



Quand l'anticipation devient plurielle : la complexité des données génomiques à l'épreuve des pratiques professionnelles

Sophie Julia, Gabrielle Bertier, Anne Cambon-Thomsen

► To cite this version:

Sophie Julia, Gabrielle Bertier, Anne Cambon-Thomsen. Quand l'anticipation devient plurielle : la complexité des données génomiques à l'épreuve des pratiques professionnelles. *Revue française d'éthique appliquée*, 2016, N° 2 (2), pp.19-28. <10.3917/espri.1407.0017.2>. <hal-04590637>

HAL Id: hal-04590637

<https://hal.science/hal-04590637v1>

Submitted on 28 May 2024

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.



HAL Authorization

Revue Française d'Éthique Appliquée (RFEA)

Contribution au dossier thématique - Anticipation(s) : penser et agir avec le futur

- Enjeux éthiques de la génétique et de la génomique (séquençage haut débit, tests génétiques)

Titre : Quand l'anticipation devient plurielle : la complexité des données génomiques à l'épreuve des pratiques professionnelles.

Sophie Julia¹, Gabrielle Bertier^{1,2}, Anne Cambon-Thomsen¹

1 : Inserm et Université Toulouse III, Paul Sabatier, UMR 1027, Toulouse, France.

2 : McGill University, Centre de Génomique et Politiques, Département de Génétique Humaine, Montréal, Canada

Mots clés : séquençage génomique, génétique médicale, diagnostic, enjeux éthiques.

Objectif : Ce travail donne un aperçu des implications éthiques liées à l'anticipation de l'utilisation des nouvelles technologies de séquençage du génome humain en génétique médicale.

Résumé :

Le domaine de la génétique médicale offre une scène intéressante pour étudier le lien entre des avancées technologiques dont la portée est à définir, une connaissance scientifique en construction et des décisions pratiques qui engagent les projets de vie des patients. L'utilisation des nouvelles technologies de séquençage du génome humain (Next Generation Sequencing, NGS) en santé alimente le débat scientifique, éthique, social et juridique. Bien que ces technologies ne fassent pas encore partie de la boîte à outils standard du généticien, de nombreux enjeux sont déjà soulevés: les NGS brouillent les distinctions entre pratique diagnostique et recherche, fournissent de nombreuses données qui requièrent une interprétation dont on ne dispose pas toujours, et introduisent de nouvelles catégories de 'risques' médicaux. Ainsi, la pratique médicale est soumise à des tensions: les généticiens sont confrontés à l'interprétation difficile des résultats, et exposés à la responsabilité d'annoncer ou taire des résultats inattendus ou controversés, sans que le patient soit toujours en mesure d'en décider lui-même vu la complexité de l'information. De nouvelles questions se posent alors:

1. Comment déterminer ce qu'il faut dire ou pas au patient ?
2. Comment donner la bonne information avec les termes justes ?
3. Faut-il recontacter le patient et/ou la famille en fonction de l'évolution des connaissances ?

Ce travail vise à préciser le cadre éthique général et les pratiques professionnelles questionnés par le passage des NGS en clinique, en se focalisant sur l'anticipation plurielle que ce phénomène génère. Il permet de souligner l'intérêt de l'élaboration précoce des dimensions éthiques pertinentes au sein des pratiques professionnelles face au changement technologique.

Summary

Medical genetics is an area which enables the study of the link between technological developments, an evolving scientific knowledge, and practical decisions which impact patients' lives. The increasing use of next-generation sequencing (NGS) technologies in the clinic have fed an active scientific, technical, ethical, social and legal debate. Although NGS technologies are not yet a standard tool for geneticists, numerous issues have already been raised : these technologies blur established frontiers between research and the clinic, produce large amounts of data, a significant part of which we are unable to interpret, and which introduce new categories of medical 'risks'.

Medical practice therefore faces new tensions: geneticists are confronted with data they have difficulties interpreting, and have the responsibility to choose to disclose or not results which are unexpected or controversial. Indeed, patients themselves are not always able to decide for themselves which data they would like to access, for they are so complex. New questions are therefore raised: Which data should be looked at? Who is in charge of choosing which data to report? How can these data be used for research?

This work aims at describing how the ethical framework and professional practices are impacted by the clinical use of NGS, focusing on the plural anticipation this phenomenon generates. We highlight the importance of the anticipated elaboration of relevant ethical dimensions of professional practices when faced with new technologies.

Introduction

Le domaine de la génétique médicale offre une scène intéressante pour étudier, du point de vue des diverses dimensions de l'anticipation, le lien entre des avancées technologiques dont la portée est à définir, une connaissance scientifique en construction, et des décisions cliniques pratiques qui engagent les projets de vie des patients. Aujourd'hui en effet, les nouvelles technologies dites NGS (Next generation sequencing, ou séquençage de nouvelle génération) et leurs applications possibles en santé alimentent des débats prolifiques autant sur les plans technique, scientifique et médical, qu'éthique, social ou juridique.

En effet, cette information génétique ne réfère pas toujours à une pathologie déclarée, mais peut indiquer un 'risque', une 'prédisposition' à développer une pathologie. Aujourd'hui, les possibilités prédictives ne concernent qu'un petit nombre de pathologies dont le déterminisme génétique est fort. Cependant le développement des technologies NGS, explorant l'ensemble ou la partie fonctionnelle de génomes individuels permet un élargissement rapide des connaissances des facteurs génétiques de prédisposition à de plus en plus de maladies rares et communes¹.

Dans le domaine du soin, le développement de ces nouvelles techniques soulève des questions en lien avec l'innovation. Les NGS donnent accès à de nouveaux savoirs qui nous interrogent quant à la nature des résultats génétiques, à leur communication aux patients, et à leur dissémination au-delà du contexte du soin. En effet, l'information génétique porte sur une entité biomédicale : la « variation génétique », dont le statut par rapport à la pathologie est souvent indéterminé². De plus, les NGS permettent une extension du champ d'application des tests génétiques, en particulier en période néonatale ou prénatale ou même en dehors du champ strictement médical. Au plan médical, la génétique joue un rôle grandissant en tant que domaine de connaissance transdisciplinaire, utile dans de nombreuses spécialités médicales³. Plusieurs dimensions de l'anticipation sont sous-jacentes à cette pénétration de la génétique en médecine, au-delà de la discipline de génétique médicale et encore proche de la recherche, en tant que nouveau champ de connaissances. Le passage du domaine de la recherche à la pratique de soin demande une standardisation de ce nouveau savoir. Anticiper dans ces conditions est à la fois pertinent dans sa dimension prédictive, que dans sa dimension adaptative

¹Padis Marc-Olivier, « Spéculations sur la génétique », Esprit 7/2014 (Juillet), p. 17-19 URL : www.cairn.info/revue-esprit-2014-7-page-17.htm. DOI : 10.3917/espri.1407.0017.

² Hehir-Kwa JY, Claustres M, Hastings RJ, van Ravenswaaij-Arts C, Christenhusz G, Genuardi M, Melegh B, Cambon-Thomsen A, Patsalis P, Vermeesch J, Cornel MC, Searle B, Palotie A, Capoluongo E, Peterlin B, Estivill X, Robinson PN. Towards a European consensus for reporting incidental findings during clinical NGS testing. *European Journal of Human Genetics*, (3 June 2015) | doi:10.1038/ejhg.2015.111

³ https://www.aamc.org/cim/specialty/list/us/339986/medical_genetics.html

ou projective. Dans cet article, nous proposons des éléments de réponse à la question suivante : Comment les médecins, les patients, et les chercheurs appréhendent-ils ce concept « d’anticipation » dans des situations complexes, lorsque l’information génétique est source d’incertitude et le champ des possibles très vaste?

Le séquençage Sanger a été le gold standard dans le diagnostic moléculaire des maladies génétiques mendéliennes⁴ et demeure la technique de référence pour les tests génétiques cliniques. Son but est de confirmer un diagnostic suspecté cliniquement, et de permettre une prise en charge des patients et un conseil génétique plus précis. Cependant, le séquençage Sanger ne peut analyser qu’un segment d’ADN à la fois, et cette approche n’est pas rentable ni pertinente pour le diagnostic de pathologies génétiquement hétérogènes⁵, telles la cécité, la surdité, les cardiopathies, ou le retard de développement intellectuel. Une révolution a eu lieu avec l’av nement des technologies de séquençage à très haut débit, collectivement appelées le séquençage de prochaine génération (next generation sequencing, NGS). Ces techniques permettent de tester simultanément un grand nombre de gènes, et ont prouvé leur efficacité pour établir la base génétique des maladies mendéliennes dans le cadre de la recherche^{6,7} et plus récemment en clinique.^{8,9,10,11} Actuellement, l’utilisation des NGS est en plein essor dans les services de génétique clinique et « bouscule » les pratiques médicales. En effet, ce développement technologique introduit de nouveaux paradigmes dans la gestion et l’interprétation des données, la communication des résultats et le conseil génétique. Les NGS introduisent en effet de nouvelles catégories de “ risques ” qui affectent la représentation de

⁴ Sanger F, Coulson AR. A rapid method for determining sequences in DNA by primed synthesis with DNA polymerase. *J Mol Biol.* 1975;94(3):441–8. doi: 10.1016/0022-2836(75)90213-2.

⁵ Neveling, K., Feenstra, I., Gilissen, C., Hoefsloot, L. H., Kamsteeg, E.-J., Mensenkamp, A. R., Rodenburg, R. J. T., Yntema, H. G., Spruijt, L., Vermeer, S., Rinne, T., van Gassen, K. L., Bodmer, D., Lugtenberg, D., de Reuver, R., Buijsman, W., Derks, R. C., Wieskamp, N., van den Heuvel, B., Ligtenberg, M. J.L., Kremer, H., Koolen, D. A., van de Warrenburg, B. P.C., Cremers, F. P.M., Marcelis, C. L.M., Smeitink, J. A.M., Wortmann, S. B., van Zelst-Stams, W. A.G., Veltman, J. A., Brunner, H. G., Scheffer, H. and Nelen, M. R. (2013), A Post-Hoc Comparison of the Utility of Sanger Sequencing and Exome Sequencing for the Diagnosis of Heterogeneous Diseases. *Hum. Mutat.*, 34: 1721–1726. doi: 10.1002/humu.22450

⁶ Bamshad MJ, Ng SB, Bigham AW, Tabor HK, Emond MJ, Nickerson DA, et al. Exome sequencing as a tool for Mendelian disease gene discovery. *Nat Rev Genet.* 2011;12(11):745–55. doi: 10.1038/nrg3031

⁷ Boycott KM, Vanstone MR, Bulman DE, MacKenzie AE. Rare-disease genetics in the era of next-generation sequencing: discovery to translation. *Nat Rev Genet.* 2013;14(10):681–91. doi: 10.1038/nrg3555

⁸ Shashi V, McConkie-Rosell A, Rosell B, Schoch K, Vellore K, McDonald M, et al. The utility of the traditional medical genetics diagnostic evaluation in the context of next-generation sequencing for undiagnosed genetic disorders. *Genet Med.* 2014;16(2):176–82. doi: 10.1038/gim.2013.99.

⁹ Yang Y, Muzny DM, Reid JG, Bainbridge MN, Willis A, Ward PA, et al. Clinical whole-exome sequencing for the diagnosis of Mendelian disorders. *N Engl J Med.* 2013;369(16):1502–11. doi: 10.1056/NEJMoa1306555.

¹⁰ Lee H, Deignan JL, Dorrani N, Strom SP, Kantarci S, Quintero-Rivera F, et al. Clinical exome sequencing for genetic identification of rare Mendelian disorders. *JAMA.* 2014;312(18):1880–7. doi: 10.1001/jama.2014.14604.

¹¹ Yang Y, Muzny DM, Xia F, Niu Z, Person R, Ding Y, et al. Molecular findings among patients referred for clinical whole-exome sequencing. *JAMA.* 2014;312(18):1870–9. doi: 10.1001/jama.2014.14601.

l'information génétique : Auparavant générées dans un contexte d'utilité clinique avérée, les données génétique aujourd'hui obtenue via les NGS donne accès à d'autres informations que celles strictement nécessaires pour répondre à la question qui se pose au jour du test : variations en lien avec une autre pathologie que ce qui motive le test, variations dont on ne connaît pas la signification clinique ou qui ne représentent qu'un facteur de risque à replacer dans un contexte. L'éventail de conclusions possibles crée de nouvelles options pour le patient qui peuvent changer la dynamique de la situation clinique, et de nouvelles obligations pour les cliniciens et les chercheurs impliqués. Notre propos est de discuter des défis qui se posent du point de vue clinique : Comment – sur le plan éthique – appréhender les dimensions de l'anticipation permettant de résoudre les questions portant sur l'information des patients, l'obtention d'un consentement éclairé, la confidentialité, le conseil génétique des patients et des familles, les relations entre clinique et recherche ?

Méthodologie :

Ce travail s'est effectué dans le contexte de projets européens et de collaborations. C'est une analyse d'une compilation de travaux traitant de diverses dimensions éthiques du développement des technologies en génomique et de leur application en clinique qui a soutenu la réflexion sur les diverses facettes de l'anticipation qui interrogent la pratique de la génétique. Il s'agit des projets suivants :

Le projet TECHGENE¹² : « Enjeux éthiques des technologies innovantes à haut débit pour le diagnostic moléculaire des maladies génétiques hétérogènes » et 3GBTest¹³ « Introduction des applications diagnostiques du test « 3Gb » en génétique humaine » initié au niveau Européen en étroite collaboration avec EUROAGENTEST¹⁴ (réseau européen traitant des divers aspects du développement des tests génétiques pour une variété d'acteurs, notamment les professionnels de la génétique) - qui analysent les enjeux techniques et éthiques du transfert de la recherche vers la clinique des technologies de séquençage du génome. Notre équipe y a été en charge spécifiquement des aspects éthiques et sociétaux et le socle des travaux effectués dans ce contexte, nous a permis d'identifier et d'analyser les problématiques éthiques inhérentes au transfert dans les services de diagnostic des NGS. D'autres projets sur le même domaine (GEUVADIS¹⁵ et ESGI¹⁶) ont notamment permis une analyse des enjeux

¹² www.techgene.org/ TECHGENE “Technological innovation of high throughput molecular diagnostics of clinically and molecularly heterogeneous genetic disorders”

¹³ <http://3gb-test.eu/> 3GBTest Introducing diagnostic applications of ‘3Gb-testing’ in human genetics

¹⁴ <http://www.eurogentest.org/> EuroGenTest Harmonizing genetic testing across Europe

¹⁵ www.geuvadis.org/ GEUVADIS Genetic European Variation in Health and Disease

liés à l'anticipation nécessaire lors de recherches impliquant des NGS ou lors d'utilisation en recherche de données génétiques générées dans le contexte clinique.

- Le projet de thèse de Sophie Julia, intitulé « Implications éthiques du transfert en clinique des nouvelles technologies de séquençage pour le diagnostic des pathologies génétiques » (en cours) Université Toulouse III. Une enquête auprès de professionnels, par questionnaires, entretien et analyses de cas cliniques y a été menée.
- Le projet de thèse de Gabrielle Bertier, intitulé : « Séquençage de génomes humains et systèmes de santé, une analyse d'impact translationnelle. » (en cours), Université Toulouse III et McGill (Montréal). Certains résultats préliminaires d'une revue de la littérature scientifique concernant les enjeux de l'implémentation clinique du séquençage du génome de patients ont été utilisés pour préparer cette contribution.

Le transfert dans le domaine du soin des NGS ne consiste pas en un simple déplacement de technologies de la recherche vers la clinique, mais engendre un processus de reconstruction des connaissances et des pratiques.^{17,18,19} Les préoccupations des généticiens concernent en premier lieu leur capacité à interpréter et à communiquer de manière adéquate les résultats des tests réalisés avec des techniques NGS. Plusieurs questions se posent dès lors :

4. Comment déterminer ce qu'il faut dire ou pas au patient ?
5. Comment donner la bonne information avec les termes justes ?
6. Faut-il recontacter le patient et/ou la famille en fonction de l'évolution des connaissances ?

1. Comment déterminer ce qu'il faut dire ou pas au patient ?

Cette première question interroge sur les exigences propres au diagnostic, puisqu'il s'agit de savoir si le médecin doit informer le patient de toutes les variations mises en évidence par le test génétique. Les NGS permettent un élargissement des résultats des tests génétiques aux

¹⁶ <http://www.esgi-infrastructure.eu/> ESGI European Sequencing and Genotyping Infrastructure.

¹⁷ Bourret Pascale, Rabeharisoa Vololona, « Décision et jugement médicaux en situation de forte incertitude : l'exemple de deux pratiques cliniques à l'épreuve de la génétique », Sciences sociales ebioinformat santé 1/ 2008 (Vol. 26), p. 33-66

¹⁸ Cambon-Thomsen A. Acteurs et outils de la prédiction génétique : l'éthique au cœur de la gouvernance. Journal international de bioéthique et d'éthique des sciences, 2014, Jun;25(2):159-68

¹⁹ Soulier A., S. Julia, A. Cambon-Thomsen, "A review of ethical questions raised by the transfer into clinics of massive parallel sequencing technologies" in A.-M. Duguet, Droit des patients et accès au soin, Ecole Européenne d'Eté de droit de la santé et Ethique biomédicale, 2011, pp. 273-283

pathologies que le patient peut développer au cours de son existence, et/ou transmettre à sa descendance.^{20,21}

Les découvertes dites ‘fortuites’ sont un corollaire classique des investigations cliniques, mais la nature des données issue des NGS porte cette question au premier plan. Il existe de nombreuses controverses sur la façon dont les découvertes génétiques accidentelles devraient être rendues par les laboratoires et les cliniciens, alors même que les processus d'interprétation des résultats ne sont pas encore standardisés²². Notamment, comment préserver l'autonomie du patient en lui donnant le droit d'accéder aux informations qui concernent sa santé, tout en lui laissant la possibilité de rester dans l'ignorance qu'il peut souhaiter ? C'est un problème que les généticiens souhaitent résoudre²³. Les patients donnent traditionnellement leur consentement pour la recherche d'une explication à leur pathologie, permettant un conseil génétique, mais doit-on pour autant les informer d'autres facteurs génétiques en rapport avec des prédispositions à d'autres maladies ? La démarche de soin implique qu'il n'y ait ni restriction d'accès à une information utile disponible, ni obligation d'accès à des informations non pertinentes, ou non demandées.

Les patients vont être appelés à prendre en considération les différents registres de résultats potentiels et les mesures à adopter en cas de résultats positifs, incertains ou inattendus. Ce qui rend d'autant plus difficile le processus de consentement éclairé. La complexité de l'information et des choix à poser ne seront pas forcément en adéquation avec les objectifs de promotion de l'autonomie et de la prise de décision.^{24,25}

Certaines recommandations ont été publiées pour traiter de ce problème. La première, et aussi la plus discutée d'entre elles est celle publiée par le collège américain de génétique médicale (ACMG)²⁶. L'ACMG préconise que dès lors qu'un séquençage du génome est prescrit en clinique, une liste de mutations cliniquement pertinentes soit systématiquement recherchée et

²⁰ Tabor HK. and Cho MK. Ethical implications of array comparative genomic hybridization in complex phenotypes: Points to consider in research. *Genet Med.* 2007; 9(9):626-31.

²¹ Darilek S., Ward P., Pursley A., Plunkett K., Furman P., Magoulas P., Patel A., Cheung SW., Eng CM. Pre- and postnatal genetic testing by array-comparative genomic hybridization: genetic counseling perspectives. *Genet Med.* 2008; 10:13-18.

²² Parker LS. The future of incidental findings: should they be viewed as benefits? *J Law Med Ethics.* 2008;36(2):341–351

²³ Rigger, T., van Aart, C.J.A., Elting, M.W., Waisfisz, Q., Cornel, M.C. and Henneman, L. (2014), Informed consent for exome sequencing in diagnostics: exploring first experiences and views of professionals and patients. *Clinical Genetics*, 85: 417–422.

²⁴ Dondorp WJ, de Wert GM. (2013) The ‘thousand-dollar genome’: an ethical exploration. *European Journal of Human Genetics* 21: S6-S26.

²⁵ Bunnik, Eline M. De Jong, Antina. Nijsingh, Niels [et al.] (2013) The New Genetics and Informed Consent: Differentiating Choice to Preserve Autonomy. *Bioethics*. JI. 27(6), 348-355.

²⁶http://www.acmg.net/docs/ACMG_Releases_HighlyAnticipated_Recommendations_on_Incidental_Findings_in_Clinical_Exome_and_Genome_Sequencing.

rapportée quelle que soit la raison de la prescription et la préférence du patient. Toutefois, bien que les données générées concernent l'ensemble du génome l'analyse est généralement ciblée sur des domaines d'intérêts. Ces « 56 gènes » représentent une analyse supplémentaire qui n'aurait pas autrement été réalisée Une telle recommandation questionne le droit à l'avenir ouvert du patient²⁷, et devient ainsi un enjeu de la relation de soin. Pour le patient, le droit d'accéder à ce nouveau savoir par anticipation offre-t-il un nouvel espace de liberté ou l'enferme-t-il dans un avenir subi ou perçu comme tel? En effet si l'on suit les recommandations de l'ACMG, les patients qui ne veulent pas connaître une série préétablie de prédispositions génétiques, n'ont pas la possibilité de le faire à moins de refuser le séquençage. L'ACMG précise que le devoir des professionnels de santé d'informer les patients et leurs familles de ces résultats secondaires est supérieur à leur devoir de protéger l'autonomie de ces patients. Cette vision marque une rupture avec les normes éthiques traditionnellement acceptées, mettant en avant '*la bienfaisance*' au détriment de '*l'autonomie*'^{28,29} En supposant qu'il y ait une certaine obligation de restituer les découvertes fortuites ou secondaires les laboratoires ont-ils le devoir de les rechercher de façon proactive³⁰.

Cependant, une récente revue de la littérature³¹ au sujet du retour des résultats secondaires montre bien que de nombreuses recommandations autres que celle de l'ACMG ont été publiées, non seulement aux États-Unis mais aussi au Canada, en Australie et en Europe. Ces recommandations proposent des réponses très variées à cette question, donnant plus de choix au patient, ou bien ne proposant aucun résultat secondaire à ceux-ci. Shkedi-Rafid *et al* décrivent aussi en détail le problème de la terminologie associée à la diversité de types de résultats que l'on peut obtenir à partir d'un séquençage NGS, et montrent que le contexte dans lequel est effectué le séquençage a un fort impact sur les considérations éthiques liées au retour de résultats. Nous avons une connaissance limitée de l'impact des résultats secondaires dans le cadre du diagnostic clinique. Certaines études ont démontré que les patients et les

²⁷ Bredenoord AL, de Vries MC, van Delden H. The right to an open future concerning genetic information. *Am J Bioeth.* 2014;14:21–23

²⁸ Burke W, Matheny Antommara A, Bennett R, Botkin J, Wright Clayton E, Henderson G. (2013). Recommendations for returning genomic incidental findings? We need to talk! *Genetics in Medicine* 15(3):854-859.

²⁹ Friedman Ross L, Rothstein M, Wright Clayton E. (2013) Premature guidance about whole-genome sequencing. *Personalized Medicine* 10(6):523-526.

³⁰ Anastasova V, Blasimme A, Julia S, Cambon-Thomsen A. Genomic incidental findings: reducing the burden to be fair. *Am J Bioeth.* 2013 Feb;13(2):52-4.

³¹ Shkedi-Rafid S, Dheensa S, Crawford G, et al. Defining and managing incidental findings in genetic and genomic practice *J Med Genet* doi:10.1136/jmedgenet-2014-102435

familles accueillent généralement favorablement les informations secondaires,^{32,33} mais les préférences de personnes confrontées aux maladies rares ne sont peut-être pas généralisables à la population générale.

Mais jusqu'où le généticien doit-il aller dans la divulgation des informations qu'il détient ? En effet dans le domaine de la génétique les enjeux ne sont plus individuels mais deviennent familiaux. Avec les NGS la probabilité d'identifier des résultats secondaires ayant des implications en matière de santé pour les apparentés augmente. Le patient peut se révéler détenteur d'informations qui dépassent son intérêt personnel, et concerne ses apparentés. Faut-il informer les membres de la famille au risque de les inquiéter alors qu'il n'y avait au départ aucune demande en lien avec ces pathologies?

2. Comment donner la bonne information avec les termes justes ?

Cette question porte sur les conditions d'énonciation d'un diagnostic ambigu. Les NGS ont documenté la variabilité et la complexité du génome humain³⁴. Ainsi, de nombreuses variations uniques du génome seront détectées chez la majorité des patients analysés, ce qui nécessitera différentes façons de penser la validation et l'interprétation des données issues du séquençage.

« Techniquement et médicalement, l'interprétation des données de l'exome ou génome sera peut-être un peu moins hasardeuse dans 10 ans après l'analyse de milliers de témoins sains, mais à l'heure actuelle, cela ne me paraît tout simplement pas raisonnable. » (généticien Français)

Dans la pratique, les situations où l'interprétation reste compliquée, voire impossible apparaissent relativement fréquentes : schématiquement plusieurs résultats sont possibles : variation génétique avec expressivité variable, variation de signification inconnue dans l'état actuel des connaissances scientifiques, variation de « prédisposition à » ; variation qui pourraient se révéler plus tard comme pathogène, et dont le statut change.³⁵

³² Bennette CS, Trinidad SB, Fullerton SM, et al. Return of incidental findings in genomic medicine: measuring what patients value — development of an instrument to measure preferences for information from next-generation testing (IMPRINT). *Genet Med* 2013;15:873–81.

³³ Shahmirzadi L, Chao EC, Palmaer E, Parra MC, Tang S, Gonzalez KD. Patient decisions for disclosure of secondary findings among the first 200 individuals undergoing clinical diagnostic exome sequencing. *Genet Med*. 2014;16(5):395–399.

³⁴ Beckmann JS, Estivill X, Antonarakis SE. Copy number variants and genetic traits: closer to the resolution of phenotypic to genotypic variability. *Nat Rev Genet*. 2007 Aug;8(8):639–46.

³⁵ Bacchelli E, Battaglia A, Cameli C, Lomartire S, Tancredi R, Thomson S, Sutcliffe JS, Maestrini E. 2015. Analysis of CHRNA7 rare variants in Autism spectrum disorder susceptibility. *Am J Med Genet Part A* 167A:715–723.

De plus compte tenu du caractère en développement des connaissances sur le génome humain, la classification des catégories de données est encore débattue et leur interprétation est amenée à être révisée en fonction de l'évolution des connaissances³⁶.

« ...Peut-on raisonnablement vouloir rendre des résultats avec une telle fiabilité ? Et nous pouvons parier que dans 10 ans, 10% de ces variants auront encore été changés de classe. »
(généticien Français)

De plus la question scientifique : “*identifier la pathogénicité d'un variant génétique*“, conduit à un problème épistémologique : “*tracer une ligne entre singularités génétique individuelles - mais normales- et pathologiques* ” ce qui implique de nouvelles préoccupations éthiques dans le contexte des soins cliniques.³⁷ Dans ce contexte, le jugement clinique nécessite un travail de standardisation des entités biomédicales afin leur donner un statut d'entité clinique.³⁸

Pour le médecin, l'augmentation des savoirs s'accompagne donc d'une augmentation des incertitudes qui affectent sa pratique. L'annonce d'une mutation dont les conséquences cliniques sont mal définies soulève un dilemme diagnostique, remet en question les frontières de la pathologie et rend le pronostic du patient encore plus incertain. Comment adapter le discours médical et rendre l'information compréhensible pour le patient malgré sa nature hypothétique? ³⁹ Les médecins sont préoccupés par le contexte de l'annonce de variation génomique rare et soulignent les difficultés liées à l'annonce d'anomalies génétiques avec des conséquences cliniques mal connus. Le statut des « patients en attente » dans cette situation d'incertitude a été décrit par certains auteurs comme potentiellement anxiogène.⁴⁰

Quel bénéfice clinique attendre d'une telle connaissance? Dans le domaine de la santé, les NGS, en tant qu'innovation technologique, sont perçues comme un ensemble d'outils apportant une amélioration de la prise en charge des patients. La médecine dite ‘*anticipative*’ doit conduire à la mise en place de moyens pour permettre aux familles de mieux faire face à une pathologie le jour où elle se déclare, alors que faire d'une information ne donnant pas de ligne directrice en termes de prise en charge ? Cependant, comme le montre une récente

³⁶ Cheon et al. Variants of uncertain significance in *BRCA*: a harbinger of ethical and policy issues to come? *Genome Medicine* 2014, **6**:121 doi:10.1186/s13073-014-0121-3

³⁷ Tabor HK, Cho MK. Ethical implications of array comparative genomic hybridization in complex phenotypes: points to consider in research. *Genet Med* 2007 Sep;9(9):626-31.

³⁸ Bourret Pascale, Rabeharisoa Vololona, « 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* 1/ 2008 (Vol. 26), p. 33-66

³⁹ Houdayer F, Gargiulo M, Frischmann M, Labalme A, Decullier E, Cordier MP, Dupuis-Girod S, Lesca G, Till M, Sanlaville D, Edery P, Rossi M. The psychological impact of cryptic chromosomal abnormalities diagnosis announcement *Eur J Med Genet.* 2013 Nov;56(11):585-90. doi: 10.1016/j.ejmg.2013.09.002. Epub 2013 Sep 17.

⁴⁰ [Timmermans S¹](#), [Buchbinder M](#). Patients-in-waiting: Living between sickness and health in the genomics era. [J Health Soc Behav.](#) 2010 Dec;51(4):408-23. doi: 10.1177/0022146510386794.

étude⁴¹ ayant interrogé certains médecins généralistes et cardiologues, de nombreux acteurs anticipent que les incertitudes liées à la génomique vont inévitablement et rapidement se réduire, grâce à la baisse des prix des technologies de séquençage, au partage de données de nombreux patients et individus en santé, et à l'augmentation exponentielle des connaissances scientifiques en découlant.

3. Faut-il recontacter le patient et/ou la famille en fonction de l'évolution des connaissances ?

Cette dernière question renvoie à « l'obligation déontologique de suivi ». La multiplication des outils disponibles et l'élargissement des champs d'application des tests génétiques engendrent de nouvelles responsabilités pour les médecins: Dans le contexte d'une connaissance qui évolue rapidement, quelles données faut-il conserver? Dans quelles conditions de telles données peuvent-elles être utilisées pour la recherche? La signification clinique des données générées par les NGS qui peuvent nécessiter des réinterprétations posent également problème dans la pratique. Il deviendra rapidement extrêmement difficile pour les services cliniques de recontacter les patients à chaque fois de nouvelles données cliniquement utiles seront publiées.^{42,43}

La chaîne des obligations professionnelles est à définir : Qui assumera la responsabilité de la mise à jour? A quelle fréquence ces mises à jour devraient-elles être effectuées ? Le débat persiste quant à la façon dont les laboratoires devraient activement rechercher et rendre ces résultats, à partir de quels seuil « d'importance », et pendant combien de temps la responsabilité du laboratoire (du clinicien) à divulguer ces résultats persiste,

Une autre difficulté est de prendre en compte les souhaits du patient, qui peuvent avoir changé dans l'intervalle⁴⁴. Une telle question devient encore plus complexe chez les mineurs concernant les informations qui peuvent avoir un impact sur leur avenir. Ils doivent avoir la possibilité d'accéder à leurs données lorsqu'ils seront majeurs. Les établissements de santé, publics ou privés, effectuant déjà des tests NGS de façon routinière^{45,46,47} ont mis en place des

⁴¹ Vassy JL, Christensen KD, Slashinski MJ et al. 'Someday it will be the norm': physician perspectives on the utility of genome sequencing for patient care in the MedSeqProject. *Per Med* 2015; 12: 23-32.

⁴² Hunter AG, Sharpe N, Mullen M, Meschino WS. Ethical, legal, and practical concerns about recontacting patients to inform them of new information: the case in medical genetics. *Am J Med Genet*. 2001; 103:265-276.

⁴³ Letendre M., Godard B. Expanding the physician's duty of care: a duty to recontact? *Med Law* 2004; 23:531-539.

⁴⁴ Dondorp WJ, de Wert GM. (2013) The 'thousand-dollar genome': an ethical exploration. *European Journal of Human Genetics* 21: S6-S26.

⁴⁵ <https://www.radboudumc.nl/Informatievoorverwijzers/Genoomdiagnostiek/en/pages/exomesequencing.aspx>.

⁴⁶ https://www.bcm.edu/research/medical-genetics-labs/test_detail.cfm?testcode=1500&show=1

⁴⁷ <http://pathology.ucla.edu/body.cfm?id=393>

formulaire de consentement pragmatiques répondant à ces questions, mais ces pratiques ne sont pas standardisées, et la communauté scientifique et médicale peine à obtenir un consensus sur ces sujets. Par ailleurs, certains pays tels le Canada ont aussi déjà répondu à la question du contact des familles par le droit, à travers des jugements.⁴⁸

Conclusion

Si l'anticipation devient plurielle avec l'utilisation des NGS, et révèle des facettes différentes de l'information génétique dont l'interprétation revêt des degrés d'incertitude variés, une réflexion justement orientée sur l'anticipation dans la pratique professionnelle permet d'y faire face. Nous avons principalement considéré ici les dimensions de l'anticipation qui interrogent les généticiens cliniciens et les chercheurs, du point de vue de leur pratique professionnelle et de l'interaction entre clinique et recherche. Il serait intéressant de mener une analyse globale sur la façon dont l'ensemble des acteurs concernés - en y englobant en sus patients, familles, industriels, responsables du système de santé, responsables du traitement de l'information en santé et media - se saisissent de cette dimension protéiforme de l'anticipation liée à la génétique.

Remerciements : ce travail a été réalisé avec le soutien financier de la Commission européenne : FP7 projects TECHGENE *No 223143* - GEUVADIS *No 261123*, ESGI *N° 262055* et 3GBTest *No 602269*. G. Bertier bénéficie d'une allocation doctorale de l'Université Toulouse III Paul Sabatier. Les auteurs remercient tous les membres de ces consortia aussi bien que ceux de l'équipe « Génomique, biothérapie et santé publique : approche interdisciplinaire » de l'UMR 1027 Inserm et Université Toulouse III Paul Sabatier qui ont contribué à la réflexion rapportée dans cet article.

⁴⁸ Zawati M.H., Thorogood A..The Physician Who Knew Too Much: A Comment on Watters V. White. (2014) 21 Health Law Journal, 1