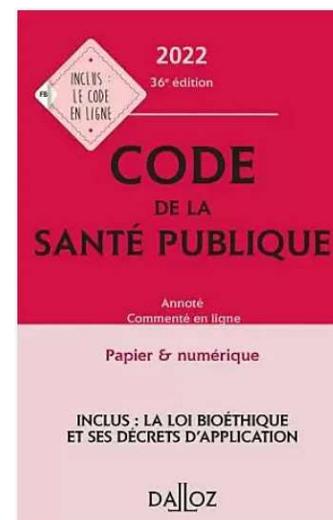
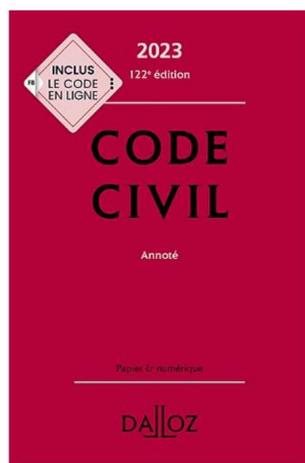


# Loi de Bioéthique (révision 2021), du nouveau à propos des examens génétiques ...

JOURNAL OFFICIEL DE LA RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

LOI n° 2021-1017 du 2 août 2021  
relative à la bioéthique (1)



# Définition et utilité des examens génétiques en biologie humaine...

## ✓ Analyse des caractéristiques génétiques

→ propres à une personne = caractéristiques **constitutionnelles**

(CSP: « caractéristiques génétiques héritées ou acquises à un stade précoce du développement prénatal »)

→ propres à une tumeur = caractéristiques **somatiques**

## ✓ Inclus examens chromosomiques et examens de génétique moléculaire (ADN)

→ Caryotype standard et moléculaire

→ Tests ADN et empreintes génétiques (identification de la personne)

## ✓ Utilité à des fins médicales (CSP)

→ Diagnostic d'une maladie génétique

→ Diagnostic de facteurs de prédisposition d'une maladie polyfactorielle (ex: cancer)

→ Adapter la prise en charge médicale (médecine personnalisée génomique)



## ✓ Utilité à des fins de recherche biomédicale

## ✓ Utilité à des fins d'identification de la personne (procédure judiciaire)

## ✓ Usage à des fins dites « récréatives » (interdit en France)

« Tout démarchage à caractère publicitaire portant sur l'examen des caractéristiques génétiques constitutionnelles d'une personne est interdit. » Loi 2021-1017



# Evolution de la nature et de la portée des examens génétiques...

- ✓ **La nature de l'examen génétique dépend de l'indication et de la méthode analytique**
  - => Examen ciblé sur une partie limitée du génome ou étendu à l'ensemble des gènes
    - Examens chromosomiques (analyses de cytogénétique)
      - Ciblés sur un ou plusieurs locus (FISH)
      - Etendus à l'ensemble des chromosomes (caryotype)
    - Examens moléculaires (analyses ADN)
      - Ciblés à une ou plusieurs mutations (Sanger, ...) ou sur un ou plusieurs gènes (panel NGS)
      - Etendus à l'exome ou au génome complet (NGS, ACPA/CGH array)
  
- ✓ **Depuis 10 ans l'accès au séquençage de nouvelle génération (NGS) a permis aux LBM d'offrir aux prescripteurs des examens génétiques de plus en plus étendus et à un moindre coût**
  - => succès croissant des examens non ciblés dans des indications de plus en plus nombreuses
    - Avantages:
      - Procédures techniques et algorithmes simplifiés
      - Rendements diagnostiques élevés (moins d'errance...)
    - Inconvénients
      - Complexité de la lecture (« interprétation ») des données (=> délais, corrélations incertaines,...)
      - Découverte de résultats sans lien avec l'indication mais d'intérêt médical (« données incidentes »)

# Evolution de la nature et de la portée des examens génétiques...

## ✓ La nature de l'examen génétique dépend de l'indication et de la méthode analytique

=> Examen ciblé sur une partie limitée du génome ou étendu à l'ensemble des gènes

### ➤ Examens chromosomiques (analyses de cytogénétique)

→ Ciblés sur un ou plusieurs locus (FISH)

→ Etendus à l'ensemble des chromosomes (caryotype)

### ➤ Examens moléculaires (analyses ADN)

→ Ciblés à une ou plusieurs mutations (Sanger, ...) ou sur un ou plusieurs gènes (panel NGS)

→ Etendus à l'exome ou au génome complet (NGS, ACPA/CGH array)

## ✓ Depuis 10 ans l'accès au séquençage de nouvelle génération (NGS) a permis aux LBM d'offrir aux prescripteurs des examens génétiques de plus en plus étendus et à un moindre coût

=> succès croissant des examens non ciblés dans des indications de plus en plus nombreuses

### ➤ Avantages:

→ Procédures te

→ Rendements o

### ➤ Inconvénients

→ Complexité de

→ Découverte de

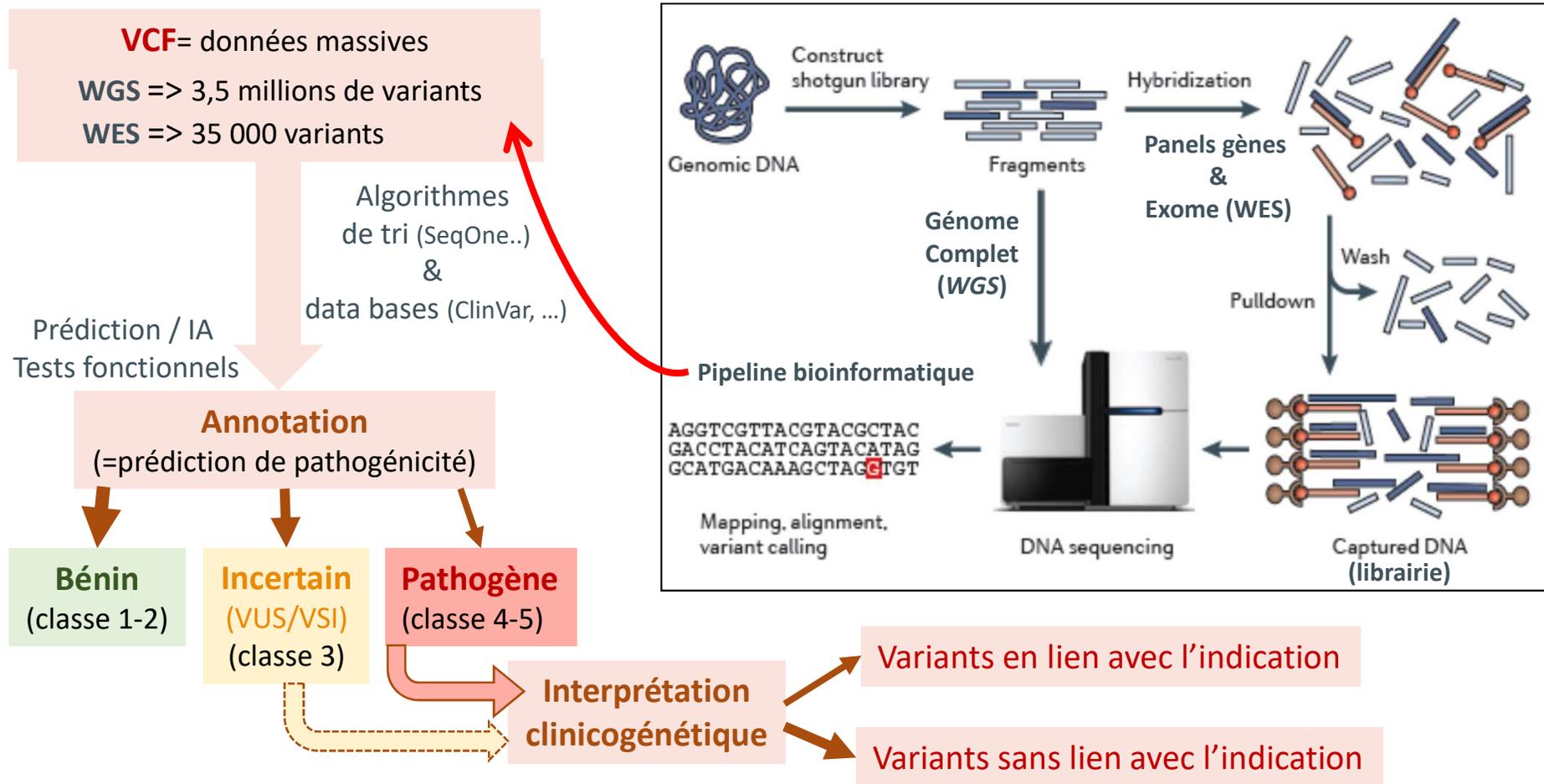
**Comment le biologiste et le prescripteur  
doivent-ils gérer la découverte de résultats  
génétiques hors indication?**

Ex: découverte d'une mutation F508del lors d'un  
séquençage d'exome pour déficience intellectuelle

ations incertaines,...)

données incidentes »)

# Comment sont générés les résultats issus d'une analyse par NGS...?



**NB: Les variants sans lien avec l'indication sont appelés improprement « données incidentes »** (⇔ *incidental data*) **alors qu'il s'agit en fait de résultats additionnels** (*additional findings*).

## Rappel (historique) du cadre juridique sur les tests génétiques...

- ✓ **1994: 1<sup>ers</sup> textes inclus dans la loi relative au don et à l'utilisation des éléments et produits du corps humain, à l'assistance médicale à la procréation et au diagnostic prénatal**

Art.22: « L'étude des caractéristiques génétiques d'une personne »...

- Doit avoir une finalité médicale ou de recherche scientifique
- Nécessite préalablement un consentement libre et éclairé par écrit de la personne  
=> **Création de l'article 16-10 du Code Civil (CC, 1994)**
- Nécessité d'une autorisation pour les LBM et d'un agrément pour les biologistes  
=> **Création de l'article L1131 du Code de Santé Publique (CSP, 2000)**



- ✓ **2004 et 2011 révisions de la LBE => « L'examen des caractéristiques génétiques... »**

- Ne peut être utilisé à des fins discriminatoires  
(« Nul ne peut faire l'objet de discriminations en raison de ses caractéristiques génétiques » 2002: Art. 16-13 CC)
- Requiert une consultation dédiée pour la prescription et la remise des résultats génétiques  
(CSP: dérogation à la loi sur la biologie médicale: seul le prescripteur reçoit les résultats)
- Fait l'objet de dispositions particulières pour les personnes mineures ou asymptomatiques (CSP)
- Fait l'objet d'un dispositif d'information de la parentèle (CSP)

- ✓ **2018: début du projet de 3ème révision des LBE**

# Pourquoi « revoir la copie »...?

## ✓ Car c'est une obligation légale..

- 2004: le parlement doit procéder à un ré-examen (loi 2011-814 art. 47: « délai maximum de 7 ans »)
- 2011: le ré-examen doit être précédé d'un débat public  
= Etats Généraux de la Bioéthique (loi 2011-814 art. 46: « au moins une fois tous les 5 ans »)

## ✓ Pour une gouvernance adaptée au rythme des avancées des sciences et des techniques

Ex: séquençage du génome individuel

## ✓ Pour favoriser la recherche au service de la santé («élargir l'accès » aux nouvelles technologies)

Ex: recherche en génomique pour la médecine personnalisée

## ✓ Pour améliorer/renforcer la qualité et la sécurité des procédures

Ex: les dispositifs médicaux (certification ...), applications de directives européennes, ...

## ✓ Pour protéger/sécuriser les droits civiques (éviter d'éventuelles dérives...)

Ex: utilisation des données génétiques

## ✓ Droits et devoirs dans le respect dans principes éthiques fondamentaux

# Pourquoi « revoir la copie »...?

## ✓ Car c'est une obligation légale..

- 2004: le parlement doit procéder à un ré-examen (loi 2011-814 art. 47: « délai maximum de 7 ans »)
- 2011: le ré-examen doit être précédé d'un débat public  
= Etats Généraux de la Bioéthique (loi 2011-814 art. 46: « au moins une fois tous les 5 ans »)

## ✓ Pour une gouvernance adaptée au rythme des avancées des sciences et des techniques

Ex: séquençage du génome individuel

## ✓ Pour favoriser la recherche au service de la santé («élargir l'accès » aux nouvelles technologies)

Ex: recherche en génomique pour la médecine personnalisée

## ✓ Pour améliorer/s

Ex: les dispositi

➤ Dignité de l'être humain

péennes, ...

## ✓ Pour protéger/s

Ex: utilisation

➤ Préservation de l'autonomie

## ✓ Droits et devoirs

➤ Respect de l'intégrité du corps humain

ux

➤ Equité

# Loi de bioéthique 2021 (3<sup>ème</sup> révision)

3 août 2021

JOURNAL OFFICIEL DE LA RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Texte 1 sur 146

## LOI n° 2021-1017 du 2 août 2021 relative à la bioéthique (1)

NOR : SSAX1917211L

L'Assemblée nationale et le Sénat ont délibéré,

L'Assemblée nationale a adopté,

Vu la décision du Conseil constitutionnel n° 2021-821 DC du 29 juillet 2021 ;

Le Président de la République promulgue la loi dont la teneur suit :

La présente loi sera exécutée comme loi de l'Etat.

Fait au Fort de Brégançon, le 2 août 2021.

EMMANUEL MACRON

**7 parties (Titres I à VII) réunissant 43 articles dont 7 relatifs aux caractéristique génétiques**

### TITRE I<sup>er</sup>

ÉLARGIR L'ACCÈS AUX TECHNOLOGIES DISPONIBLES SANS S'AFFRANCHIR  
DE NOS PRINCIPES ÉTHIQUES

**= articles 1 à 7 concernant la procréation (AMP, dons de gamètes, ...)**

*NB: aucune considération sur la génétique y compris pour les données non identifiantes..*

# Loi de bioéthique 2021

## TITRE II

PROMOUVOIR LA SOLIDARITÉ DANS LE RESPECT DE L'AUTONOMIE DE CHACUN

= articles 8 à 15 concernant le don d'organe (8-13) et la génétique (14-15)

## CHAPITRE IV

PERMETTRE LA SOLIDARITÉ DANS LE CADRE DE LA TRANSMISSION D'UNE INFORMATION GÉNÉTIQUE

= articles 14 & 15 concernant les caractéristiques génétiques d'une personne décédée et l'information génétique à la parentèle

### Article 14

**NOUVEAU**

« Art. L. 1130-4 (CSP). – I. – Par dérogation à l'article 16-10 du code civil, lorsque la personne est hors d'état d'exprimer sa volonté ou lorsqu'elle est décédée, l'examen peut être entrepris à des fins médicales dans l'intérêt des membres de sa famille potentiellement concernés dès lors qu'un médecin suspecte une anomalie génétique pouvant être responsable d'une affection grave justifiant de mesures de prévention, y compris de conseil génétique, ou de soins. [...] »

« Le médecin s'assure que la personne ne s'y est pas opposée antérieurement... »

« Si l'anomalie génétique [...] est confirmée, le médecin invite les personnes [= > les apparentés souhaitant avoir l'information] à se rendre à une consultation chez un médecin qualifié en génétique, sans dévoiler à ces personnes l'anomalie génétique en cause ni les risques qui lui sont associés. »

=> possibilité de résultats additionnels selon la nature de l'examen ?

# Loi de bioéthique 2021

= l'article 15 précise et renforce le dispositif réglementaire relatif à l'information génétique à la parentèle, information qui peut concerner des résultats additionnels

Art. L. 1131-1. – I. – Préalablement à la réalisation d'un examen des caractéristiques génétiques d'une personne, le médecin prescripteur informe celle-ci des risques qu'un silence ferait courir aux membres de sa famille potentiellement concernés si **une anomalie génétique pouvant être responsable d'une affection grave** justifiant de mesures de prévention, **y compris de conseil génétique**, ou de soins était diagnostiquée.

[...]...sauf si la **personne a exprimé par écrit sa volonté d'être tenue dans l'ignorance du diagnostic**, l'information médicale communiquée est résumée dans **un document rédigé de manière loyale, claire et appropriée**, qui est signé et remis à cette personne par le médecin. [...]. **La personne est tenue d'informer les membres de sa famille potentiellement concernés...**

**NOUVEAU**

= l'article 15 inclus aussi des dispositions vis-à-vis des donneurs de gamètes et des personnes issues d'un don:

« Art. L. 1131-1-1. – I. – Lorsqu'est diagnostiquée chez un **tiers donneur**, [...] » ou « chez **une personne issue d'un don de gamètes ou d'un accueil d'embryon**, **une anomalie génétique pouvant être responsable d'une affection grave** justifiant de mesures de prévention, **y compris de conseil génétique**, ou de soins, le médecin prescripteur saisit le responsable du centre d'assistance médicale à la procréation afin qu'il procède à l'information, ... »

# Loi de bioéthique 2021

## TITRE III

### APPUYER LA DIFFUSION DES PROGRÈS SCIENTIFIQUES ET TECHNOLOGIQUES DANS LE RESPECT DES PRINCIPES ÉTHIQUES

= articles 16 à 19 concernant le diagnostic génétique, l'IA, l'imagerie cérébrale

**article 16** (que le prescripteur de l'examen génétique doit surtout connaître...)

1/ « L'examen des caractéristiques génétiques **constitutionnelles** d'une personne ne peut être entrepris qu'à des fins médicales ou de recherche scientifique. [...] »

2/ « Le consentement [...] prévu est recueilli **après** que la personne a été dûment informée :

- « de la nature de l'examen » et « de l'indication de l'examen », »

- [...] **de 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 ;**

- **de la possibilité de refuser la révélation des résultats** de l'examen de caractéristiques génétiques sans relation avec l'indication initiale ou l'objectif initial de l'examen **ainsi que des risques qu'un refus ferait courir aux membres de sa famille potentiellement concernés**, dans le cas où une anomalie génétique pouvant être responsable d'une **affection grave justifiant de mesures de prévention, y compris de conseil génétique, ou de soins** serait diagnostiquée. »

3/ « Le consentement mentionne l'indication ou l'objectif... »

« **Le consentement est révocable** en tout ou partie, sans forme et **à tout moment.** »

**NOUVEAU**

# Loi de bioéthique 2021

## TITRE IV

SOUTENIR UNE RECHERCHE LIBRE ET RESPONSABLE AU SERVICE DE LA SANTÉ HUMAINE

= chapitre I (art. 20 à 22) concernant la recherche sur les embryons et les cellules souches

## CHAPITRE II

FAVORISER UNE RECHERCHE RESPONSABLE EN LIEN AVEC LA MÉDECINE GÉNOMIQUE



### article 24

1/ « Art. L. 1130-5. – I. – [...] l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne à **des fins de recherche scientifique peut être réalisé** à partir d'éléments du corps de cette personne prélevés à d'autres fins lorsque cette personne, dûment informée du programme de recherche, [...], **n'a pas exprimé son opposition.** »

2/ « En cas de découverte de caractéristiques génétiques **pouvant être responsables d'une affection justifiant des mesures de prévention ou de soins** au bénéfice de la personne ou de membres de sa famille potentiellement concernés, la personne en est informée, sauf si elle s'y est préalablement opposée. »

[...] ... le médecin détenteur de l'identité de la personne, contacté par le responsable du programme de recherche, porte alors à la connaissance de la personne, [...], l'existence d'une information médicale la concernant et **l'invite à se rendre à une consultation chez un médecin qualifié en génétique** [...], sans lui faire part ni des caractéristiques génétiques en cause ni des risques qui lui sont associés. La personne peut sans forme et à tout moment s'opposer à être informée de telles découvertes.

**=> des anomalies peuvent être révélées incidemment ...**

# Loi de bioéthique 2021

## TITRE V

### POURSUIVRE L'AMÉLIORATION DE LA QUALITÉ ET DE LA SÉCURITÉ DES PRATIQUES DU DOMAINE BIOÉTHIQUE

#### CHAPITRE I<sup>er</sup>

##### RENFORCER LA QUALITÉ ET LA SÉCURITÉ DES PRATIQUES

= **Articles 25 à 31 concernant DPN, DNN, IVG et préservation des gamètes**

#### article 25

« La femme enceinte est également informée que certains examens de biologie [...] peuvent révéler des caractéristiques génétiques fœtales sans relation certaine avec l'indication initiale de l'examen et que, dans ce cas, des investigations supplémentaires, notamment des examens des caractéristiques génétiques de chaque parent, peuvent être réalisées [...]. **Si les résultats le justifient, il [le prescripteur] les adresse à un médecin qualifié en génétique**, le cas échéant membre d'une équipe pluridisciplinaire. » ;

**NOUVEAU**

**=> des anomalies génétiques peuvent être révélées incidemment ...**

Par arrêté pris sur proposition de l'Agence de la biomédecine et après avis de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, les recommandations de bonnes pratiques relatives aux modalités prescription, **de réalisation** et de communication des résultats des examens de biologie médicale mentionnés aux II et VII dudit article L. 2131-1 ;

# Loi de bioéthique 2021

## article 27, relatif au dépistage néonatal

« Lorsque le dépistage néonatal recourt à un examen des caractéristiques génétiques, les dispositions du chapitre Ier du titre III du livre Ier [...] sont adaptées par décret en Conseil d'Etat. Ce décret adapte notamment les modalités d'information de la parentèle [...] pour les rendre applicables uniquement lorsqu'est diagnostiquée une anomalie génétique pouvant être responsable de l'une des maladies fixées par l'arrêté [...]

## article 34, relatif notamment à la génétique somatique

« Art. L. 1130-2. – L'examen des caractéristiques génétiques somatiques consiste à rechercher et à analyser les caractéristiques génétiques dont le caractère hérité ou transmissible est en première intention inconnu. Lorsque les résultats des examens des caractéristiques génétiques somatiques sont susceptibles de révéler des « caractéristiques génétiques constitutionnelles » ou rendent nécessaire la réalisation d'examens « de génétique constitutionnelle », **la personne est invitée à se rendre à une consultation chez un médecin qualifié en génétique [...]. La personne est informée de la possibilité d'une telle orientation avant la réalisation d'un examen destiné à analyser ses caractéristiques génétiques somatiques et susceptible de révéler des caractéristiques génétiques constitutionnelles.** » ;

**NOUVEAU**

**=> des anomalies génétiques constitutionnelles peuvent être révélées incidemment ...**

## Loi de bioéthique 2021 et génétique en résumé...

***Encadrer l'accès aux technologies issues du progrès scientifique dans le respect des principes éthiques (solidarité, équité, autonomie, ...)***

L'accès aux données massives du génome individuel a notamment pour conséquence la découverte potentielle d'anomalies génétiques pouvant être responsables chez l'individu et/ou sa parentèle d'affections graves justifiant de mesures de prévention, y compris de conseil génétique, ou de soins.

***Dans ce contexte, la loi prévoit des dispositions élargies à toutes les situations dans lesquelles cet accès est permis (indications médicales et recherche)***

- **génétique constitutionnelle de tout individu (y compris décédé)**
- **génétique somatique (tumeurs)**
- **Recherche scientifique**

***La loi a aussi rappelé des droits et devoirs spécifiques***

- **Droit de savoir et droit de ne pas savoir**
- **Devoir d'informer de façon claire et loyale dans le respect de l'autonomie de la personne**

## Loi de bioéthique 2021 et modalités d'application...

*Pour les nouveaux droits et devoirs énoncés, la loi se « suffit à elle-même » pour être appliquée...*

- **Les informations préalables que doit délivrer le prescripteur**
- **La possibilité, sous certaines conditions (personne décédée, recherche scientifique,...), de réaliser un examen génétique sans consentement éclairé (« qui n'a pas refusé, consent ... »)**

**Concernant la possibilité de résultats additionnels de l'examen génétique (« donnée incidente »), elle s'applique à toute « anomalie génétique pouvant être responsable d'une affection grave justifiant de mesures de prévention, y compris de conseil génétique, ou de soins »**

*Cependant, la plupart des nouveaux dispositifs s'appliqueront selon des modalités qui seront précisées par des décrets ou des arrêtés. C'est le cas notamment pour les conditions de restitution par le biologiste puis par le prescripteur des résultats additionnels*

*(L'agence de biomédecine doit faire des propositions pour une révision de l'arrêté sur les bonnes pratiques relatives aux examens génétiques)*

# Loi de bioéthique 2021

## Conséquences médico-légales pour le prescripteur....

- ⇒ **Connaitre les conditions médico-légales requises** relatives notamment à la prescription d'un test génétique aux **mineurs** et aux prescriptions dans le cadre du **diagnostic prénatal** ou dans le cadre du **diagnostic prédictif** (→ **appartenir à une équipe pluridisciplinaire incluant notamment un médecin qualifié en génétique**);
- ⇒ **Recueillir par écrit**, préalablement à la réalisation de l'examen, le **consentement éclairé** du patient. L'information doit porter sur:
  - 1/ **La nature de l'examen** (étude des « *caractéristiques génétiques constitutionnelles* »...)
    - dans la mesure du possible **préciser si examen ciblé (liste de gènes) ou pangénomique**
  - 2/ **L'indication**
    - préciser si **indication « à des fins médicales » ou « de recherche scientifique »**
  - 3/ **L'éventualité de résultats « hors indication »** « d'intérêt médical (« données incidentes ») et, selon les résultats, la possibilité d'être orienté vers un généticien ;
  - 4/ **Le devoir d'information à la parentèle** si découverte d'une anomalie génétique
    - **préciser que l'anomalie en question peut être sans lien avec l'indication**
  - 5/ **Le droit de l'intéressé à ne pas être informé du résultat** du test qu'il soit normal ou anormal ou si une anomalie sans lien avec l'indication est révélée;
  - 6/ **Le caractère révocable** du consentement (« *en tout ou partie, sans forme et à tout moment* »)
- ⇒ Veiller à **adresser le prélèvement à un LBM autorisé accompagné d'une attestation**
- ⇒ **Remettre le résultat du test au patient** au cours d'une consultation dédiée. Si résultat « hors indication » que le patient veut connaître, ne pas lui remettre le résultat mais **adresser le patient à un confrère qualifié en génétique** qui s'en chargera

# Loi de bioéthique 2021

## Conséquences médico-légales pour le prescripteur....

- ⇒ **Connaitre les conditions médico-légales requises** relatives notamment à la prescription d'un test génétique aux **mineurs** et aux prescriptions dans le cadre du **diagnostic prénatal** ou dans le cadre du **diagnostic prédictif** (→ **appartenir à une équipe pluridisciplinaire incluant notamment un médecin qualifié en génétique**);
- ⇒ **Recueillir par écrit**, préalablement à la réalisation de l'examen, le **consentement éclairé** du patient. L'information doit porter sur:
  - 1/ **La nature de l'examen** (étude des « *caractéristiques génétiques constitutionnelles* »...)
    - dans la mesure du possible **préciser si examen ciblé (liste de gènes) ou pangénomique**
  - 2/ **L'indication**
    - préciser si **indication « à des fins médicales » ou « de recherche scientifique »**
  - 3/ **L'éventualité de résultats « hors indication »** » d'intérêt médical (« données incidentes ») et, selon les résultats, la possibilité d'être orienté vers un généticien ;
  - 4/ **Le devoir d'information à la parentèle** si découverte d'une anomalie génétique

Le formulaire de consentement devrait mentionner toutes les informations requises sans en omettre aucune et le consentement ne devrait porter que sur la réalisation de l'examen selon les conditions remises à l'intéressé par le prescripteur.

- ⇒ Veiller à **adresser le prélèvement à un LBM autorisé accompagné d'une attestation**
- ⇒ **Remettre le résultat du test au patient** au cours d'une consultation dédiée. Si résultat « hors indication » que le patient veut connaître, ne pas lui remettre le résultat mais **adresser le patient à un confrère qualifié en génétique** qui s'en chargera

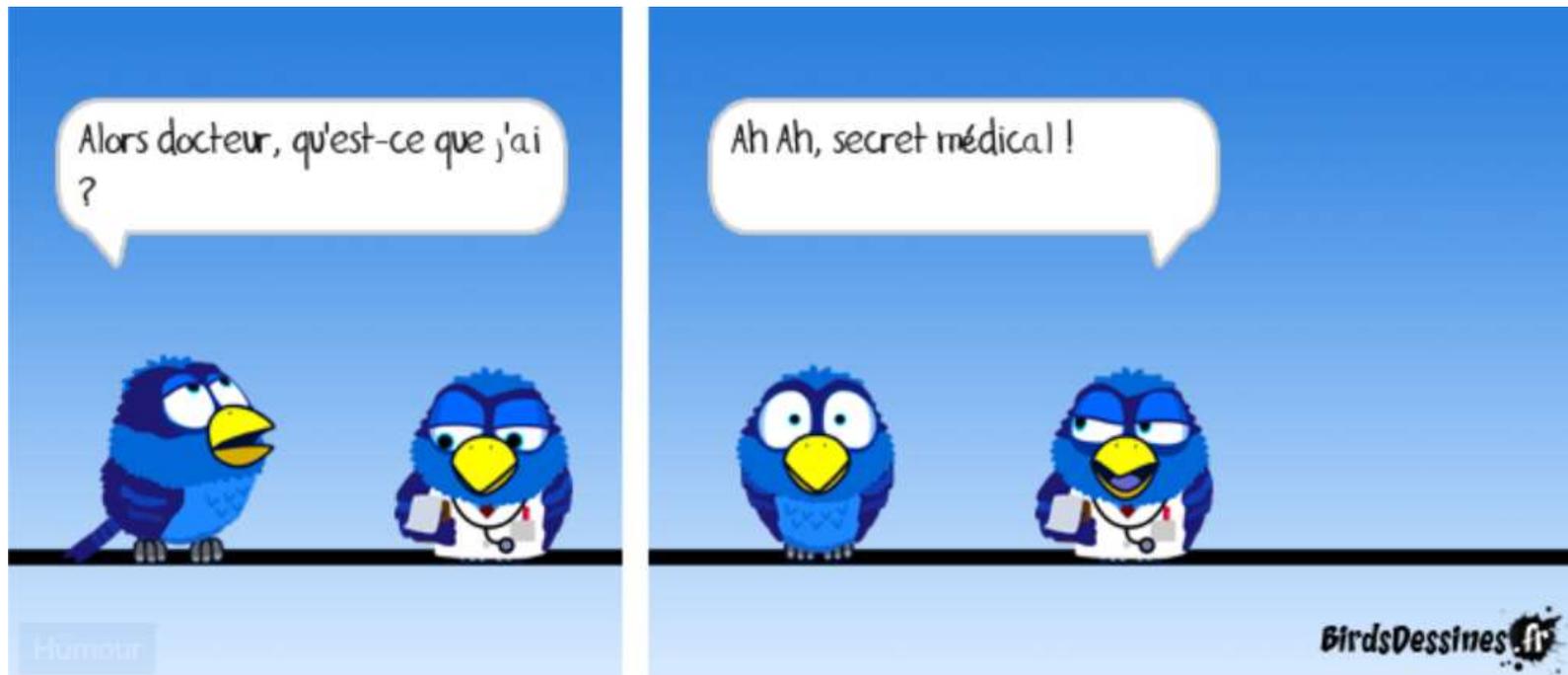
## Loi de bioéthique 2021

Les résultats additionnels: réellement accessibles ou « ignorés » ...?

**Le biologiste et/ou le prescripteur ont-ils la possibilité de « ne pas restituer » au patient de « résultats additionnels »\* si l'examen réalisé peut en révéler...?**

*\* = portant sur des anomalies pouvant être responsables chez l'individu et/ou sa parentèle d'affections graves justifiant de mesures de prévention, y compris de conseil génétique, ou de soins*

*NB: « ne pas rendre une information » sous-entend que l'on détient cette information qui est à caractère médical et potentiellement importante pour le patient et sa parentèle...*



# Loi de bioéthique 2021

Les résultats additionnels: réellement accessibles ou « ignorés » ...?

**Le fait est que tout examen médical expose potentiellement le praticien à devoir annoncer à un patient la découverte fortuite d'une affection sans lien avec le motif de l'examen ou de la consultation...**

⇒ Pourquoi alors avoir légiféré sur les examens génétiques en rappelant cette condition inhérente à la pratique médicale ?

**L' examen des caractéristiques génétiques constitutionnelles serait-il un examen médical à part ...?**

- **Examen définitif pouvant avoir valeur de diagnostic prédictif**
- **Examen ayant une portée familiale**
- **Examen nécessitant un consentement éclairé par écrit**

**Actuellement, quasiment aucun LBM en France ne restitue les résultats additionnels issus du séquençage de l'exome ou du génome, alors même que le traitement des données massives du génome est paramétrable pour ne pas les ignorer (=> leur découverte n'a rien de « fortuit »...)**

# Loi de bioéthique 2021

## Les résultats additionnels: comment les restituer ...?

**Proposition pour une restitution dans le rapport biologique des résultats additionnels d'un examen pangénomique respectant la déontologie et les principes éthiques.**

ex: séquençage haut débit de l'exome (WES) pour trouble du neurodéveloppement

### **RESULTATS**

- Résultats relatifs à l'indication: aucune variation de séquence répertoriée comme pathogène ou probablement pathogène n'a été détectée;
- Résultats additionnels\*: une ou plusieurs variations de séquence répertoriées comme pathogènes ont été détectées.

*\*Résultats concernant des anomalies sans relation certaine avec l'indication mais pouvant être responsables chez l'individu et/ou sa parentèle d'affections graves justifiant de mesures de prévention, y compris de conseil génétique, ou de soins.*

# Loi de bioéthique 2021

## Les résultats additionnels: comment les restituer ...?

### Proposition pour une restitution des résultats d'un examen pangénomique respectant la déontologie et les principes éthiques.

ex: séquençage haut débit de l'exome (WES) pour trouble du neurodéveloppement

#### INTERPRETATION & COMMENTAIRES

➤ L'analyse des données massives issues du séquençage de l'exome du proposant n'a pas permis d'identifier d'anomalies pouvant être à l'origine d'un trouble neurodéveloppemental.

En revanche, l'examen a révélé incidemment une ou plusieurs anomalies connues pour être responsables de maladies graves *a priori* sans lien avec l'indication de l'examen mais qui peuvent justifier chez le proposant ou chez sa parentèle des mesures de prévention, y compris de conseil génétique, ou de soins. Ces résultats additionnels peuvent faire l'objet d'un compte-rendu spécifique dès lors que le proposant demande expressément à les connaître. Le cas échéant ce compte-rendu spécifique sera adressé au médecin qualifié en génétique vers lequel le proposant sera dirigé selon les modalités prévues.

## L'exemple de la mutation p.F508del

- ⇒ La variation F508del peut être considérée comme étant une caractéristique génétique constitutionnelle « **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. »** »
- ⇒ Séquençage pangénomique (exome ou génome complet) = examen qui, potentiellement, peut révéler « **des caractéristiques génétiques sans relation avec son indication initiale ou avec son objectif initial »** »

**Dans ce contexte la découverte de la F508del constitue bien un résultat additionnel**

# L'exemple de la mutation p.F508del

## mise en situation ...

Réalisation d'un séquençage haut-débit de l'exome d'un enfant atteint d'une déficience intellectuelle et de ses deux parents asymptomatiques (= examen pangénomique en trio)  
Les données massives sont filtrées avec un algorithme qui ne retient que les variants perte-de-fonction et de fréquences alléliques (FA) inférieures à 1% (=> exclue donc F508del...).

Résultats du traitement informatique: 576 gènes sélectionnés (Walker, Nature 2015), incluant 310 gènes OMIM dont *CFTR* qui porte à l'état hétérozygote la mutation non-sens p.W1282\* (*CF-causing*)

L'analyse de l'exome des parents (trio) par le même algorithme révèle le caractère *de novo* de l'un des variants qui est situé dans un gène candidat de DI (*RAI1*). Pour *CFTR*, la mutation p.W1282\* est, elle, portée par le père de l'enfant.

L'analyse est donc conclusive pour la DI, mais faut-il examiner le gène *CFTR* de la mère sachant que le père est hétérozygote pour la mucoviscidose ...?

Il s'avère que la mère est porteuse de la F508del. C'est donc une donnée secondaire.

Peut-on ne pas mentionner ces résultats sachant que le couple a un risque de 25% à la prochaine grossesse d'avoir, en plus d'un enfant atteint de DI, un autre enfant atteint de mucoviscidose...?

Merci pour votre attention !



*The surrealistic DNA strand* Rafael Falconi