

Président

Professeur Benoît Arveiler

Service de Génétique Médicale
CHU de Bordeaux
1, Place Amélie Raba-Léon
33076 Bordeaux Cedex

benoit.arveiler@chu-bordeaux.fr

Secrétaire Générale

Docteur Anne-Françoise ROUX

Département de Génétique Moléculaire
CHU de Montpellier
IURC
641, Ave du Doyen Gaston Giraud
34093 Montpellier Cedex 5

anne-francoise.roux@inserm.fr

Trésorier

Docteur Claude HOUDAYER

Service de Génétique
Institut Curie
26 rue d'Ulm
75248 Paris Cedex 05

claud.houdayer@curie.fr

Document issu de Groupe de Travail « Etats Généraux de la Bioéthique. »

Benoît ARVEILER

Martine BECKER

Pierre BLANC

Cécile CAZENEUVE

Anne-Paule

GIMENEZ-ROQUEPLO

Emmanuelle GIRODON

Gaëtan LESCA

Micheline MISRAHI

François PETIT

Caroline RAYNAL

Pascale SAUGIER-VEBER

Nicolas SEVENET

Julie STEFFANN

CHU de Bordeaux

Centre F Becquerel, Rouen

Assistance Publique-Hôpitaux de Paris et
Hospices Civils de Lyon

Assistance Publique – Hôpitaux de Paris

Assistance Publique – Hôpitaux de Paris

Assistance Publique – Hôpitaux de Paris

Hospices Civils de Lyon

Assistance Publique – Hôpitaux de Paris

Assistance Publique – Hôpitaux de Paris

CHU de Montpellier

CHU de Rouen

Institut Bergonié, Bordeaux

Assistance Publique – Hôpitaux de Paris

Contribution de l'Association Nationale des Praticiens de Génétique Moléculaire (ANPGM) aux états généraux de bioéthique 2018.

L'Association Nationale des Praticiens de Génétique Moléculaire (ANPGM) réunit depuis plus de 20 ans les généticiens moléculaires en charge des analyses des caractéristiques génétiques des personnes à visée de diagnostic dans les domaines des maladies génétiques rares et de l'oncogénétique. Elle représente la communauté des laboratoires publics des Centres Hospitaliers Universitaires et des Centres de Lutte Contre le Cancer, et quelques laboratoires privés.

Le développement de la génomique médicale comporte un enjeu scientifique et médical majeur permettant l'optimisation des différents temps de la prise en charge médicale (dépistage, diagnostic, traitement et suivi) grâce à l'identification des variations génétiques individuelles, mais aussi des enjeux de recherche, d'innovation et de valorisation industrielle. Si l'irruption du séquençage de l'exome et prochainement du génome complet dans la pratique médicale constitue un immense progrès pour la prise en charge des patients, les applications de ces nouvelles technologies doivent être encadrées en raison des risques encourus au niveau éthique.

Nous sommes particulièrement attentifs à i) l'égalité d'accès de l'ensemble des citoyens aux progrès liés aux nouvelles capacités d'investigation génétique ; ii) la qualité des informations délivrées aux patients tout au long de leur parcours de soin et de leur prise en charge ; iii) au respect du droit à savoir et à ne pas savoir ; iv) au caractère sensible des données de génomique et à leur protection ; v) à tout risque de dérive eugénique. Nous plaidons pour la délivrance au grand public d'une information honnête et fiable concernant la génétique humaine et la médecine génomique, de sorte que chacun puisse porter un regard critique et éclairé sur les enjeux liés à ce domaine de la médecine.

L'ANPGM désire porter plus particulièrement l'attention sur les points suivants.

1. Protection du partage et du stockage des données de génétique

L'interprétation des variants génétiques identifiés dans le cadre du diagnostic moléculaire des maladies rares ou en oncogénétique nécessite le recours à des bases de données partagées de variants identifiés et annotés en termes d'implication pathogénique. Dans notre pratique quotidienne, nous sommes amenés à partager ces données génétiques entre laboratoires, et plus largement entre généticiens. Compte-tenu de leur caractère sensible, la loi doit encadrer les conditions d'accès, de transfert et de stockage de ces données génétiques.

Les **risques encourus** sont l'interception des données au moment du transfert ou du stockage, ou leur commercialisation avec des risques subséquents de discrimination (emploi, banques, assurances) et d'atteinte aux libertés individuelles (sollicitations commerciales en lien avec la pathologie). Les sociétés privées et notamment les GAFAs sont très désireuses d'avoir accès à ces données de génomique.

Concernant le **partage** des données, les deux principales **recommandations** sont :

- le cryptage des données lors de leur transfert. Il apparaît essentiel de définir des règles de cryptage des données dès qu'elles sont partagées ;
- établir une base légale (recommandations HAS suivies d'un arrêté) quant aux modalités d'échange des données de génétique entre professionnels de santé identifiés.

Concernant le **stockage** des données de génétique, les **recommandations** sont :

- stockage des données par un hébergeur de santé français localisé sur le territoire français géré et curé par des personnes exerçant sous le droit français. En effet, il est important que la législation française soit appliquée par ces sociétés d'assurer la souveraineté nationale des données de génétique des patients français.
- il est urgent de soutenir la création, la maintenance et la curation de bases de données de variants génétiques comprenant des données de co-occurrence (un patient porteur d'au moins deux mutations dont une causale) (entrée par patient, ou entrée par variant).
- une définition précise des droits et devoirs des propriétaires de bases de données : le propriétaire de la base devrait être une personne morale en qualité de société savante ou d'association, dont la responsabilité physique serait partagée par un conseil d'administration ne comprenant que des membres de la sphère publique.

2. Médecine génomique

2.1. Données secondaires

Les analyses pangénomiques (WES/WGS) ouvrent la possibilité de rechercher activement des données correspondant à une prédisposition à des maladies pour lesquelles il existe un traitement ou une prise en charge (**gènes dits « actionables »**). C'est ce que l'on appelle les données secondaires. La loi actuelle a été rédigée avant les techniques de séquençage haut débit et ne fixe pas de cadre à ces données secondaires.

Le bien-fondé de la recherche des données secondaires ne fait pas l'unanimité au sein de notre communauté de généticiens.

L'argument principal en faveur de la recherche des données secondaires est essentiellement de permettre une prévention ou un traitement chez les personnes porteuses de variants prédisposant à une maladie à révélation tardive.

Les arguments contre la recherche de ces données secondaires sont de différents ordres :

- juridique : réalisation d'un diagnostic présymptomatique en dehors du cadre légal de prescription et souvent chez le sujet mineur même si ces pathologies s'expriment à l'âge adulte ;
- scientifique : absence de données suffisantes sur la pénétrance des variants pathogènes identifiés dans la population générale ; interprétation des variants limitée à la liste des variants déjà identifiés ;
- psychologique : perception de « malade en devenir » des personnes à qui l'on annonce des années à l'avance le risque de survenue d'une maladie d'origine génétique ;
- médico-économique : le bénéfice de la recherche de ces données secondaires n'a pas été démontré ; faut-il alors la proposer à l'ensemble de la population française ?
- médical : certains gènes dits « actionables » sont en réalité peu actionables (ex : gène *TP53*, surveillance lourde et arsenal thérapeutique limité).

Si la recherche des données secondaires était autorisée en France, dans la mesure où il s'agit d'activité de dépistage en population générale, il conviendrait que cette **activité** soit extrêmement **réglementée** avec **bilan annuel à adresser à la tutelle en charge des activités de dépistage** (cf point 2.1). Par ailleurs, le **niveau de compréhension global de la génétique** de nos concitoyens devrait être plus important pour que soit respecté leur choix de savoir ou de ne pas savoir.

2.2. Analyses pangénomiques en période prénatale

Des projets de recherche évaluent déjà l'intérêt du séquençage du génome entier en période prénatale devant la découverte de signes d'appels échographiques. Compte-tenu du caractère très sensible de ces informations, la loi doit préciser si elle autorise le séquençage pangénomique dans ce contexte et, si oui, dans quelles conditions.

3. Dépistage génétique

Avec l'émergence de la médecine génomique, il devient possible et parfois tentant de coupler la démarche diagnostique et les actions de dépistage. Cette question est cruciale sur le plan éthique et nous avons identifié plusieurs axes de réflexion.

3.1. Organisation des activités de dépistage

Il nous apparaît très important de **veiller à la distinction entre le dépistage et le diagnostic**. En effet, les activités de dépistage relèvent d'une démarche de santé publique. La tutelle qui autorise l'activité de dépistage prendra en compte à la fois le **caractère éthique du dépistage** pour une maladie donnée et les **coûts de santé à l'échelle du territoire**. Les activités de diagnostic sont d'une toute autre nature car elles s'intéressent à chaque patient dans sa singularité. Le biologiste dans son activité de dépistage devrait se conformer strictement aux recommandations de **la tutelle en charge du dépistage** avec réalisation d'un **bilan d'activité spécifiquement dédié au dépistage** (notamment pour le dépistage non invasif de la trisomie 21).

3.2. Dépistage préconceptionnel

Le dépistage préconceptionnel soulève des problèmes éthiques et le sujet partage notre communauté de généticiens comme il partage le reste de la société.

Il correspond à la recherche de variations dans des gènes responsables de maladies de transmission autosomique récessive. Il s'agit de déterminer si les deux conjoints présentent des variations dans le même gène, conférant un risque de 1/4 d'avoir un enfant atteint de cette affection.

Si l'objectif est d'épargner à des couples la douleur d'accueillir un enfant gravement malade, ce dépistage soulève néanmoins de nombreuses questions :

- Sur le plan technologique :
 - Il conviendrait de limiter la liste aux gènes pour lesquels un diagnostic prénatal est en conformité avec les termes de la loi ;
 - Si l'interprétation est limitée aux seules variations clairement pathogènes il est important d'expliquer aux couples que l'analyse a une sensibilité imparfaite (et impossible à définir).
- Sur le plan médical et scientifique :
 - La population à dépister doit être précisée : couples consanguins ou population générale ;
 - Chercher à maîtriser le risque de transmission de maladie autosomique récessive ne doit pas faire oublier que le risque de mutation *de novo* persiste.
- Sur le plan éthique :
 - Le risque n'est-il pas que les couples estiment à tort que ce test garantit l'absence de maladie grave chez leur enfant ? La généralisation de ces tests ne risquerait-elle pas de caresser le mythe de l'enfant parfait ? Ne va-t-on pas à terme modifier le seuil de tolérance à tous les accidents de la vie ?
 - Les aspects financiers sous-tendent le développement de kits par les sociétés de biotechnologie qui créent le besoin. Des sociétés proposent ces tests sur internet.
 - La mondialisation exerce une forme de pression pour la généralisation de ces tests.

Il apparaît donc important que la loi précise si la prescription d'analyses génétiques est autorisée en dehors d'un contexte médical spécifique.

3.3. DPI ciblé ou non ?

Il sera bientôt possible d'explorer le patrimoine génétique des embryons par séquençage pangénomique. L'intérêt de ces techniques serait de disposer d'une technologie unique pour l'exploration de tous les embryons quelle que soit la pathologie à diagnostiquer. De plus, cette stratégie permettrait de ne pas transférer d'embryons porteurs d'anomalies chromosomiques ayant des chances très faibles de se développer.

Il nous semble essentiel que la loi maintienne la limitation du DPI à la pathologie dont l'embryon est à risque. Elle pourrait autoriser la réalisation de recherches sur ce sujet afin d'estimer le possible bénéfice du dépistage d'aneuploïdies sur les embryons, bénéfice qui n'est pas certain.

3.4. Dépistage et procréation médicalement assistée

Si la nouvelle loi précisait le cadre du dépistage préconceptionnel, il serait important d'ajouter un chapitre concernant les gamètes et les donneurs/receveurs de gamètes. Sur ce point encore, les avis sont très divergents.

3.5. Dépistage et adoption

Nous avons vu émerger les premières demandes de diagnostic présymptomatique dans le but de placer les enfants dans des familles ayant donné leur accord pour l'accueil d'un enfant handicapé lorsque l'enfant sain est porteur d'anomalie(s) génétique(s). Il serait important que la loi rappelle l'interdiction de ce type de prescription.

4. Agréments et formation

Les praticiens de génétique moléculaire constitutionnelle post-natale doivent exercer dans une structure autorisée par l'ARS et être eux-mêmes agréés par l'Agence de la Biomédecine. Un agrément identique existe pour les praticiens de cytogénétique constitutionnelle post-natale. En revanche, aucun agrément n'est requis pour la génétique ou la cytogénétique somatique. Les agréments pour le diagnostic anténatal ont été supprimés lors de la dernière révision des lois de bioéthique.

L'interprétation d'un test génétique nécessite une expertise spécifique de chaque groupe de gènes et de maladies, et comprend la confrontation aux données cliniques du patient. L'agrément par l'Agence de la Biomédecine garantit que le praticien est formé et compétent, qu'il exerce dans une structure adaptée, qu'il maintient ses compétences et a une activité régulière en génétique moléculaire et/ou en cytogénétique.

La suppression des agréments permettrait à tout biologiste médical de réaliser et de valider des analyses de génétique ou de cytogénétique anténatales et postnatales ce qui ne garantirait plus l'expertise nécessaire à ces activités. **Nous demandons par conséquent le maintien de l'agrément postnatal, et la réintroduction de l'agrément prénatal.**

L'utilisation du NGS en génétique somatique conduit de fait à l'établissement des caractéristiques génétiques constitutionnelles des personnes. **Nous demandons par conséquent la création d'un agrément pour la génétique somatique pour les technologies de séquençage de haut débit.**

Par ailleurs, **nous préconisons de ne plus distinguer les agréments de génétique moléculaire et de cytogénétique, mais que l'agrément soit commun**, en raison du rapprochement des deux sous-disciplines qui ont des approches et activités communes et convergentes sur les plans technique et médical.

Avec l'augmentation de l'activité, notamment liée aux analyses pangénomique (séquençage d'exome ou de génome complet) **nous préconisons que les personnes de formation scientifique aient la possibilité d'obtenir l'agrément**, en prenant soin de ne pas mettre en péril le recrutement des titulaires des DES de génétique médicale et DES de biologie médicale.

L'évolution des pratiques à l'heure de la médecine génomique rend indispensable l'augmentation du niveau de connaissance en génomique et en éthique médicale de l'ensemble des professionnels de santé : cela doit passer par des **actions spécifiques de formation initiale et continue** au cours des études et des carrières médicales et paramédicales.

En raison du niveau élevé de connaissances et d'expertise nécessaire, **il est proposé que seul un généticien soit habilité à prescrire des analyses pan-génomiques** (exome, génome complet).

5. Equité d'accès au diagnostic

L'ensemble de l'activité de génétique moléculaire constitutionnelle est hors nomenclature (actes non inscrits à la NABM, Nomenclature des Actes de Biologie Médicale). Cette activité est par conséquent totalement dépendante de financements MERRI (mission d'intérêt général d'enseignement, de recherche, de rôle de référence et d'innovation).

La MERRI G03 finance l'ensemble des actes de biologie hors nomenclature. Son montant est de l'ordre de 350 millions d'euros annuels, or les chiffres remontés par des établissements en 2017 s'élevaient à environ 750 millions d'euros. Ceci place donc toute notre activité de diagnostic dans une situation de fragilité extrême. Par ailleurs l'Instruction N° DGOS/PF4/DSS/1A/2018/46 du 23 février 2018 stipule que la MERRI G03 ne sera plus attribuée aux laboratoires réalisant les analyses, mais aux prescripteurs. A charge pour les laboratoires de facturer les prescripteurs et de recouvrer les montants dus.

Cette facturation inter-établissements comporte deux risques: 1) le blocage par certains établissements de demandes de diagnostic envoyées à un établissement tiers, avec perte de chance de réalisation du diagnostic pour le patient; 2) l'incitation par les directions d'établissement à réaliser en interne le plus possible d'actes. Ceci ira à l'encontre de l'organisation actuelle reposant sur des réseaux de laboratoires experts, garantissant ainsi un diagnostic de qualité. Il en résultera une perte globale d'expertise sur les diagnostics réalisés, entraînant ici encore une perte de chance pour les patients.

Cette décision politique d'ordre financier a par conséquent un impact éthique car elle altère l'égalité des chances pour les patients.

Nous proposons par conséquent:

- **que l'activité de génétique biologique constitutionnelle sorte du champ de la MERRI G03 et bénéficie d'un financement spécifique et sanctuarisé;**
- **que les financements dédiés à ces activités reviennent directement aux laboratoires réalisant les analyses.**