

Quels enjeux éthiques pour les nouvelles technologies de séquençage du génome

Formation à la génétique
Académie de Normandie

Pascale Saugier-Veber
François Lecoquierre

En période de crise, peut-on s'affranchir des essais cliniques randomisés en double aveugle ?

Travel Medicine and Infectious Disease 36 (2020) 101791

Contents lists available at [ScienceDirect](#)



Travel Medicine and Infectious Disease

journal homepage: www.elsevier.com/locate/tmaid

Outcomes of 3,737 COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine/azithromycin and other regimens in Marseille, France: A retrospective analysis

Jean-Christophe Lagier^{a,b,1}, Matthieu Million^{a,b,1}, Philippe Gautret^{a,c}, Philippe Colson^{a,b}, Sébastien Cortaredona^{a,c}, Audrey Giraud-Gatineau^{a,c,d,e}, Stéphane Honoré^{f,g}, Jean-Yves Gaubert^h, Pierre-Edouard Fournier^{a,c}, Hervé Tissot-Dupont^{a,b}, Eric Chabrière^{a,b}, Andreas Stein^{a,b}, Jean-Claude Deharoⁱ, Florence Fenollar^{a,c}, Jean-Marc Rolain^{a,b}, Yolande Obadia^a, Alexis Jacquier^j, Bernard La Scola^{a,b}, Philippe Brouqui^{a,b}, Michel Drancourt^{a,b}, Philippe Parola^{a,c}, Didier Raoult^{a,b,*}, IHU COVID-19 Task force

Un médicament coûteux peut-il être administré à des enfants malades par tirage au sort ?

Amyotrophie spinale infantile (SMA)

La forme la plus sévère conduit au décès de l'enfant avant l'âge de 18 mois.

Nouvelle thérapie : **Zolgensma** (thérapie génique) → le prix a été fixé en mai 2019 à 2,125 millions de dollars aux États-Unis, soit près de 1,9 million d'euros. Ce qui en fait, à ce jour, le médicament le plus cher au monde.

Le laboratoire suisse Novartis a annoncé en janvier 2020 qu'il offrira à cent bébés souffrant d'amyotrophie spinale et choisis au hasard une injection de Zolgensma dans les pays qui n'auront pas accès à cette molécule dans le cadre d'ATU.

D'accord : générosité de Novartis pour tenter de sauver des enfants qui seraient morts sans traitement



Pas d'accord : cette 'loterie de la santé' est une façon inappropriée de répondre de façon juste et équitable aux besoins médicaux non satisfaits

Comparaison de l'ADN de 2 individus humains



- 4 millions de variations
- En disent long sur nos origines, notre histoire, nos ancêtres / risque de discrimination
- Donnent des renseignements morphologiques
- Sont fortement identifiantes / sécurité confidentialité



Les données génétiques protégées par la CNIL

Des données particulièrement intimes

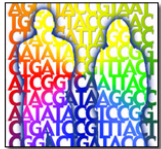
- **Qui en disent long sur nos origines, notre histoire, nos ancêtres**
 - ➔ Risque de détournement à des fins discriminatoires (emploi, banque, assurance, imposition de préventions,...)
- **Qui donnent des renseignements morphologiques**
 - ➔ Possibilité, dans un avenir proche, de dresser un portrait robot
- **Qui sont fortement identifiantes**
 - ➔ Identification de criminels comme « Golden State Killer » 2017
 - ➔ Garantir la sécurité et la confidentialité des données;

Loi 2002 Kouchner : interdiction de discrimination fondées sur les caractéristiques génétiques en matière de recrutement, de licenciement, en matière d'assurance vie, invalidité et décès. Interdiction de demander des résultats d'analyse ou de demander de se soumettre à des tests avant de conclure un contrat.

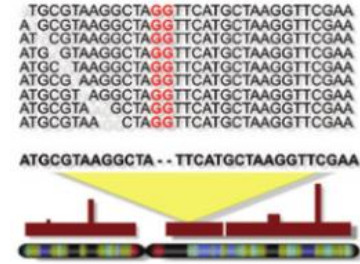
National Institutes of Health National Human Genome Research Institute

International Human Genome Sequencing Consortium Describes Finished Human Genome Sequence

Researchers Trim Count of Human Genes to 20,000-25,000



BETHESDA, Md., Wed., Oct. 20, 2004 - The International Human Genome Sequencing Consortium, led in the United States by the National Human Genome Research Institute (NHGRI) and the Department of Energy (DOE), today published its scientific description of the finished human genome sequence, reducing the estimated number of human protein-coding genes from 35,000 to only 20,000-25,000, a surprisingly low number for our species.



2004

2023

Temps de séquençage du génome humain

13 ans

1 mois

Coût du séquençage

3 000 000 000 \$

< 1000 \$

Débit de séquençage

1 Mb / jour

160 000 Mb / jour



Le séquençage haut-débit

Séquençage **d'un exon**



Séquençage en parallèle des **exons de plusieurs gènes**

Séquençage en parallèle de **tous les exons** du génome



Séquençage en parallèle de tout le **génom**e

Séquençage ciblé de
panels de gènes

Séquençage de l'exome

Séquençage du
génom

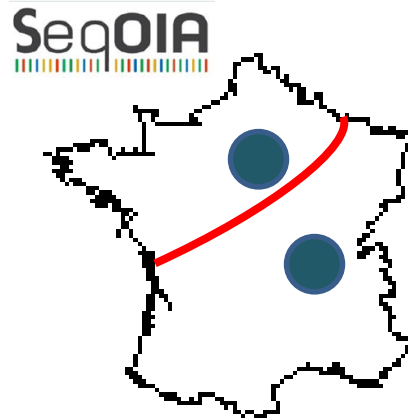
Séquençage simultané de millions de fragments d'ADN

Séquençages d'exome et de génome : **analyses pangénomiques**

Le séquençage haut-débit au service du diagnostic des maladies génétiques



**Plan France Médecine
Génomique 2025
(PFMG2025)**



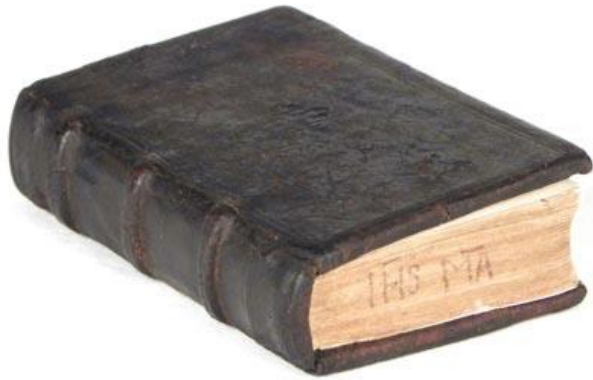
**Labellisation de 2
plateformes
(2018)**



**Plan National
Maladies Rares 3
(PNMR3)**

Objectif : réduire l'errance et l'impasse diagnostique

Chaque patient devra avoir un diagnostic confirmé au maximum
1 an après la consultation avec le médecin spécialiste



Mais on a encore beaucoup de mal à déchiffrer notre génome...

Un grand nombre de variations : le saut dans les big data



Séquençage **d'exome**



23 000 variations



Séquençage **de génome**



4 000 000 variations

Aujourd'hui, grâce aux fantastiques progrès technologiques,
le problème n'est plus la détection des variations
nucléotidiques.

Le défi est l'interprétation des données générées :
quel est l'impact biologique de chaque variation identifiée ?



Un grand nombre de variations : le saut dans les big data



Séquençage **d'exome**



23 000 variations



Séquençage **de génome**



4 000 000 variations

Aujourd'hui, grâce aux fantastiques progrès technologiques, le problème n'est plus la détection des variations nucléotidiques.

Le défi est l'interprétation des données générées :
quel est l'impact biologique de chaque variation identifiée ?

Pourtant, aux USA, 1 femme sur 2 avec cancer du sein a eu une mastectomie bilatérale après détection d'une variation de signification inconnue...

Qu'est-ce qu'une donnée médicale ?

Une variation génétique ne constitue pas en elle-même une donnée médicale.

Pour qu'elle constitue une donnée médicale, il est nécessaire

- que la donnée ait une **pertinence clinique**
- que l'analyse soit **précédée d'une information et de la signature d'un consentement**

S'assurer de ce à quoi la personne consent : analyse + données incidentes

- que l'analyse soit **suivie d'une consultation**

Pour adapter la **prise en charge médicale du patient**

Pour débiter la **prise en charge de ses apparentés**/information de la parentèle

Pour l'**accompagnement psychologique** du patient et de sa famille

**L'identification d'une variation génétique,
c'est un parcours de vie qui est radicalement modifié.**



Utilisation des données de génétique dans une optique de dépistage



Nous sommes tous porteurs de nombreuses variations pathogènes.

« Les gens bien portants sont des malades qui s'ignorent » Knock Jules Romain 1923





Exemple de détection d'une donnée incidente

À l'occasion d'un séquençage d'exome prescrit pour identifier la cause de la déficience intellectuelle d'une fillette de 7 ans

Chr	ID	Filter	Type	Gene	Nb	BaseChan	AAChange	VariantType	OMIM_Phenotype
12	chr12_8075486_C_T	PASS	SYNONYMOUS	SLC2A3	1	c.1203G>A	p.Ala401Ala	synonymous_variant	
12	chr12_109182881_G_A	PASS	MD	SSH1	1	c.2033C>T	p.Thr678Ile	missense_variant	
12	chr12_105445981_T_C	PASS	SYNONYMOUS	ALDH1L2	1	c.1422A>G	p.Val474Val	synonymous_variant	
12	chr12_32138303_G_A	PASS	MD	KIAA1551	1	c.4414G>A	p.Val1472Met	missense_variant	NA
12	chr12_120592829_G_A	PASS	SYNONYMOUS	GCN1	1	c.3646C>T	p.Leu1216Leu	synonymous_variant	
12	chr12_114387907_T_A	PASS	BD	RBM19	1	c.1053A>T	p.Lys351Asn	missense_variant	
12	chr12_106729828_G_A	PASS	BD	TCP11L2	1	c.979G>A	p.Ala327Thr	missense_variant	NA
12	chr12_66253870_TGAA	PASS	SPLICE_REGION	LOC100129940	1	c.419-7_419-3delTTTTC		splice_region_variant&	NA
12	chr12_112666512_G_T	PASS	MD	HECTD4	1	c.6221C>A	p.Thr2074Asn	missense_variant	NA
12	chr12_100603951_T_C	PASS	SYNONYMOUS	ACTR6	1	c.480T>C	p.Tyr160Tyr	synonymous_variant	NA
12	chr12_59276751_C_T	PASS	SYNONYMOUS	LRIG3	1	c.1380G>A	p.Ala460Ala	synonymous_variant	
12	chr12_57871388_G_A	PASS	SD	ARHGAP9	1	c.58C>T	p.Pro20Ser	missense_variant	
12	chr12_112318275_CAGA	PASS	INFRAME_INDEL	MAPKAPK5	1	c.607_609del	p.Lys203del	inframe_deletion	
13	chr13_21729289_T_TCA	VQSRTTrar	LOF	SKA3	1	c.1120-1_1120insTGCCACCCA		splice_acceptor_varian	NA
13	chr13_103510610_A_AT	PASS	SPLICE_REGION	ERCC5	1	c.529-11dupT		splice_region_variant&	Cerebrooculofacioskeletal syndrome 3, 616570
13	chr13_111142112_G_A	PASS	BD	COL4A2	1	c.3326G>A	p.Arg1109Gln	missense_variant	{Hemorrhage, intracerebral, susceptibility to}, 616570
13	chr13_32914137_C_A	PASS	LOF	BRCA2	1	c.5645C>A	p.Ser1882*	stop_gained	{Breast cancer, male, susceptibility to}, 114480
13	chr13_28844967_T_C	PASS	SD	PAN3	1	c.1922T>C	p.Met641Thr	missense_variant	
13	chr13_42179326_C_T	PASS	SD	VWA8	1	c.4964G>A	p.Arg1655Gln	missense_variant	
13	chr13_103510610_A_AT	PASS	SPLICE_REGION	BIVM-ERCC5	1	c.1891-11dupT		splice_region_variant&	NA
13	chr13_100623847_G_A	PASS	SD	ZIC5	1	c.83C>T	p.Pro28Leu	missense_variant	
13	chr13_28498765_G_A	PASS	BD	PDX1	1	c.779G>A	p.Arg260His	missense_variant	{Diabetes mellitus, type II, susceptibility to}, 12
14	chr14_105407762_C_G	PASS	SD	AHNAK2	1	c.14026G>C	p.Asp4676His	missense_variant	NA
14	chr14_58910784_G_A	PASS	BD	KIAA0586	1	c.278G>A	p.Arg93Lys	missense_variant	Joubert syndrome 23, 616490 (3), Autosomal rec
14	chr14_20813611_C_G	PASS	SYNONYMOUS	PARP2	1	c.261C>G	p.Ala87Ala	synonymous_variant	
14	chr14_58878632_A_G	PASS	BD	TIMM9	1	c.32T>C	p.Ile11Thr	missense_variant	
14	chr14_63851170_A_G	PASS	SYNONYMOUS	PPP2R5E	1	c.1194T>C	p.His398His	synonymous_variant	
14	chr14_23517386_G_A	PASS	SD	CDH24	1	c.2263C>T	p.Pro755Ser	missense_variant	NA
14	chr14_23818620_C_T	PASS	SYNONYMOUS	SLC22A17	1	c.387G>A	p.Gly129Gly	synonymous_variant	
14	chr14_24108425_G_A	PASS	SD	DHRS2	1	c.178G>A	p.Gly60Arg	missense_variant	
15	chr15_85341808_C_T	PASS	SPLICE_REGION	ZNF592	1	c.2737-11C>T		splice_region_variant&	
15	chr15_62360051_G_T	PASS	BENIGN	C2CD4A	1	c.239G>T	p.Arg80Leu	missense_variant	



Exemple de détection d'une donnée incidente

À l'occasion d'un séquençage d'exome pour identifier la cause d'une déficience intellectuelle chez une fillette de 7 ans

Chr	ID	Filter	Type	Gene	Nbr	BaseChan	AAChange	VariantType	OMIM_Phenotype
12	chr12_8075486_C_T	PASS	SYNONYMOUS	SLC2A3	1	c.1203G>A	p.Ala401Ala	synonymous_variant	
12	chr12_109182881_G_A	PASS	MD	SSH1	1	c.2033C>T	p.Thr678Ile	missense_variant	
12	chr12_105445981_T_C	PASS	SYNONYMOUS	ALDH1L2	1	c.1422A>G	p.Val474Val	synonymous_variant	
12	chr12_32138303_G_A	PASS	MD	KIAA1551	1	c.4414G>A	p.Val1472Met	missense_variant	NA
12	chr12_120592829_G_A	PASS	SYNONYMOUS	GCN1	1	c.3646C>T	p.Leu1216Leu	synonymous_variant	
12	chr12_114387907_T_A	PASS	BD	RBM19	1	c.1053A>T	p.Lys351Asn	missense_variant	
12	chr12_106729828_G_A	PASS	BD	TCP11L2	1	c.979G>A	p.Ala327Thr	missense_variant	NA
12	chr12_66253870_TGAA	PASS	SPLICE_REGION	LOC100129940	1	c.419-7_419-3delTTTC		splice_region_variant&	NA
12	chr12_112666512_G_T	PASS	MD	HECTD4	1	c.6221C>A	p.Thr2074Asn	missense_variant	NA
12	chr12_100603951_T_C	PASS	SYNONYMOUS	ACTR6	1	c.480T>C	p.Tyr160Tyr	synonymous_variant	NA
12	chr12_59276751_C_T	PASS	SYNONYMOUS	LRIG3	1	c.1380G>A	p.Ala460Ala	synonymous_variant	
12	chr12_57871388_G_A	PASS	SD	ARHGAP9	1	c.58C>T	p.Pro20Ser	missense_variant	
12	chr12_112318275_CAGA	PASS	INFRAME_INDEL	MAPKAPK5	1	c.607_609del	p.Lys203del	inframe_deletion	
13	chr13_21729289_T_TCA	VQSRTTran	LOF	SKA3	1	c.1120-1_1120insTGCCACCCA		splice_acceptor_varian	NA
13	chr13_103510610_A_AT	PASS	SPLICE_REGION	ERCC5	1	c.529-11dupT		splice_region_variant&	Cerebrooculofacioskeletal syndrome 3, 616570
13	chr13_111142112_G_A	PASS	BD	COL4A2	1	c.3326G>A	p.Arg1109Gln	missense_variant	{Hemorrhage, intracerebral, susceptibility to}, 616570
13	chr13_32914137_C_A	PASS	LOF	BRCA2	1	c.5645C>A	p.Ser1882*	stop_gained	{Breast cancer, male, susceptibility to}, 114480
13	chr13_28844967_T_C	PASS	SD	PAN3	1	c.1922T>C	p.Met641Thr	missense_variant	
13	chr13_42179326_C_T	PASS	SD	VWA8	1	c.4964G>A	p.Arg1655Gln	missense_variant	
13	chr13_103510610_A_AT	PASS	SPLICE_REGION	BIVM-ERCC5	1	c.1891-11dupT		splice_region_variant&	NA
13	chr13_100623847_G_A	PASS	SD	ZIC5	1	c.83C>T	p.Pro28Leu	missense_variant	
13	chr13_28498765_G_T	PASS	SD	BRCA2	1	c.7700T>A	p.Cys2568Phe	missense_variant	{Breast cancer, male, susceptibility to}, 114480
14	chr14_103510610_A_AT	PASS	SPLICE_REGION	ERCC5	1	c.529-11dupT		splice_region_variant&	NA
14	chr14_58103510610_A_AT	PASS	SD	BRCA2	1	c.5645C>A	p.Ser1882*	stop_gained	{Breast cancer, male, susceptibility to}, 114480
14	chr14_203510610_A_AT	PASS	SPLICE_REGION	ERCC5	1	c.529-11dupT		splice_region_variant&	NA
14	chr14_58103510610_A_AT	PASS	SD	BRCA2	1	c.5645C>A	p.Ser1882*	stop_gained	{Breast cancer, male, susceptibility to}, 114480
14	chr14_63103510610_A_AT	PASS	SPLICE_REGION	ERCC5	1	c.529-11dupT		splice_region_variant&	NA
14	chr14_23103510610_A_AT	PASS	SPLICE_REGION	ERCC5	1	c.529-11dupT		splice_region_variant&	NA
14	chr14_23103510610_A_AT	PASS	SPLICE_REGION	ERCC5	1	c.529-11dupT		splice_region_variant&	NA
14	chr14_24100623847_G_A	PASS	SD	ZIC5	1	c.83C>T	p.Pro28Leu	missense_variant	
15	chr15_85341808_C_T	PASS	SPLICE_REGION	ZNF592	1	c.2737-11C>T		splice_region_variant&	
15	chr15_62360051_G_T	PASS	BENIGN	C2CD4A	1	c.239G>T	p.Arg80Leu	missense_variant	

En plus de la cause de la maladie qui représente l'indication de l'analyse, il est possible de détecter bien d'autres variations

A côté du diagnostic des maladies rares, quelles autres applications pour les analyses pangénomiques ?

**Dans une optique de dépistage,
rechercher d'autres variations pathogènes ?**

**Sur les données collectées chez
une personne malade (analyse
pangénomique prescrite pour
sa maladie) ?**

Chez l'adulte ?

Chez l'enfant ?

Chez le fœtus ?



En population générale ?

**Pour certains groupes
ethniques dont le risque est
augmenté ?**

**Pour tout individu qui le
souhaite ?**



Question 1 : les données secondaires

Quand une analyse de génétique est réalisée dans un contexte médical, en plus de l'analyse du gène en cause dans cette maladie, faut-il en profiter pour explorer d'autres gènes ?

Définition des données secondaires : données que l'on va rechercher activement dans les données de séquençage pangénomique et qui correspondent à une prédisposition à des maladies pour lesquelles il existe un traitement ou une prise en charge (gènes dits « actionnables »).

Liste de 59 gènes établie par la société américaine de génétique médicale

- **Prédisposition au cancer**

- cancer du sein et de l'ovaire
- cancer du côlon non polyposique
- cancer du côlon polyposique
- syndrome de Li-Fraumeni
- syndrome von Hippel-Lindau
- syndrome de Peutz-Jeghers

...

- **Risque de mort subite**

- syndrome de Marfan
- syndrome de Loeys-Dietz
- syndrome de Brugada
- cardiomyopathies hypertrophiques
- cardiomyopathies dilatées
- syndrome QT-long

...

Kalia et al., Genetics in Medicine 2017

Quand une analyse de génétique est réalisée dans un contexte médical, en plus de l'analyse du gène en cause dans cette maladie, faut-il en profiter pour explorer d'autres gènes ?

Permettre une prévention ou un traitement chez les personnes porteuses de variations prédisposant à une maladie à révélation tardive



Scientifique : difficulté à quantifier le risque individuel

Psychologique : perception de malade en devenir

Médical : certains gènes sont peu actionnables

Juridique : diagnostic présymptomatique en dehors du cadre légal de prescription

Médico-économique : bénéfice non démontré; au regard de l'égalité, à offrir à tous les français ?

Financier : pression exercée par les sociétés de biotechnologies

Quand une analyse de génétique est réalisée dans un contexte médical, en plus de l'analyse du gène en cause dans cette maladie, faut-il en profiter pour explorer d'autres gènes ?

Le fait que le médecin divulgue au patient l'ensemble des informations tirées d'un séquençage complet exposerait le patient à une masse d'informations d'interprétation souvent incertaine (nourrissant une illusion qui confond le savoir et la vérité) avec le risque d'une vie potentiellement obscurcie par l'ombre portée d'un futur négatif. En réalité, cette question semble opposer liberté et autonomie : la liberté de tout savoir apparaît nuire à l'autonomie de l'individu en le saturant d'informations qu'il n'est pas en mesure d'interpréter.



Avis du conseil d'Etat

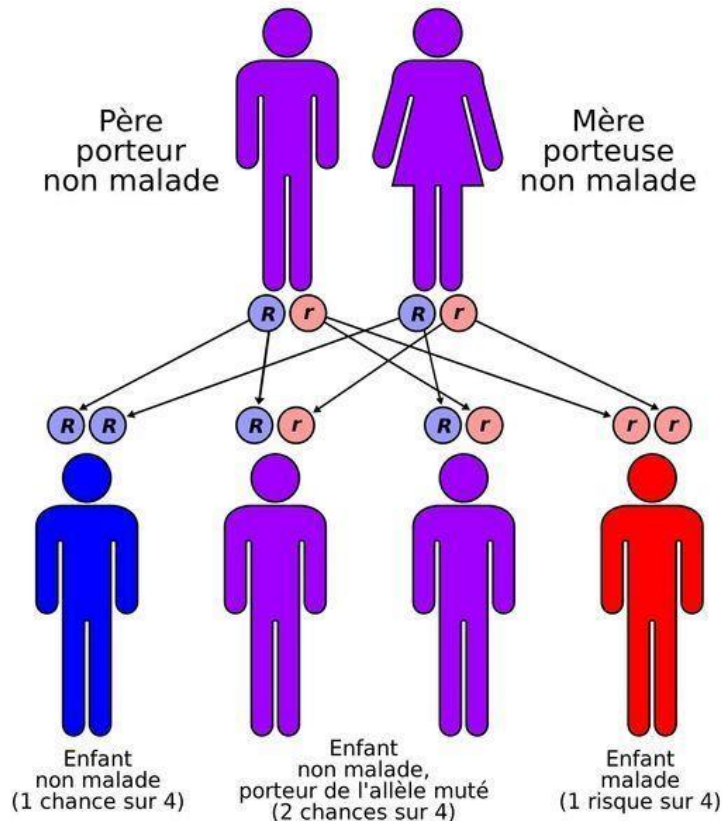
Recommandations de l'Agence de la Biomédecine : interdiction de la recherche des données secondaires en France dans l'état actuel des connaissances.

Question 2 : le dépistage préconceptionnel

Faut-il autoriser les analyses de génétique chez les personnes dans la population générale en dehors de tout contexte clinique ?

Exemple du dépistage préconceptionnel

Objectif du dépistage préconceptionnel : vérifier l'absence de risque de maladie génétique de transmission autosomique récessive chez le futur enfant.



NB : nous sommes tous porteurs de plusieurs variations pathogènes dans des gènes responsables de maladies de transmission autosomique récessive.

NB : pour la déficience intellectuelle, le risque de maladie par mutation *de novo* (nouvelle mutation chez l'embryon) est supérieur au risque de maladie autosomique récessive.

Faut-il autoriser les analyses de génétique chez les personnes dans la population générale en dehors de tout contexte clinique ?

Exemple du dépistage préconceptionnel

- **Sur le plan technologique :**

Quels gènes explorer ?
Quelles variations rechercher ? Faut-il limiter l'interprétation aux seules variations clairement pathogènes ?

- **Sur le plan médical et scientifique :**

Qui dépister ? Les couples consanguins ? Les patients dont l'origine géographique est clairement associée à un sur-risque d'être porteurs sains d'une maladie génétique ?



- **Sur le plan psychologique :**

Le risque n'est-il pas que les couples estiment à tort que cette analyse garantit l'absence de maladie grave chez leur enfant ? La généralisation de ces tests ne risquerait-elle pas de donner l'illusion de maîtrise du risque/enfant parfait ? Ne va-t-on pas à terme modifier le seuil de tolérance à tous les accidents de la vie ?

Faut-il autoriser les analyses de génétique chez les personnes dans la population générale en dehors de tout contexte clinique ?

Exemple du dépistage préconceptionnel

- **Sur le plan éthique :**

Risque d'interférence dans les unions. Risque de catégoriser ou cataloguer les personnes

- **Sur le plan organisationnel :**

Le système de soins français ne dispose pas des capacités techniques lui permettant de répondre à l'augmentation de la demande.



- **Sur le plan financier :**

Enorme business qui crée un désir de consommation de ces analyses : les parents feraient n'importe quoi par amour pour leur enfant.

Unlocking the Power of the Genome

société Illumina

Genetic Compatibility Test

The test makes it possible to detect whether the father or mother are carriers of a disease of genetic origin and thereby reduce the risk of passing on that disease to their future children.



More than 300 inherited genetic diseases can be detected



The analysis is carried out by a simple blood or saliva test

The test can identify up to 2,600 chromosomal mutations

At Eugin, we are not just concerned about helping future mums to get pregnant; we are also concerned about the health of the child who is going to be born. For this reason, we offer all our patients the chance to undergo the Genetic Compatibility Test before starting their treatment.

All the information you need to make the best decision

[Online pre-diagnosis](#)

[More information](#)

What is a genetic compatibility test?

The Genetic Compatibility Test is a blood or saliva DNA study of the future parents, which allows us to detect whether the man or the woman are carriers of a genetic disease and can therefore pass it on to their children.



genepeeks Account How it works Get tested Resources Healthcare professionals My dashboard

Protecting your baby is in your DNA.

GenePeeks is the most sensitive way to identify genetic risk. By analyzing your DNA in combination with the DNA of potential sperm or egg donors, you can better protect your future baby from rare genetic conditions.

[Get tested](#)

The GenePeeks Experience



Faut-il autoriser les analyses de génétique chez les personnes dans la population générale en dehors de tout contexte clinique ?
Exemple du dépistage préconceptionnel

- Avis du CCNE :
favorable



- Avis du conseil d'Etat :
défavorable

Deux conceptions de l'autonomie

Deux conceptions opposées de l'autonomie co-existent dans la société

Liberté d'accès à toute donnée

- Refus du pouvoir médical qui jugerait quelle information est bonne à transmettre.
- Refus de la pression exercée par les pouvoirs publics qui instaureraient un cadre dans lequel le patient aurait accès à ces données.



Nécessité d'une **information** et d'un **accompagnement** qui permettent la **liberté de choix**. Tiers bienveillant « garantie indispensable que le patient consent en toute connaissance de cause aux implications d'un test de génétique ».

avis 129 du CCNE (septembre 2018)

avis du Conseil d'Etat (juillet 2018)

**Question 3 : le dépistage à la naissance;
le dépistage en période prénatale**

Faut-il autoriser les analyses de génétique chez les personnes dans la population générale en dehors de tout contexte clinique ?

Exemple du dépistage à la naissance

BabySeq: Early results of newborn genomic sequencing are mixed

Posted on October 26, 2016 by Nancy Fliesler

Posted in Diagnostics, Ethics and policy, Market trends

More On: [Alan Beggs](#), [BabySeq](#), [newborn screening](#), [precision medicine](#), [whole exome sequencing](#)



While a previous study indicated parents were very interested in newborn sequencing, just 7 percent of those approached have enrolled in BabySeq so far.

Exemple du dépistage en période prénatale

ETHAN HAWKE

UMA THURMAN

JUDE LAW

BIENVENUE À GATTACA



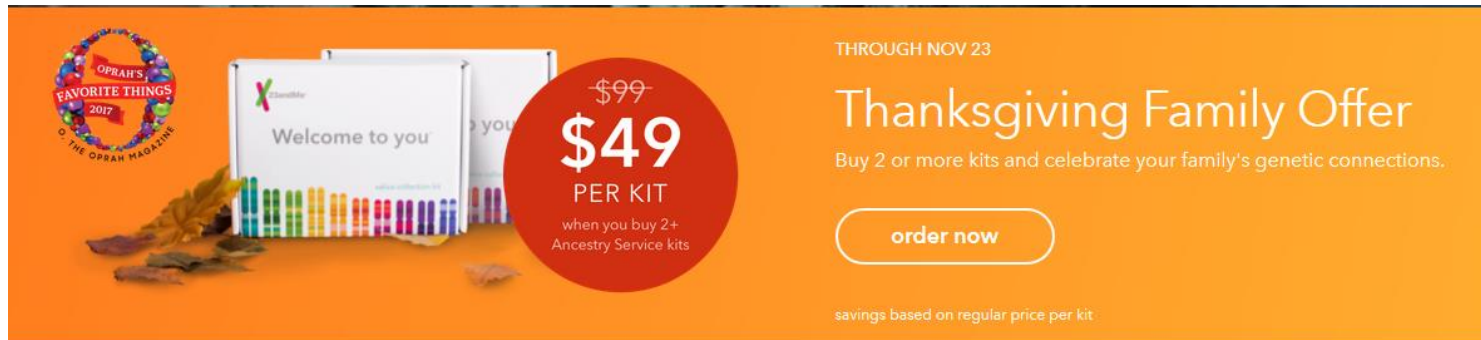
**1997
ou
2023
?**



Question 4 : les tests d'accès libre sur internet

Faut-il autoriser les analyses de génétique chez les personnes dans la population générale en dehors de tout contexte clinique ?

Exemple des tests d'accès libre sur internet



OPRAH'S FAVORITE THINGS 2017 THE OPRAH MAGAZINE

23andMe

Welcome to you

~~\$99~~
\$49
PER KIT
when you buy 2+ Ancestry Service kits

THROUGH NOV 23


Thanksgiving Family Offer

Buy 2 or more kits and celebrate your family's genetic connections.

[order now](#)

savings based on regular price per kit

Thanksgiving Family Offer



Ancestry Service


~~\$99~~ **\$49**

when you buy 2+ kits*

Experience your ancestry in a new way!
Get a breakdown of your global ancestry by percentages, connect with DNA relatives and more. [learn more](#)

[order now](#)

RECOMMENDED



Health + Ancestry Service

\$199

Get an even more comprehensive understanding of your genetics. Receive 75+ online reports on your ancestry, traits and health - and more. [learn more](#)

[order now](#)

Faut-il autoriser les analyses de génétique chez les personnes dans la population générale en dehors de tout contexte clinique ?
Exemple des tests d'accès libre sur internet



- Autonomie
- Liberté



- Accompagnement pour exercer sa liberté de choix de savoir ou de ne pas savoir
- Accompagnement pour l'annonce diagnostique
- Accompagnement familial

Faut-il autoriser les analyses de génétique chez les personnes dans la population générale en dehors de tout contexte clinique ?

Exemple des tests d'accès libre sur internet

- **Absence d'encadrement médical** de la personne pour l'indication du test, pour établir que ces tests ont une utilité clinique, pour l'interprétation et le rendu des résultats, pour la prise en charge médicale du patient une fois le résultat connu, pour l'information de la famille,
- **Absence d'encadrement éthique et juridique** sur l'identité du patient, la nature du consentement, le fait qu'il soit possible de tester des mineurs sans contrôle, le fait que les résultats des tests puissent conduire à des interruptions de grossesse pour convenance comme cela peut être le cas avec la détermination du sexe fœtal pour des raisons sociales ou culturelles, les risques de l'utilisation des tests à des fins discriminatoires ou abusives (pressions de l'entourage familial, d'un employeur, d'une compagnie d'assurance etc.),
- **Absence d'encadrement technique** pour éviter les risques d'erreur au niveau du prélèvement, vérifier la validité des résultats et contrôler la qualité du laboratoire.

Guerrini et al, Am J Hum Genet 2022

Analyse des expériences de 23 196 personnes ayant fait appel à ces DTC-tests

- 72% ont réalisé le test uniquement par curiosité
- 82% ont appris quelque chose sur leur famille
- 61% ont appris qqch sur eux ou sur leurs proches (ex : issu d'un don, adoption, fausse paternité (3%), demi-frère/sœur (5%))
- 63% ont fait appel aux services d'un psychologue au décours du test
- 11% ont regretté avoir fait le test
- 51% ont modifié qqch dans leur vie (déménagement, changement d'activités, changement de travail...)

Julia Roberts

Emission « Finding Your Roots »

Les invités doivent se soumettre à un test ADN plusieurs jours avant le show.

L'actrice apprend en direct qu'il y a une incohérence

Relative identity discoveries	Yes, n (%)
Any relative, N = 23,196	19,095 (82)
Specific relative, ^c N = 19,095	
Mother	522 (3)
Father	1,296 (7)
Child	101 (1)
Full and/or half sibling(s)	1,851 (10)
Grandparent	1,883 (10)
Other genetic relative	17,066 (89)





Attention aux raccourcis : une variation dans le gène *BRCA1* ne signifie pas obligatoirement une prédisposition au cancer du sein et de l'ovaire

→ **Ne pas considérer le nom du gène.** C'est la **variation** qui doit être considérée/son retentissement sur le fonctionnement de cette protéine

- **Heidi Rehm**
- **Aux USA, une femme sur deux a eu une mastectomie bilatérale pour cancer du sein alors que la variation dans le gène BRCA est une variation de signification inconnue (J Clin Oncol. 2017)**

Attention à la qualité de l'interprétation.

Annoncer l'existence d'une maladie génétique, c'est changer radicalement le parcours d'une vie pour cette personne et pour sa famille.

Partage de données

USA

Zoltick et al., Genome Medicine 2019

- De multiples **sociétés de biotechnologie** commercialisent des panels de prédisposition
- Des sociétés de vente de **tests en accès libre sur internet**
- Projets de recherche participatifs **Community Health Initiative**
 - ➔ Reflet d'une adaptation de la société à un nouveau marché
 - ➔ Reflet d'une évolution vers le partage des données



Seules 13,5% des personnes ont pris un RV avec un médecin après la réception des résultats

➔ **Les données génétiques ne sont pas converties en données médicales**



L'identification de **scores de risque polygéniques** pour des maladies communes nécessite d'**immenses cohortes de sujets** chez qui les données de génétique sont associées à des données de santé.

➔ A qui profite le système ?

**UK***Johnson et al., Eur J Hum Genet 2019*

« Dans la mesure où il existe un ***bénéfice sociétal*** à ce partage au sein de bases de données publiques, les patients qui bénéficient d'un WGS pourraient avoir l'***obligation de partager leurs données de santé***. De manière à maximiser les bénéfices de la génomique, le stockage et l'utilisation des données dans le but de faire avancer la connaissance devraient être permises ***sans consentement explicite et spécifique*** ».

Middleton et al., Eur J Med Genet 2019

Attitudes of publics who are unwilling to donate DNA data for research

Anna Middleton^{a,b,*}, Richard Milne^{a,c}, Adrian Thorogood^d, Erika Kleiderman^d, Emilia Niemiec^e, Barbara Prainsack^{f,g}, Lauren Farley^a, Paul Bevan^h, Claire Steed^h, James Smith^h, Danya Vears^{i,j,k}, Jerome Atutornu^{a,b,n}, Heidi C. Howard^{a,e}, Katherine I. Morley^{a,l,m}

Tests génétiques : le business de l'ADN



illumina®

 MyHeritage

 FamilyTreeDNA

 ancestry.com®

 Navigenics

Un marché de 25 milliards de dollars annuel !

Modèle économique

Les tests génétiques sont vendus largement en dessous du prix de revient (99 à 200 euros)
Ils sont revendus à prix d'or avec les données médicales et biologiques des personnes.

23&Me, co-financé par Google, a vendu l'accès aux données à

- Genentech (filiale du groupe Roche)
- Pfizer
- GlaxoSmithKline : août 2018 pour 300 millions de dollars /données de 5 millions de clients

deCODE Genetics : a vendu pour 415 millions de dollars les données génétiques et généalogiques de 10 000 islandais à la société pharmaceutique Amgen en 2013

MyHeritage : 92 des 96 millions de comptes utilisateurs ont été piratés en juin 2018

Certains auraient-ils intérêt à créer des besoins dans la population française uniquement pour alimenter un business ?



L'application au diagnostic des maladies génétiques ne constituent que la pointe de l'iceberg...



Identification de facteurs de risques génétiques pour des **maladies communes** (diabète, HTA, accident cardio-vasculaire,...) permettant d'adapter la prise en charge du patient.

Médecine personnalisée, prédictive et préventive



Notion de **facteurs de risque**

- Les facteurs de risque sont identifiés par des **études de populations**
- Les facteurs de risque ne peuvent être utilisés au niveau **individuel**
- Le grand défi des prochaines années dans le domaine de la **recherche** est l'identification de **scores de risque polygéniques** pour préciser les **risques individuels**

Confusion entre prédisposition et diagnostic : il est fréquent de penser, même inconsciemment, que plus on prédit un risque, moins il aura de chances de survenir.

Rôle de l'**environnement** dans la régulation de l'expression de nos gènes.

L'expression des gènes de jumeaux monozygotes est identique à 3 ans mais différente à 50 ans.



Avis 46 du CCNE (1995) :

« Aujourd’hui, les progrès en génétique humaine permettent d’entrevoir le jour prochain où tous les gènes humains (...) auront été identifiés (...) et où leur fonction ou au moins leur implication dans des maladies génétiques sera à peu près connue. Et le mythe du gène, support du programme de la vie, est tel que cela conduit à l’**illusion qu’une connaissance parfaite du génome d’un individu donnerait accès à la réalité et au destin de la personne.** C’est cette image à laquelle renvoie une métaphore comme celle du grand livre de la vie dont il suffirait de connaître l’alphabet et la syntaxe génétique pour parvenir à l’essence de l’être. Or **une telle conception est scientifiquement inacceptable et éthiquement dangereuse** ».



Question 5 : la thérapie germinale par CRISPR-Cas9

Faut-il autoriser la thérapie germinale par CRISPR-Cas9 ?

Edition génique par CRISPR

Permet de modifier, réduire ou augmenter de façon ciblée l'expression d'un ou de plusieurs gènes



Avantages

Peu coûteux

Précis

Facile à utiliser

Possibilité de plusieurs modifications simultanées du génome

Risque actuel

Modification d'une autre région du génome (off-target)

Thérapie d'avenir pour le cancer

Peut-on introduire des modifications dans la lignée germinale, les modifications effectuées étant alors transmises à toute la descendance ?

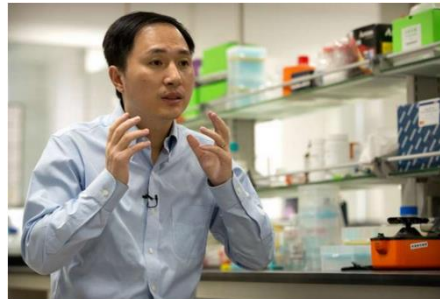
Faut-il autoriser la thérapie germinale par CRISPR-Cas9 ?

La modification de la lignée germinale est strictement interdite mais...

Nature 2 Août 2017

Correction of a pathogenic gene mutation in human embryos

Hong Ma^{1*}, Nuria Marti-Gutierrez^{1*}, Sang-Wook Park^{2*}, Jun Wu^{3*}, Yeonmi Lee¹, Keiichiro Suzuki³, Amy Koski¹, Dongmei Ji¹, Tomonari Hayama¹, Riffat Ahmed¹, Hayley Darby¹, Crystal Van Dyken¹, Ying Li¹, Eunju Kang¹, A.-Reum Park², Daesik Kim⁴, Sang-Tae Kim⁷, Jianhui Gong^{5,6,7,8}, Ying Gu^{5,6,7}, Xun Xu^{5,6,7}, David Battaglia^{1,9}, Sacha A. Krieg⁹, David M. Lee⁹, Diana H. Wu⁹, Don P. Wolf¹, Stephen B. Heitner¹⁰, Juan Carlos Izpisua Belmonte^{3§}, Paula Amato^{1,9§}, Jin-Soo Kim^{2,4§}, Sanjiv Kaul^{10§} & Shoukhrat Mitalipov^{1,10§}



27 Novembre 2018

Des bébés génétiquement modifiés
sont nés en Chine/résistance HIV...

Faut-il autoriser la thérapie germinale par CRISPR-Cas9 ?

- **Casser la fatalité de la transmission**
- **En remplacement du diagnostic prénatal et du diagnostic pré-implantatoire**



- **Cible les variations héritées et non les variations *de novo***
- **Ne pas réduire de façon intentionnelle la diversité génétique (avantages de certains allèles)**
- **Effets indésirables : off-target, mutations compensatoires, clivage d'un seul brin d'ADN, cellules mosaïques**

Faut-il autoriser la thérapie germinale par CRISPR-Cas9 ?



Interdiction de modification de la lignée germinale

- **Convention internationale d'Oviedo**
- **Conseil de l'Europe**
- **Loi française (article 16-4 du code civil)**

Ne pas tomber dans le piège de l'illusion de la toute-puissance de la science

Réfléchir aux indications médicales, au meilleur moment pour le diagnostic,
aux découvertes fortuites de mutations délétères

Importance du consentement éclairé



La parabole des aveugles- Bruegel 1568

Conclusions

- La médecine génomique constitue une véritable révolution technologique et médicale
/piège de l'illusion de la toute puissance de la science.
- La mondialisation exerce une pression pour généraliser des tests en population générale
/système d'assurance maladie incompatible avec la généralisation de ces pratiques.
- Les demandes de tests en médecine prédictive reposent sur l'argument de l'autonomie
/la question clé que chacun doit se poser n'est-elle pas : pour quoi faire ?
- Il existe un marché financier considérable des tests de génétique
/Les sociétés de biotechnologies n'ont-elles pas intérêt à faire émerger ces demandes de généralisation des tests de génétique ?
- Les données de génétique impactent notre société.
/Quelles sont les conséquences collectives de la somme de nos décisions individuelles ?
/Quel monde voulons-nous pour demain ?

