

→ Une information indirecte est possible si le patient ne veut pas informer les membres de sa famille, ou s'il ne souhaite pas connaître son résultat, et s'il a transmis les coordonnées de ses apparentés.



Madame,

Nous nous permettons de prendre contact avec vous à la suite d'une consultation de génétique d'un membre de votre famille. En effet, cet apparenté a souhaité que vous soyez informée de l'existence d'une information médicale à caractère familial qui vous concerne.

Vous comprendrez que cette information ne peut être discutée que lors d'une consultation de génétique dédiée. C'est pourquoi, nous vous encourageons à prendre contact avec le service de génétique de l'Institut Curie afin de convenir d'une date de rendez-vous (« téléphone » ; il sera important que vous indiquiez notre référence FXXXXX). Il ne s'agirait que d'une consultation d'information, vous resterez libre ensuite de suivre les conseils qui vous seront donnés.

En restant à votre disposition, nous vous prions de recevoir, Madame, l'expression de nos sentiments dévoués.