

Séquençage de l'exome ou du génome et données additionnelles

Quels enjeux pour la génétique médicale ?

Jeanne Amiel¹, Delphine Héron², Bertrand Isidor³

Le séquençage à haut débit pangénomique permet la détection des variations codantes (pour le séquençage de l'exome) et/ou non codantes (pour le séquençage du génome) dans l'ensemble du génome. Il s'agit d'un outil extrêmement performant pour le diagnostic des maladies génétiques monogéniques, qui a révolutionné le diagnostic des maladies génétiques rares. Si les outils techniques sont maîtrisés, les enjeux de leur utilisation restent, actuellement, d'une part dans l'interprétation des très nombreux variants révélés et, d'autre part dans l'utilisation des données produites. En effet, chaque analyse génère des dizaines de milliers de variants pour chaque individu, parmi lesquels certaines sont responsables de maladies, mais dont l'immense majorité ne le sont pas, mais reflètent la variabilité inter-individuelle de l'espèce humaine.

L'objectif de la prescription médicale du séquençage d'exome ou de génome est d'identifier la maladie du patient (c'est-à-dire de pouvoir donner un diagnostic primaire). Cependant, les données recueillies, et donc disponibles, peuvent également permettre d'identifier des anomalies moléculaires sans lien avec l'indication initiale pour laquelle le patient a consulté, appelées données additionnelles. Celles-ci sont classées en données « incidentes », qui sont de découverte fortuite, et en données secondaires, recherchées systématiquement sur une liste de gènes dits « actionnables », c'est-à-dire des gènes pour lesquels la présence d'un variant particulier expose le patient à un risque de maladie, de révélation plus ou moins tardive et qui serait accessible à une prévention primaire ou secondaire. La Société américaine de génétique médicale (*American College of Medical*



Genetics and Genomics, ACMG) a publié, dès 2013, une première liste de 59 gènes considérés

comme actionnables, qu'elle recommande d'analyser systématiquement. En 2024, cette liste comporte 83 gènes [1]. En Europe et en France, les recommandations des sociétés savantes (*European Society of Human Genetics*) [2] et d'autres instances (comme l'Agence de la biomédecine) [3] ne recommandent pas cette recherche systématique des données secondaires. La question de la recherche active de données secondaires pour une liste de gènes dits « actionnables » reste en effet un sujet très débattu au sein de la communauté médicale. Nous ne le traiterons pas dans le cadre de cette revue.

Concernant les données incidentes, il serait techniquement possible d'utiliser des filtres d'analyse afin de circonscrire leur identification. Cependant, le plus souvent, le premier filtre d'interprétation utilisé répertorie tous les variants déjà recensés comme pathogènes ou probablement pathogènes dans les gènes connus pour être responsables d'une (ou plusieurs) maladie monogénique en pathologie humaine, indépendamment de l'indication initiale. Certains, voire la plupart des variants signalés, généreront ainsi des données incidentes, dont la fréquence moyenne est évaluée à 3 par génome analysé [4].

¹Service de Médecine génomique des maladies rares, hôpital Necker-Enfants Malades, Paris

²UF de génétique clinique, APHP Sorbonne Université, hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris

³Service de génétique médicale, unité de génétique clinique, CHU de Nantes - Hôtel Dieu, Nantes

bertrand.isidor@chu-nantes.fr

Vignette (© Servier Medical Art).



À l'heure actuelle en France, lors de la prescription médicale d'un séquençage du génome, dans le cadre du plan France Médecine Génomique, les patients et leurs apparentés sont informés que seuls les variants pathogènes en lien avec l'indication initiale leur seront transmis.

La révision des lois de bioéthique, qui a été établie en août 2021, remet cette attitude en cause puisque la loi (Art 16-10 du code civil) indique « la possibilité que l'examen révèle incidemment des caractéristiques génétiques sans relation avec son indication initiale ou avec son objectif initial, mais dont la connaissance permettrait à la personne ou aux membres de sa famille de bénéficier de mesures de prévention, y compris de conseil en génétique, ou de soins ».

Cette évolution législative soulève de multiples questions. Nous les considérerons ici dans une perspective de devoir rendre des données incidentes « dont la connaissance permettrait à la personne ou aux membres de sa famille de bénéficier de mesures de prévention, y compris de conseil en génétique, ou de soins », c'est-à-dire des maladies pour lesquelles il existe potentiellement un traitement ou une prévention (pour les gènes actionnables), et/ou des maladies considérées comme graves et incurables, dans la perspective d'un conseil génétique.

Quelle information (préalable à l'examen) fournir ?

Pour tout examen génétique, la loi stipule que le patient (ou ses parents ou son représentant légal lorsqu'il s'agit d'un mineur ou d'une personne majeure mais incapable) doit signer un consentement dit « éclairé », attestant qu'il a compris les enjeux de l'examen et qu'il y consent. Les explications préalables données au patient par les professionnels de santé pour un séquençage d'exome ou de génome sont déjà complexes : information sur la méthode d'analyse, ses objectifs, son rendement, son impact sur la prise en charge, le conseil génétique au patient et et aux apparentés, information sur la conservation des données recueillies, leur réanalyse, ou, le cas échéant, sur la recherche médicale sur ces données. En cas de rendu de données additionnelles, les explications aux patients seront encore complexifiées. Elles devront en effet aborder : 1) le champ des maladies et des prédispositions (actionnables ou non) pour la personne et pour ses apparentés ; 2) celui des variants pathogènes autosomiques ou liés à l'X pouvant être pertinents pour le conseil génétique ; et 3) la question de l'interprétation des variants, incluant la notion de variants de signification incertaine (VSI), voire celle plus récente de gènes de signification inconnue (GSI). Compte-tenu de la multitude de gènes potentiellement impliqués, de la diversité des maladies possibles (cardiaques, cancéreuses, neurologiques, vulnérabilité pharmacogénétique, etc.) et de leurs modes de transmission (dominant avec risque direct, récessif avec risque pour la descendance, lié à l'X), de la complexité et de la diversité des situations qui seront potentiellement générées par la découverte d'une donnée additionnelle, il paraît très difficile, voire impossible, de garantir une information claire, loyale, appropriée et compréhensible qui plus est dans le temps imparti à une seule consultation médicale. De plus, la plupart des analyses pan-génomiques qui sont prescrites nécessitent le prélèvement de plusieurs membres de la famille (souvent

trio parents/enfant, parfois autres apparentés du cas-index¹), afin d'augmenter la puissance de l'interprétation des données, et ces questions sur d'éventuelles données additionnelles se poseront pour chacune de ces personnes.

La personne à laquelle l'analyse est proposée aura le choix de consentir ou non à la restitution des informations obtenues après séquençage. Mais, comment ce choix va-t-il pouvoir s'exercer sans une représentation concrète de la maladie par le patient, et, parfois même par le prescripteur ? La tendance ne sera-t-elle pas d'accepter la proposition du médecin dans le cadre d'une relation de confiance ? Comment refuser une connaissance supplémentaire, *a fortiori* pour des parents déjà inquiets de la santé de leur enfant, de surcroît, lorsque celle-ci est proposée par le médecin ? De quel temps supplémentaire le médecin prescripteur (et/ou le conseiller en génétique) va-t-il disposer sachant que les demandes de diagnostic primaire sont déjà difficiles à satisfaire ? Les études préalables françaises dans le cadre de la recherche (études Find et DéfiDiag DS [5]) montrent une différence d'acceptation/refus des patients (parents le cas échéant) significative entre services hospitaliers, conséquence probable de l'éclairage apporté sur le bénéfice de la démarche par les prescripteurs. L'information se fera-t-elle en fonction des connaissances en génétique du patient, de son niveau d'études, de son degré supposé de compréhension, ou de ce que le médecin pense être bon pour lui ?

Comment gérer les difficultés d'interprétation ?

Comme pour tout examen pan-génomique, la question de l'interprétation des variants incidents sera cruciale. Le biologiste responsable de l'analyse du diagnostic primaire risque d'être en difficulté puisque la plupart des nombreux gènes à étudier seront en dehors de son domaine d'expertise. Les bases de données, outils clés pour l'interprétation des variants, sont souvent incomplètes, parfois conflictuelles (interprétation différente en fonction de la base utilisée), voire erronées pour certains variants. Outre le temps passé sur des gènes sans rapport avec l'indication initiale, des avis auprès de laboratoires experts seront nécessaires. La ré-orientation des personnes vers une consultation spécialisée avec la nécessité d'un nouveau prélèvement nécessite de mettre en place un parcours de soin clairement identifié, avec des moyens dédiés.

¹ Le « cas index » est la personne qui présente la plus forte probabilité d'être porteuse d'une altération génétique constitutionnelle, au sein d'une famille chez laquelle une prédisposition génétique est suspectée.



Par ailleurs, le risque d'erreurs d'interprétation de variants est majoré dans le contexte des données incidentes, en raison de l'absence de signes cliniques en rapport avec ces variations chez le patient ou des apparentés. En effet, l'interprétation des variations identifiées dépend largement de la confrontation aux données cliniques du patient. De plus, l'interprétation de certains variants peut évoluer au fil des années avec l'état des connaissances génomiques. Dans notre expérience, des variations ont pu être rendues pathogènes dans certaines maladies, avec la nécessité de conseil génétique et de test pré-symptomatique dans les familles, alors que celles-ci se sont avérées bénignes quelques années plus tard, remettant en cause tout un processus médical et familial [6]. L'inverse est aussi vrai.

Quelles sont les données incidentes pertinentes à rendre ? Quelle (in)certitude ?

Si on considère l'intérêt de l'individu, les données incidentes pertinentes correspondraient aux gènes considérés comme « actionnables », c'est-à-dire des gènes pour lesquels la présence d'un variant pathogène expose le patient à un risque de maladie, de révélation plus ou moins tardive, accessible à une prévention primaire ou secondaire. Cette prévention concerne en premier lieu la santé de l'individu testé, mais peut également être étendue à ses apparentés, voire conduire à un conseil génétique d'un couple à risque d'avoir un enfant atteint, avec d'éventuelles conséquences en terme de diagnostic prénatal ou pré-implantatoire. Le caractère actionnable de certains gènes est discutable du fait du défaut de pénétrance (probabilité d'être atteint par la maladie quand on est porteur du génotype à risque) ou de la variabilité d'expression. Ainsi certaines personnes risquent d'être inquiétées pour un risque très difficile à déterminer et possiblement très faible, voire nul, de développer et/ou de transmettre une maladie génétique... L'information sur certaines données incidentes risque donc de créer une nouvelle catégorie de « patients en devenir », dont certains ne développeront aucun des signes prédits et attendus. Dans un autre registre, la question de l'information sur l'identification de variants n'ayant pas de conséquence directe pour l'individu mais seulement pour sa descendance ou celle de ses apparentés (maladies autosomiques récessives ou liées à l'X) va se poser au regard du paragraphe de la nouvelle loi de bioéthique qui stipule « *toute variation dont la connaissance permettrait à la personne ou aux membres de sa famille de bénéficier de mesures de prévention, y compris de conseil en génétique* ». Ce décret imposerait alors d'informer de toute *variation pathogène* identifiée lors de l'analyse du génome quelles que soient les conditions de sa prescription (anténatal ou postnatal, adulte ou mineur) et élargit très significativement la liste de gènes potentiellement concernés, bien au-delà de la notion initiale de gènes actionnables pour la santé d'une personne adulte. Prenons l'exemple de l'identification chez un mineur d'une anomalie dans un gène de maladie neurodégénérative grave pour laquelle il n'y a à l'heure actuelle aucun traitement médical. Il ne s'agit donc pas d'un gène actionnable pour le sujet lui-même mais à considérer pour le conseil génétique de ses apparentés. Il en est de même pour le conseil géné-

tique concernant des maladies transmises sur un mode lié à l'X ou autosomique récessif (qui conduit ensuite en cascade à la question du test génétique chez les conjoints et les apparentés). Entre temps, le projet de vie de la personne concernée, mineure ou majeure, et de sa famille, aura été totalement bouleversé. En effet, le champ des maladies héréditaires a comme particularité qu'il n'y a pas de choix/décision personnelle sans risque d'impliquer et de retentir sur ses apparentés.

Comment et quand restituer les résultats des données incidentes ?

En aval, la question des modalités et de la temporalité de la restitution de ces données se pose. En effet, l'attente principale des patients (ou des parents) est celle du diagnostic primaire. Faut-il annoncer des données incidentes en même temps que le diagnostic primaire (ou l'absence de diagnostic primaire), déjà souvent très difficile à entendre, surtout lorsqu'il s'agit d'un enfant, avec tout son cortège de représentations lié au caractère irréversible de la génétique et, le plus souvent, l'absence de traitement ? Faut-il dissocier les annonces, au risque d'un ascenseur émotionnel difficile à gérer ? Comment multiplier les consultations si le choix de dissocier les annonces est pris dans les contraintes actuelles et bien connues du système de soin ? La situation semble encore plus complexe en période prénatale, où le temps est suspendu. Est-ce opportun de discuter de données secondaires et/ou incidentes ? Qui peut anticiper leurs conséquences sur le devenir de la grossesse ? Est-il envisageable de dissocier l'annonce du diagnostic primaire devant un signe d'appel échographique (ou l'absence de diagnostic) de celui des données incidentes ?

Enfin, l'identification d'un variant considéré comme probablement pathogène (classe 4) ou pathogène (classe 5) va nécessiter de recourir à un réseau de prise en charge en aval avec des soignants compétents disposés à informer et à prendre en charge des personnes non malades. Ce réseau n'existe pas, et cette prise en charge est actuellement très mal codifiée.

Quelle cohérence avec l'encadrement légal des tests pré-symptomatiques ?

Actuellement, la loi encadre de façon stricte le diagnostic pré-symptomatique, qui correspond à la demande d'une personne à risque de développer une maladie génétique familiale à connaître son statut avant l'apparition de signes cliniques. Ce test n'est réalisable que par des équipes pluridisciplinaires ayant développé

un protocole déclaré à l'Agence de la biomédecine. Cet encadrement avait été anticipé par les professionnels et les associations de patients concernés afin d'accompagner la démarche individuelle, d'aider à la prise de décision, de limiter les conséquences psychologiques d'une annonce défavorable et de respecter le droit de ne pas savoir, en particulier pour les maladies graves et incurables. L'expérience des équipes qui pratiquent le diagnostic pré-symptomatique confirme l'importance de cet encadrement [7].

Rappelons que pour des maladies neurogénétiques graves à révélation tardive, comme la maladie de Huntington ou les ataxies cérébelleuses autosomiques dominantes, seules 25 % des personnes à risque choisissent de réaliser un test présymptomatique. Le rendu de telles données incidentes équivaudra à un diagnostic pré-symptomatique fortuit, non préparé, et, de plus, sans que la maladie soit préalablement connue dans la famille. Cette attitude échapperait alors à l'encadrement légal existant (Arrêté du 27 mai 2013²). Le risque de ne pas respecter les principes éthiques de non-malfaisance et de respect de l'autonomie de la personne est ici majeur, en balance avec un bénéfice théorique envers les apparentés (possibilité de conseil génétique). De plus, certaines situations, comme la restitution chez des mineurs de variations pour lesquelles il n'existe pas de bénéfice médical, se trouveront même en contradiction avec l'encadrement légal existant.

Et la population générale ?

De façon générale, ce changement législatif, qui, *de facto*, sous-entend un intérêt à dépister toute variation motivant un conseil génétique, donc toute variation pathogène, ne va concerner, pour le moment, qu'une petite partie de la population générale, celle des patients suspects d'une maladie génétique monogénique et/ou leurs apparentés. S'il existe un intérêt médical réel (ce qui reste à démontrer puisqu'aucune étude épidémiologique le prouvant n'est disponible à ce sujet [8]), ce dépistage « opportuniste » devrait s'étendre à la population générale avec des moyens dédiés et un parcours clarifié. Les services hospitaliers de génétique médicale, déjà surchargés, n'ont actuellement pas les moyens d'assurer cette activité qui pénaliserait par ailleurs les patients en attente de diagnostic primaire.

Conclusion

Finalement, informer de données incidentes issues d'un séquençage d'exome ou de génome pose de nombreuses questions médicales, éthiques, juridiques et psychosociales non résolues. Son coût reste également à évaluer en cette période budgétaire particulièrement contrainte et avec des effectifs paramédicaux et médicaux restreints. Prendre soin ne signifie pas tout dire, ni « tout savoir » alors que nos connaissances du génome humain ne sont que parcellaires et mouvantes, et que la santé d'un individu ne dépend pas seulement de son génome. ♦

Exome, genome and incidental findings

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Miller DT, Lee K, Abul-Husn NS, et al. ACMG SF v3.1 list for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing: A policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med* 2022 ; 24 : 1407-14.
2. de Wert G, Dondorp W, Clarke A, et al. Opportunistic genomic screening. Recommendations of the European Society of Human Genetics. *Eur J Hum Genet* 2021 ; 29 : 365-77.
3. Agence de la biomédecine. Projet de recommandations de bonnes pratiques professionnelles en matière de gestion des résultats d'un examen de séquençage pangénomique sans relation directe avec l'indication initiale dans le cadre du soin. 2020. https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/20200107_rbp_donnees_additionnelles_dv.pdf
4. Cogné B, Jury J, Blanc P, et al. Données incidentes : résultats de l'analyse de 30 génomes. Communication affichée ; Assises de génétique humaine, Paris, janvier 2024.
5. Binquet C, Lejeune C, Favier L, et al. Genome Sequencing for Genetics Diagnosis of Patients With Intellectual Disability: The DEFIDIAG Study. *Front Genet* 2022 ; 12 : 766964.
6. Manrai AK, Funke BH, Rehm HL, et al. Genetic Misdiagnoses and the Potential for Health Disparities. *N Engl J Med* 2016 ; 375 : 655-65.
7. Lahlou-Laforêt K, Consoli SM, Jeunemaitre X, et al. Presymptomatic genetic testing in minors at risk of paraganglioma and pheochromocytoma: our experience of oncogenetic multidisciplinary consultation. *Horm Metab Res* 2012 ; 44 : 354-8.
8. Jansson BO, Arnadottir GA, Katrinardottir H, et al. Actionable Genotypes and Their Association with Life Span in Iceland. *N Engl J Med* 2023 ; 389 : 1741-52.

TIRÉS À PART

B. Isidor



Abonnez-vous à médecine/sciences

Bulletin d'abonnement page 386 dans ce numéro de m/s

² Arrêté définissant les règles de bonnes pratiques applicables à l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales. <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000027513617>.