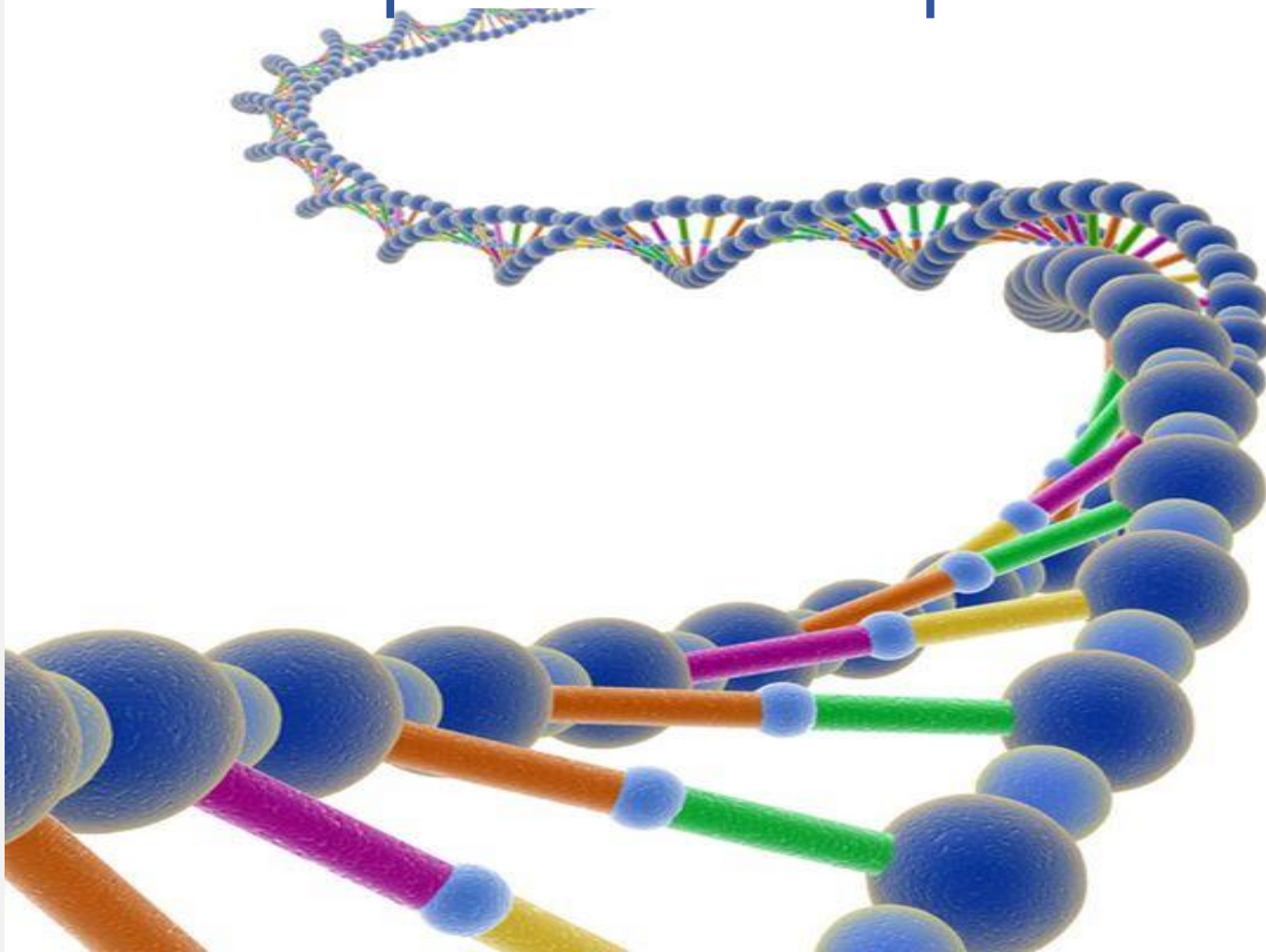


Ethique et Génomique



EPICENE / Epidemiology
of cancer and environmental
exposures



Sylviane Darquy

Génomique

ensemble d'approches expérimentales qui s'appuient sur la connaissance d'une séquence génomique

- ❖ Génomique structurale : séquençage, localisation des gènes et des zones de régulations sur les chromosomes
- ❖ Génomique fonctionnelle : étude de la fonction des gènes , leur expression, les régulations et les interactions entre les gènes (protéomique)

La post-génomique

- ✓ intégrer toutes ces données quantitatives d'expressions des gènes
- ✓ comprendre les phénomènes biologiques sous-jacents à partir de l'analyse informatique des données issues de l'analyse des génomes (1,2)

(1) Kanehisa M. and Goto,S. (2000) KEGG: Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes. *Nucleic Acids Res* 28, 27–30.

(2) Chee M, Yang R, Hubbell E et al. Accessing Genetic Information with High-Density DNA Arrays. *Science* 1996; 274(5287):610-614

Discipline porteuse de nombreux espoirs:

- meilleure compréhension de l'histoire naturelle des génomes, de leurs variations, de leur diversité et de leur évolution
- nouvelle médecine individualisée tenant compte des variations contenues dans le génome et donc adaptée à la singularité de chaque être humain (pharmacogénomique)
- gestion plus rentable des ressources disponibles pour la santé en contribuant à améliorer la prévention et l'intervention en santé publique

À la différence des autres informations de santé, l'information génétique est à la fois personnelle, prédictive, potentiellement identifiantes et à dimension familiale

Usages et enjeux médicaux de l'analyse du génome humain

1. Médecine de précision (notamment en oncologie)
 2. Médecine prédictive, diagnostic pré-implantatoire et diagnostic prénatal
 3. Approches génétiques des populations humaines
 4. Modifications du programme génétique (notamment CRISPR-CAS9) « gene-editing »
-
- Impact de la génétique et des données (personnelles, de santé ou données agrégées issues des recherches et de la prise en charge en santé) sur les champs médico-juridique et assurantiel
 - Enjeux éthiques, politiques, juridiques, économiques des connaissances produites par la génétique

I. La médecine génomique

nouveau paradigme permettant une prise en charge personnalisée du patient

- une démarche de recherche
- une vision de la médecine du futur

Conséquences importantes sur la manière de diagnostiquer, traiter et prévenir la maladie,

Transformation des pratiques et des catégories de santé et de maladie

- basée sur l'utilisation de l'information génomique des individus pour le diagnostic ou le choix thérapeutique
- dépend de la possibilité de séquencer des génomes individuels dans un temps limité et à coût modéré, et d'interpréter l'information génomique dans un contexte médical

Le coût de l'analyse d'un génome entier sera bientôt plus faible que le coût actuel de l'analyse d'un seul gène

L'analyse génomique complète (*séquençage génomique*) supplantera à court terme un certain nombre, voire la totalité, des examens génétiques ciblés

Quelques grands enjeux éthiques et sociaux soulevés par le développement de la médecine génomique

- Les conceptions de la maladie et de l'identité
- La question de la validité et de l'utilité clinique des analyses du génome
- Les enjeux liés à la maîtrise de l'information génétique par les soignant
- La communication aux patients, le consentement
- La question des coûts pour le système de santé

2. Médecine prédictive, diagnostic prénatal et pré-implantatoire

L'identification de marqueurs génétiques associés à des maladies rares ou communes permettrait

- De développer de nouveaux tests diagnostiques
- D'envisager de nouveau traitement
- D'améliorer le pronostic
- Mettre en place des programmes de prévention

La frontière entre diagnostic et dépistage remise en question

La difficulté consiste donc à faire la part entre les résultats "diagnostics", "dépistages" ou encore "de recherches".

Cette proximité ne facilite pas l'utilisation diagnostique du séquençage du génome

Comment filtrer le champ d'investigation de l'analyse pour cibler l'information pertinente dans l'intérêt du patient ?

Balance bénéfique/ risque

Diagnostic pré-symptomatique (DPS)

Test de prédisposition dans les familles à risque : cancer du sein ou de l'ovaire, polyposes coliques familiales, cancers colorectaux (1)...

- suivis réguliers : augmentation de l'espérance de vie
- diagnostic précoces et prise en charge médicale dès le développement de signes cliniques défavorables

Est-il bénéfique de connaître à l'avance son statut? Quelle est la place du médecin quand cette médecine prédictive ne débouche pas sur une thérapeutique?

Seulement 10-20% des individus à risque de contracter la maladie de Huntington effectuent des tests génétiques

Le fardeau psychologique potentiel de cette situation est la raisons de ce faible taux de participation (2,3)

(1) Eisinberg F,JP Moatti. La diffusion des tests génétiques : le cas de la cancérologie. *Medecines/Sciences* 2007. 23 : 327-332

(2) Meiser B, Dunn S. Psychological effect of genetic testing for Huntington's disease: an update of the literature. *West J Med* 2001;174:336-40.

(3) Asscher E, Koops BJ. The right not to know and preimplantation genetic diagnosis for Huntington's disease. *J Medical Ethics* 2010, 36:30-33

Le DPN/DPI : Vers la disparition de certaines maladies graves ?

En 2015, le diagnostic des maladies géniques a concerné 7% (497 dossiers) des cas de DPN ayant donné lieu à une autorisation d'IMG

Mais, le champ d'investigation du diagnostic anténatal (DPN/IMG et diagnostic préimplantatoire confondus) tend à s'élargir aux maladies génétiques à révélation tardive (comme par la maladie de Huntington) et à l'oncogénétique

En 2015, pour la première fois en France, un diagnostic préimplantatoire était autorisé pour un gène BRCA1

CCNE 2018 Avis 129 Contribution du CCNE à la révision de la loi de bioéthique :

Le diagnostic génétique préconceptionnel doit pouvoir être proposé à toutes les personnes en âge de procréer qui le souhaitent après une consultation spécialisée

Les maladies héréditaires à révélation tardive

Le cancer du sein et des ovaires : BRCA1 et BRCA2

2012 : 1 demande refusée

2015 : 3 demandes | autorisée

La maladie de Huntington

2012 : 35 demandes 31 acceptées

2015 : 27 demandes 24 acceptées

Maladie de Charcot

2012 : 5 demandes acceptées

2015 : 12 demandes et 9 acceptées

Syndrome de Lynch

2012: 1 demande refusée

Aucune demande en 2015

Ou la possibilité de transmettre un handicap ?

C'est possible aux États-Unis

Sur 186 centres 6 pratiquaient le diagnostic préimplantatoire pour transmettre un handicap (nanisme, surdité) à la demande de parents désireux que leur descendance reste dans « leur monde » (1,2)

- Près de la moitié ont déjà pratiqué un DPI pour sélectionner le sexe de l'enfant sans raison médicale
- Près d'un quart, pour faire naître un enfant compatible d'un point de vue immunologique avec un proche gravement malade

En France, la transmission d'un handicap et la sélection du sexe de l'enfant sans raison médicale ne sont pas autorisées.

(1) Baruch *et al* Genetic testing of embryos: practices and perspectives of US in vitro fertilization clinics. *Fertil Steril* 2008 89:1053-8

(2) Le Coz P. Le diagnostic préimplantatoire va-t-il améliorer l'espèce humaine ? *La pensée de midi*, 2010/1 (N30)

3. Approches génétiques des populations humaines

La génomique des populations étudie les variations et la diversité du génome à l'échelle des populations

Programmes nationaux et internationaux

- Autres déterminants de santé que la génétique : les indicateurs sociaux et économiques
- Connaissances pour l'intervention et la promotion en santé publique et communautaire

Les questions éthiques soulevées par la génomique des populations rejoignent celles de la génomique, mais elles comportent la complexité supplémentaire d'une approche axée sur les populations

- Débats autour de la caractérisation des groupes d'ascendance biogéographiques et la classification/délimitation/dénomination des populations cibles
- Quêtes des ascendances biogéographiques à travers la génomique et usages personnels, sociaux, politiques et économiques de ces savoir
- Retour de la notion de « race » en biomédecine à travers la génomique

Icelandic Health Sector Database 2003

Estonian Genom Project 2002 (Eesti Geenikeskus)

Lavtian genome Database 2002-2003

Marshfield Personalized Medicine (EU) 2002

BioBank UK 2004

Quebec CARTaGene 2009

National Children Study (NICHD, EU) 2009

Biobanque Institutionnelle de Lausanne 2013

The Personal Genome Project Canada 2018

Refus / Consentement / Acte de liberté ?

La prise en charge médicale des personnes repose sur une évolution majeure



Intégration dans les pratiques des fondements de la Bioéthique

« information / consentement » : base de la construction d'une décision avec les patients
(Co-décision)

Le consentement

Le consentement est sollicité en même temps que la collecte de données

La question clinique est à l'origine de la rencontre avec le système de soins de santé

- Vulnérabilité
- Contraintes de temps liées à la durée normale des consultations

Il est donc probable que le patient

- 1) Ne reçoit pas l'information nécessaire pour donner un consentement général valide
- 2) N'a pas le temps ou l'envie de bien réfléchir au choix

Si l'on cherche à obtenir un consentement général pour toutes les données à un moment donné, il s'agit d'un instrument assez rudimentaire qui ne permet pas aux personnes concernées de différencier leurs choix

Consentement éclairé.....

Selon plusieurs études un grand nombre de participants aux essais cliniques ne comprennent pas la terminologie complexe de la randomisation et encore moins les concepts d'essais adaptatifs (1)

Difficile

- d'anticiper avec précision les usages futurs des échantillons d'un biobanque.
- d'éclairer d'éventuels participants sur la nature et la finalité des recherches auxquelles ils entendent contribuer

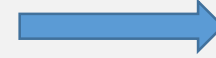
Comment recueillir leur consentement dans des conditions qui soient satisfaisantes du point de vue de l'éthique et du droit ?

Ce consentement s'appuie sur le respect de l'autonomie de la personne. Or, il paraît difficile de consentir à un projet de recherche qui n'est pas encore défini et dont on ignore le domaine

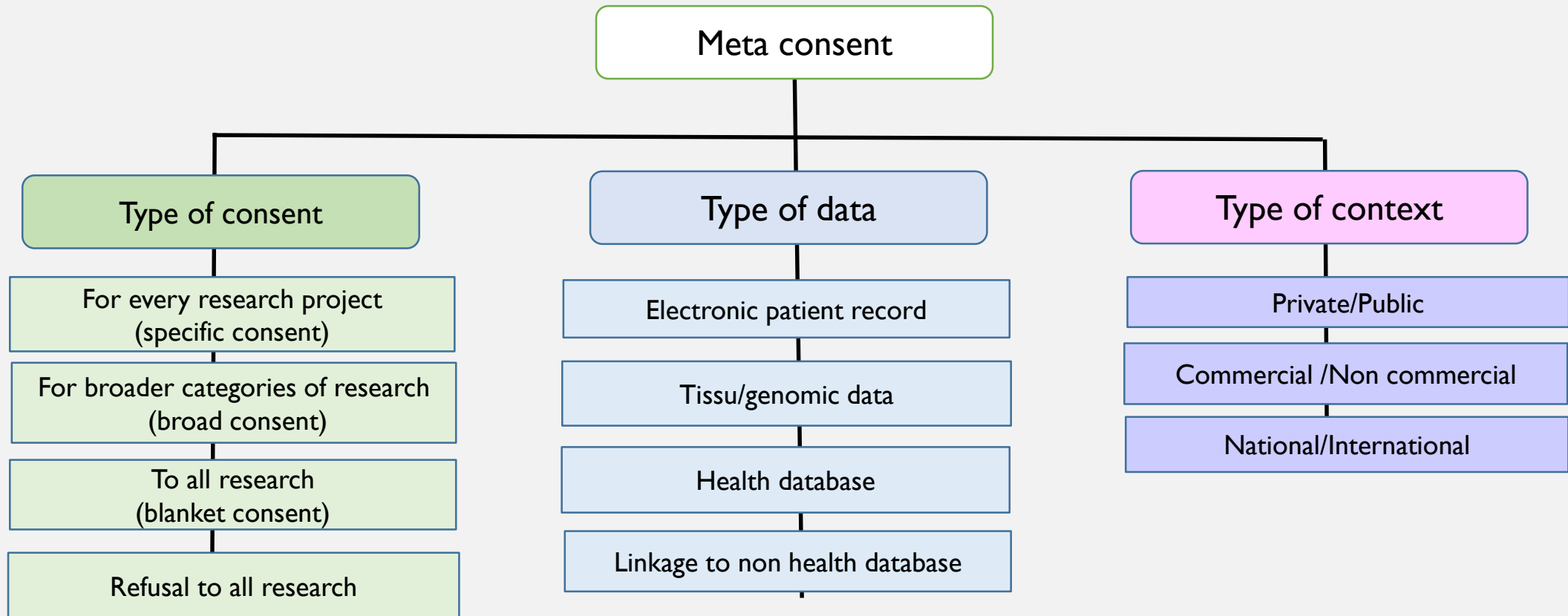
Dynamic consent (consentement dynamique)

- Consentement pour une utilisation primaire
- Re consentement pour une utilisation secondaire

Participants mieux informés



- Respect de l'autonomie
- Participants au centre de la gouvernance



Le droit de ne pas savoir

La personne peut exprimer, par écrit, sa volonté d'être tenue dans l'ignorance d'un diagnostic (Art L. 1131-1-2 CSP)

- La médecine prédictive s'adresse à des personnes non malades, mais qui peut transformer le futur en menace
- L'incertitude peut être vécue comme un espace de liberté
- Découvertes fortuites : Le consentement doit renforcer le droit de connaître ou de ne pas connaître les résultats fortuits de la recherche génomique



La médecine ne devrait pas confronter les personnes à un destin qui les enferme, peut-être « inassumable », sans s'être interrogée d'abord sur le sens de cette traque.

Identifying Personal Genomes by Surname Inference

Melissa Gymrek,^{1,2,3,4} Amy L. McGuire,⁵ David Golan,⁶ Eran Halperin,^{7,8,9} Yaniv Erlich^{1*}

Sharing sequence data sets without identifiers has become a common practice in genomics. Here, we report that personal genomes can be recovered from personal genomes by profiling short tandem repeats on the Y chromosome using information from public recreational genetic genealogy databases. We show that a combination of genetic data and metadata, such as age and state, can be used to triangulate the identity of the donor. This technique is that it entirely relies on free, publicly accessible Internet resources. The probability of identification for U.S. males. We further demonstrate the recovery of the identity of the donor with high probability the identities of multiple participants in public sequence databases.

www.sciencemag.org
SCIENCE VOL 339 18 JANUARY 2013

La confidentialité

Etude montrant qu'en comparant une séquence génétique stockée dans une base de données, avec des données disponibles sur Internet, il est possible de retrouver le patronyme du donneur

Data re-identification: societal safeguards

Russ B. Altman,¹ Wright Clayton², Isaac S. Kohane³, Bradley A. Malin^{4,*}, and Dan M. Roden⁵

¹Department of Bioengineering, University of California, San Diego, CA 94305, USA

²Center for Biomedical Ethics and Society, Vanderbilt University, Nashville, TN 37232, USA

³Department of Pediatrics, Children's Hospital Boston, Boston, MA 02115, USA

⁴Department of Biomedical Informatics, Vanderbilt University, Nashville, TN 37232, USA

⁵Department of Medicine, Vanderbilt University, Nashville, TN 37232, USA

SCIENCE 13 March 2013; 339(6123): 1032–1033.

Principe d'égalité

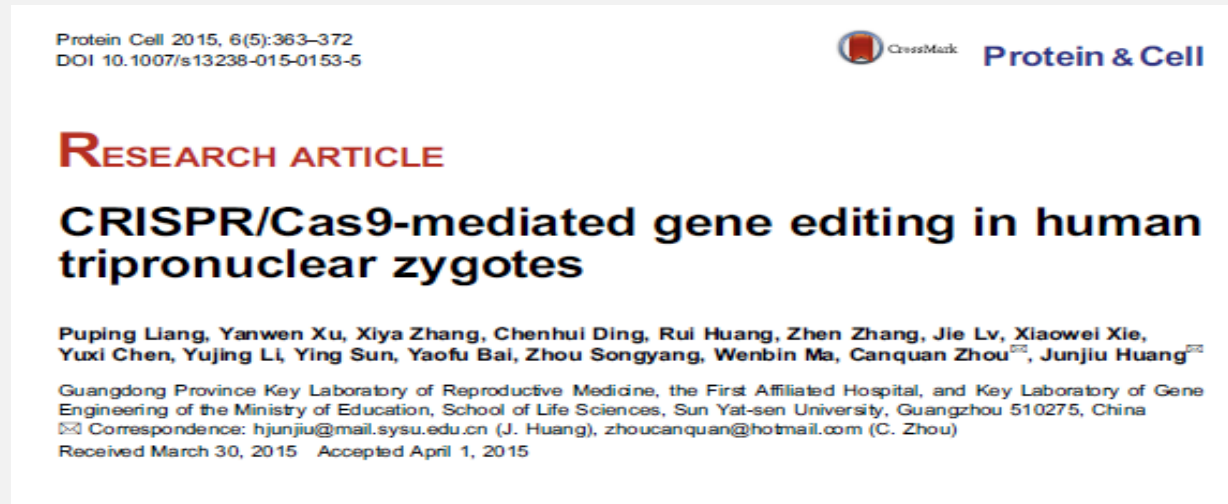
- accès à une démarche diagnostique
- inclusion dans des protocoles de recherche
- prescription des nouvelles thérapeutiques

Si les coûts devaient dépasser les ressources à disposition dans le secteur public, le risque serait grand que les progrès soient réalisés essentiellement dans le secteur privé, avec pour conséquence probable l'essor d'un marché de tests et de traitements accessibles seulement aux patients les plus aisés

Plan national de séquençage du génome entier "France Médecine Génomique 2025"

Ce Plan devrait permettre l'accès au diagnostic génétique sur tout le territoire avec un réseau 12 plateformes de séquençage à haut débit du génome couvrant l'ensemble du territoire

4. Modifications du programme génétique (notamment CRISPR-CAS9) « gene-editing »



Aux Etats-Unis, l'Alliance Américaine pour la médecine Régénérative a réagi en avril 2015 en appelant "à un moratoire volontaire mondial sur ce type de travaux" sur l'ADN humain, qualifiés de "très prématurés" et qu'il est "inacceptable de poursuivre à ce stade".

"permettrait des discussions rigoureuses et transparentes sur l'aspect légal et en matière de politiques à suivre, ainsi qu'un débat public sur la science, la sûreté et l'éthique de la modification des embryons humains"

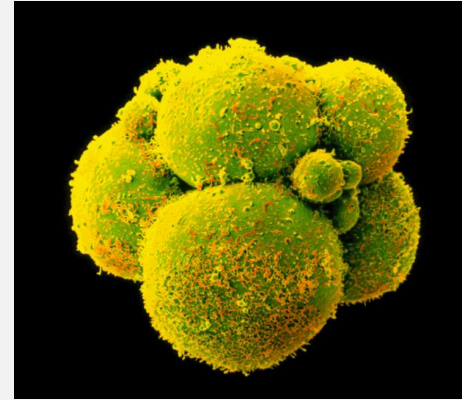
Mais,

Article | Published: 02 August 2017

Correction of a pathogenic gene mutation in human embryos

Hong Ma, Nuria Marti-Gutierrez [...] Shoukhrat Mitalipov [✉](#)

Nature **548**, 413–419 (24 August 2017) | [Download Citation](#) ↓



NATURE | NEWS

Doubts raised about CRISPR gene-editing study in human embryos

Alternative explanations challenge whether technique actually fixed a genetic mutation as claimed.

Ewen Callaway

31 August 2017



2016: la Suède et la Human Fertilisation and Embryology Authority (Royaume Uni) autorisent les expériences sur des embryons humains

Impératif moral

1. Guérir les maladies génétiques
2. Faire face à des maladies complexes
3. Retarder ou arrêter le vieillissement
4. Arrêter la loterie génétique
5. Rendre les traitements des maladies moins coûteux

Julian Savulescu, Uehiro Chair in Practical Ethics ,
University of Oxford, Royaume Uni (1)

Catastrophe sociale

Or ce sont des changements permanents et probablement irréversibles dont nous ne mesurons pas les conséquences. Si nous produisons des bébés génétiquement modifiés, nous sommes susceptibles de nous retrouver dans un monde où ces bébés seront perçus comme étant biologiquement supérieurs. Il y aura les nantis génétiques et les démunis, ce serait une catastrophe sociale ».

Marcy Darnovsky, directrice du Centre Génétique et Société,
Californie, Etats -Unis

En France, la loi de bioéthique de 2011 a introduit un nouveau régime juridique concernant les études sur l'embryon : elles peuvent être autorisées à titre exceptionnel, pour développer les soins au bénéfice de l'embryon ou pour améliorer les techniques d'assistance médicale à la procréation. Ces études ne doivent pas porter atteinte à l'embryon

CCNE 2018 Avis 129 Contribution du CCNE à la révision de la loi de bioéthique : Cadre plus libéral : considère justifiée l'autorisation de la recherche sur les embryons surnuméraires y compris avec des modifications génétiques, à condition de non transfert de l'embryon.

Juillet 2018 : Nuffield Council on Bioethics – NCB

Genome editing and human reproduction: social and ethical issues

The report concluded that editing the DNA of a human embryo, sperm, or egg to influence the characteristics of a future person could be morally permissible in some circumstances, but that a number of measures would need to be put in place first to ensure that genome editing proceeds in ways that are ethically acceptable.

<http://nuffieldbioethics.org/project/genome-editing-human-reproduction>

L'édition génétique et la lutte contre les maladies infectieuses



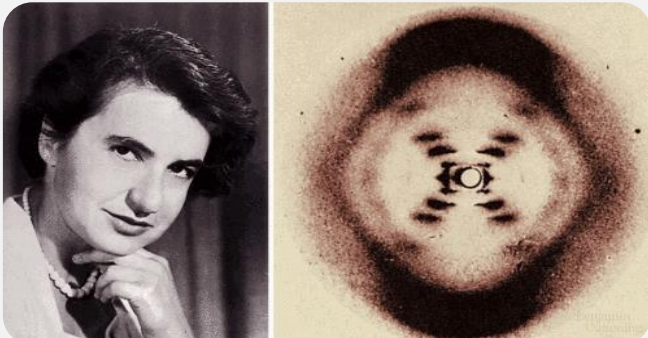
Les méthodes CRISPR ont été utilisées pour rendre les moustiques résistants aux infections palustres et couplées à une "réaction en chaîne" pour conduire cette modification génétique dans la population.

Ce processus est appelé " entraînement génétique " (**Gene drive**) :

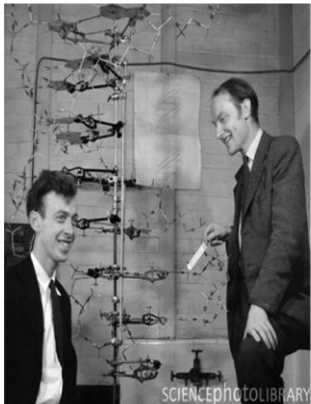
Au fur et à mesure des accouplement la proportion d'organismes ayant le génotype augmente jusqu'à ce qu'on puisse la trouver dans l'ensemble de la population.

1943-1953
ADN support de
l'information génétique

Rosalind Franklin



Watson and Crick figured out the structure of the DNA molecule.



1977 Techniques modernes de séquençage de l'ADN

1981 Séquençage du génome mitochondrial humain

1982 Premières banques de données de séquences
(GenBank, EMBL)

1990 Début du projet génome humain (cartographie)

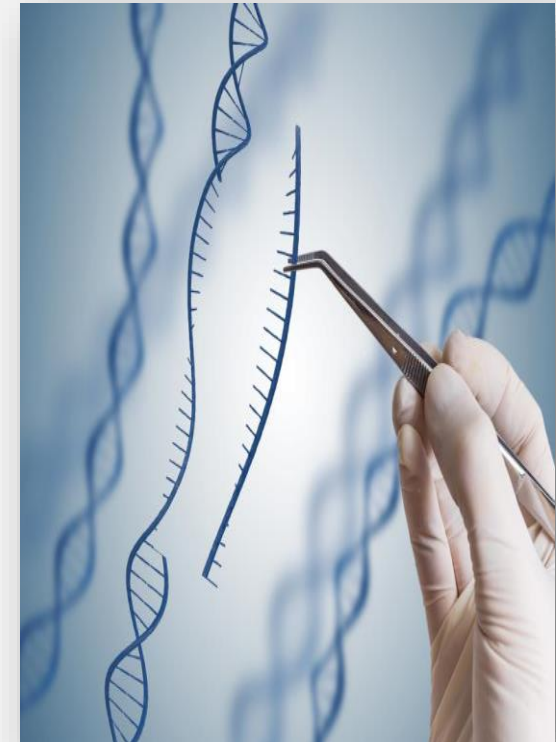
1999 Chromosome 22 humain

2001 Première ébauche du génome humain

2003 Séquençage du génome humain

2007 Première séquence complète du génome d'un
individu

2012
CRISPR/Cas
9



In the future, our DNA could be different by design

