

Les données additionnelles issues du séquençage pangénomique : une mise en tension entre le droit de savoir du patient et le devoir de ne pas lui nuire

REVUE MÉDECINE ET PHILOSOPHIE

F. Houdayer^{1,2}, G. Bertolone³, A. Chassagne^{4,5}, A. Pélissier^{4,5}, C. Peyron^{4,5}, E. Gautier⁴, A. Baurand³, C. Jacquot-Sawka³, C. Philippe^{7,8}, C. Binquet^{4,9}, C. Lejeune⁹, D. Geneviève¹⁰, C. Thauvin-Robinet^{4,7,8,11}, L. Faivre^{3,4,7}

¹ CLAD Sud-Est, Hôpital Femme Mère Enfant, Hospices Civils de Lyon, Bron, France ² Université de Paris, PCPP, F-92100 Boulogne-Billancourt, France. ³ Centre de Génétique et Centre de Référence Maladies Rares « Anomalies du Développement de l'Interrégion Est » et filière AnDDI-Rares, Hôpital d'Enfants, CHU Dijon Bourgogne, France ⁴ FHU TRANSLAD, CHU Dijon Bourgogne et Université de Bourgogne-Franche Comté, France et GIMI (Genomic and Immunotherapy Medical Institute), Centre Georges François Leclerc, Dijon, France ⁵ Inserm, CIC1431, CHU de Besançon et Université de Bourgogne-Franche Comté, Besançon, France ⁶ EES-LEDI, Université de Bourgogne, France ⁷ UMR UB-Inserm 1231 GAD « Génétique des Anomalies du Développement », Dijon, France ⁸ Unité Fonctionnelle d'Innovation diagnostiques dans les maladies rares, CHU Dijon Bourgogne, France ⁹ INSERM, CIC1432, module épidémiologie clinique, Dijon, France ; Centre Hospitalier Universitaire Dijon-Bourgogne, Centre d'investigation clinique, module épidémiologie clinique/essais cliniques, Dijon, France ¹⁰ Société Française de Médecine Prédictive et Personnalisée (SFMP), CHU Montpellier, Montpellier, France ¹¹ Centre de Référence Maladies Rares « Déficiences Intellectuelles de Causes Rares, » Hôpital d'Enfants, CHU Dijon Bourgogne, France

RÉSUMÉ

Avec le développement du séquençage de nouvelle génération, des informations définies comme additionnelles peuvent être disponibles. Ces informations, non en lien avec les symptômes qui ont justifié la prescription du test pangénomique, peuvent présenter un intérêt potentiel pour les patients et leurs familles, mais également être source d'inquiétude supplémentaire. Ces données additionnelles doivent être différenciées en données incidentes lorsqu'elles sont découvertes fortuitement, et en données secondaires lorsqu'elles sont recherchées activement et volontairement. Certaines sociétés savantes étrangères recommandent de proposer au patient l'analyse systématique d'une liste préétablie de gènes sans relation directe avec l'indication initiale pour lesquels il existerait un intérêt pour le patient en termes de prévention ou de traitement (gènes dit « actionnables »), le patient restant libre, dans le cadre de son consentement éclairé, d'accepter ou pas cette analyse. D'autres sociétés savantes ne recommandent pas cette analyse de manière systématique et à tout âge, en l'absence d'arguments clairs sur le rapport bénéfice-risque de la transmission aux patients de tels résultats. En France, la divulgation de tels résultats suscite de nombreux débats, qui ont entre autre retardé le déploiement des technologies pangénomiques pour préférer la mise en place d'analyses de panels de gènes ciblés, évitant l'accès à des résultats sans lien avec la pathologie. À un moment où la France lance le Plan France Médecine Génomique 2025 (PFMG2025) visant à déployer la médecine génomique en France, il est important d'analyser les éléments qui amènent certains pays ou personnes à considérer l'accès aux données additionnelles comme un progrès pour certains, et un frein pour d'autres, potentiellement en lien avec des juridictions différentes. A partir des données de la littérature, de la présentation des études de recherche déployées en France et de certaines recommandations, nous dégageons les problématiques soulevées par les données additionnelles, afin de poursuivre les réflexions pluridisciplinaires sur le sujet en incluant notamment le point de vue des patients.

l'évolution extrêmement rapide des connaissances.

Introduction

La prescription d'un examen génétique à visée médicale n'est actuellement autorisée en France qu'en réponse à une question clinique spécifique (voir encadré 1). Deux situations principales existent : (1) l'analyse des caractéristiques génétiques constitutionnelles d'un individu, le plus souvent dans un contexte de maladies rares ou de prédisposition génétique au cancer, pour répondre à des questions de la recherche d'un diagnostic, de conseil génétique, et/ou d'orientation de la prise en charge ; (2) l'analyse génétique d'une tumeur cancéreuse, pour orienter la prise en charge thérapeutique.

Depuis quelques années, le séquençage haut débit (SHD) constitue une technologie innovante permettant d'analyser la quasi-totalité de l'ADN du génome d'un individu (ou de ses régions codantes, appelées exome (ES), soit 1,5 % de l'ensemble du génome). Largement utilisé dans la recherche, l'ES s'est avéré le moteur d'avancées significatives dans la compréhension des bases moléculaires des maladies génétiques, qui sont restées pendant de nombreuses années résistantes aux approches classiques. Dans le diagnostic des maladies génétiques hétérogènes, l'ES atteint un rendement diagnostique supérieur à 35 %, ce qui en fait de loin le test de diagnostic individuel le plus puissant actuellement pour de telles situations (Clarck et coll., 2018). Des études de preuves de concept suggèrent que le séquençage du génome entier (GS) pourrait mener à un rendement diagnostique à 60 % chez les individus atteints d'anomalies du développement (AD) avec déficience intellectuelle (Gilissen et coll., 2014). Malgré son intérêt considérable pour le soin, le déploiement de l'ES et du GS dans les Centres Hospitaliers français est restée lente, jusqu'à l'annonce récente du Plan France Médecine Génomique 2025 (PFMG 2025), en partie en lien avec la question des données additionnelles.

Dans le domaine de la génétique, la découverte d'un résultat sans relation directe avec l'indication de l'examen génétique est une situation connue de longue date, comme dans d'autres domaines de la médecine, la radiologie par exemple. Mais l'augmentation du pouvoir de résolution des nouvelles technologies telles que le séquençage haut débit pangénomique expose à la découverte, beaucoup plus fréquente, de variations génomiques sans relation directe avec la question clinique posée initialement.

Les nouvelles technologies de séquençage ont ainsi ouvert largement le débat sur le bien-fondé d'une recherche délibérée d'informations génétiques désormais accessibles et sans lien avec le motif initial de consultation. Les interrogations portent à la fois sur le périmètre des informations génétiques qui pourraient être ainsi divulguées, et sur la légitimité de ceux qui, collectivement ou individuellement, pourraient fixer ce périmètre. En France, la diffusion de ces techniques a été impactée par les questionnements éthiques qui se posent au cours des dernières années, malgré un bénéfice diagnostique largement démontré dans plusieurs pays. Ainsi, afin de ne pas être confronté au risque de découvertes sans lien avec la pathologie initiale, la France a largement opté pour l'utilisation de panels de gènes ciblés, limitant le nombre de gènes étudiés. Mais, dans certaines indications, ils s'avèrent rapidement obsolètes compte tenu de

Encadré 1 : La médecine génomique

L'Institut National Human Genome Research définit la médecine génomique comme une discipline médicale émergente qui consiste à utiliser l'information génomique d'un individu dans le cadre de ses soins cliniques, par exemple, pour la prise de décision diagnostique ou thérapeutique. Compte tenu de son potentiel à révolutionner la pratique de la médecine, la médecine génomique reçoit une attention internationale particulière et une couverture médiatique importante. La médecine génomique repose sur la capacité à séquencer les génomes individuels à coût raisonnable et dans un délai adapté, et d'interpréter l'information génomique qui en découle dans un contexte médical. Ceci représente encore un défi médical et scientifique important, en lien avec la complexité de ces tests dans un contexte de diagnostic, avec le défi de traduire les données génomiques massives en informations compréhensibles dans la pratique clinique, et aux nombreuses implications éthiques, juridiques, économiques et sociétales de la médecine génomique. Des collaborations avec des spécialistes de diverses disciplines cliniques (cliniciens de différentes spécialités médicales, biologistes, bioinformaticiens, scientifiques, conseillers en génétique), du domaine des sciences humaines et sociales (éthiciens, psychologues, sociologues, économistes de la santé, juristes) et des patients sont sans aucun doute les conditions clés de la pratique future de la médecine génomique. L'intégration de la médecine génomique dans la pratique clinique, en plus d'améliorer considérablement le diagnostic des patients atteints de maladies rares, aura un impact socio-économique majeur dans la prochaine décennie.

La question des données additionnelles devient une question d'actualité majeure avec la mise en place des plateformes de séquençage à très haut débit du PFMG2025. Le 22 juin 2016 le Premier ministre annonçait en effet le lancement du Plan France Médecine Génomique 2025 à hauteur de 670 millions d'euros. « La médecine génomique est une révolution dans le domaine du soin et de la prévention. Elle est au cœur de l'innovation en matière de diagnostic, de pronostic, de traitements et d'administration du médicament ». Ce plan a été élaboré par AVIESAN pour répondre aux différents enjeux que pose la médecine génomique : « *un enjeu de santé publique* en permettant à un nombre substantiel de patients de bénéficier grâce au séquençage de leur génome d'une prise en charge diagnostique, pronostique et thérapeutique personnalisée ; *un enjeu scientifique et clinique* visant à renforcer la chaîne translationnelle allant de l'exploration moléculaire des pathologies jusqu'au bénéfice thérapeutique du patient en passant par la constitution et l'appariement de bases de données hétérogènes et multiples qu'il s'agisse de données biologiques, cliniques voire environnementales ; *un enjeu technologique* à travers la convergence indispensable entre les sciences numériques et les sciences de la vie et de la santé qu'exige cette approche ; *un enjeu économique* à la fois en termes d'efficacité et de coût pour notre système de soin mais également d'opportunité de développer une nouvelle

filière industrielle ; *un enjeu éthique* qui permet le respect du principe d'autonomie, de bienfaisance, de non-malfaisance et d'équité » (voir URL). Une ambition de médecine personnalisée et de prévention est clairement citée dans ce plan national. Ceci implique de suivre les résultats des différents projets de recherche en cours en France sur le sujet, dans le but de pouvoir se positionner dans notre pays en tenant compte de nos systèmes et organisations professionnelles, les droits et devoirs des patients/soignants, la liberté/responsabilité de chacun. Cet article présente l'état des réflexions et recherches pluridisciplinaires en cours en France et à l'étranger sur les données additionnelles.

Des termes et des définitions instables

En parallèle du diagnostic étiologique, la médecine génomique (voir encadré 1) peut permettre de détecter de nombreuses variations génomiques qui peuvent être pertinentes en termes de prévention, pour les patients et/ou leurs apparentés, au-delà du diagnostic de maladies rares d'origine génétique. Il est important de noter que la nomination et la définition de ces données est instable, leurs frontières sont floues, mouvantes en fonction de la situation, du pays, des débats entre experts, de l'évolution des connaissances... La littérature nord-américaine a longtemps appelé ces données « données incidentes » (*incidental findings*), qu'elles soient ou non recherchées activement (Green et coll, 2013). Les Européens ont proposé d'utiliser le terme de « données secondaires » (*secondary findings*) pour contraster avec la cause principale (primaire) de la maladie, en faisant valoir que le terme de « découverte incidente » référerait à une découverte fortuite, ce qui ne convenait pas si les variations étaient cherchées activement (van El et coll, 2013). D'autres termes peuvent être trouvés dans la littérature : le terme de « données non sollicitées » (*unsolicited findings*) a parfois été cité, mais s'avère peu adapté puisque ces données ne peuvent être rendues au patient seulement si le référentiel du laboratoire le permet et si le patient y a consenti. Le terme de « constatations imprévues » (*unexpected findings*) a également été jugé inadapté car il est attendu de trouver ce type de résultats lors du séquençage d'un génome humain. Le terme de « données opportunistes » (*opportunistic findings*) a été critiqué de par la connotation négative du mot opportuniste. A ce jour, les termes de « données incidentes » et « données secondaires » sont les plus utilisés dans la littérature en génomique.

L'Agence de la Biomédecine a joué un rôle important en France en 2018-2019 par la mise en place de définitions pour ce type de résultats sans lien avec l'indication initiale : un résultat sans relation directe avec l'indication initiale est appelé donnée additionnelle (DA), qui peut être de différente nature. On parle de donnée incidente (DI) lorsqu'une variation pathogène sans relation directe avec l'indication initiale est découverte fortuitement ; on parlera de donnée secondaire (DS) lorsqu'une variation pathogène sans relation directe avec l'indication initiale est recherchée activement en analysant une liste de gènes préétablie. La différence entre donnée secondaire et donnée incidente repose donc sur une différence d'intention entre la recherche délibérée ou non du résultat sans relation directe avec l'indication initiale. Dans les deux

situations, la variation est identifiée avant l'apparition des symptômes (dite en situation présymptomatique) en dehors de tout contexte familial évocateur.

Le travail pionnier de l'American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) et la notion « d'actionnabilité »

Certaines sociétés savantes étrangères, et en particulier l'*American College of Medical Genetics and Genomics* (ACMG), recommandent de proposer de façon active et à tout âge l'analyse systématique d'une liste préétablie de gènes sans relation directe avec l'indication initiale (Kalia et coll., 2017). Une première liste minimale de 56 gènes considérés comme médicalement « actionnables » a été définie en 2013, dont les variations pathogènes ou potentiellement pathogènes doivent être recherchées par tous les laboratoires de diagnostic proposant des analyses d'ES et de GS, sauf si le patient s'y oppose (Green et coll., 2013). Cette liste est désormais composée de 59 gènes (Kalia et coll., 2017), et une (des) variation(s) pathogène(s) ou probablement pathogène(s) de ces gènes est identifiée chez environ 1 à 2 % des individus en population générale. Ces gènes comprennent essentiellement *des gènes prédisposant à des pathologies cardiaques héréditaires ou des cancers*, répondant à une hérédité autosomique dominante à pénétrance incomplète et expressivité variable. Ce terme « actionnable » n'était pas un terme communément employé en génétique, et trouve des éléments différenciant au terme d'utilité clinique. Un gène est défini comme "actionnable" lorsqu'une de ses variation(s) pathogène(s) ou potentiellement pathogène(s) entraîne un risque de développer une maladie génétique à l'avenir, accessible à une prévention ou un traitement, d'autant plus efficaces qu'ils sont précoces. Quelques publications proposent des méthodes d'évaluation du caractère actionnable des gènes, afin de compléter les listes à cibler dans le futur en fonction de l'avancée des connaissances (Berg et al., 2016). Leur identification chez un individu permettrait ainsi d'améliorer son pronostic en termes de mortalité ou de morbidité (Green et coll, 2013; Dorschner et al, 2013). Certains laboratoires aux Etats-Unis proposent de rechercher des variations dans une liste plus large de gènes actionnables (Dorschner et al 2013; Amendola et coll, 2015). La liste de l'ACMG est en effet considérée comme minimale, révisable par les laboratoires. Par exemple, une recherche d'hétérozygotie pour les maladies rares récessives autosomiques les plus fréquentes comme la mucoviscidose, ne répond pas à la définition d'actionnabilité telle que définie par l'ACMG, mais qui peut avoir un intérêt en termes d'information pour les projets de procréation, dans des familles déjà particulièrement touchées par la maladie et le handicap ; ou encore une recherche de variations pharmacogénétiques pouvant avoir un intérêt en cas de maladie chronique sujette à de nombreuses prescriptions médicamenteuses. A noter que ces données ne sont actuellement pas encore facilement utilisées dans le cadre du soin. Une étude s'est intéressée à la perception des données pharmacogénétiques, montrant que les médecins hospitaliers d'un grand centre américain étaient peu enclins à utiliser ces données dans leur pratique actuelle si ces informations étaient disponibles (52 % des médecins interrogés ne les utiliseraient pas) (St-Sauver et coll., 2016). L'extension de la liste des informations qui pourraient être transmises en tant que

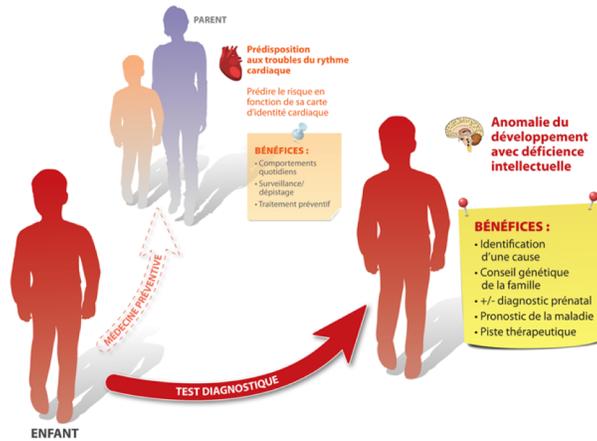


Figure 1 Le principe des données additionnelles

données secondaires peut poser question.

Ces recommandations ne sont pas partagées en France car de nombreux experts français estiment qu'en dehors d'un contexte familial spécifique, une telle découverte pourrait exposer au risque de mettre en œuvre des mesures de dépistage et de prévention potentiellement délétères du point de vue psychologique, et potentiellement par excès du point de vue médical. Ces mêmes experts sont également freinés par la problématique d'identifier des pathologies à révélation tardive chez des mineurs. Ces réflexions sont portées aussi par d'autres sociétés savantes, en particulier canadiennes et européennes (Boycott et coll., 2015 ; Matthijs et coll., 2016). En particulier, la Société Européenne de Génétique Humaine (ESHG) préconise l'utilisation de panels bioinformatiques ou non, pour éviter d'être confrontés à la problématique des données incidentes (Matthijs et coll., 2016).

Les questionnements éthiques posés par les données additionnelles

Les quatre principes universels en éthique en difficulté face aux données additionnelles

Il existe quatre principes universels de l'éthique biomédicale, le principe d'autonomie, le principe de bienfaisance, le principe de non-malfaisance, et le principe de justice ou d'équité (Le Coz, 2009). Ces principes doivent aussi régir la divulgation des DA. Le principe d'autonomie est basé sur la liberté de choix du patient. Il implique de solliciter un consentement libre et éclairé, ce qui signifie que le patient peut accepter comme refuser la recherche des DA ou de certaines d'entre elles. Plus l'analyse prescrite élargit son champ d'investigation, plus l'information devient conséquente et complexe. Ainsi, le principe du consentement éclairé est mis en difficulté avec les examens pangénomiques et la question des données additionnelles, compte tenu de la complexité des informations à délivrer et de la capacité du patient à les maîtriser. Le principe de bienfaisance doit être pensé dans une dimension globale de bien-être, de qualité de vie de la personne, tel que le patient le conçoit pour lui-même. Il doit comprendre des aspects médicaux et psychologiques. Le principe de non malfaisance réfère au principe d'épargner au patient un préjudice moral ou physique qui ne ferait pas sens pour lui. Ces trois principes sont mis en tension autour des nouvelles technologies de génomique par la difficulté pour

le patient de bien appréhender ses attentes et les effets possibles des résultats, et les positions des généticiens en fonction de leurs connaissances, expériences et ressources. Le principe de *justice ou d'équité* est actuellement mis à mal dans la mesure où les généticiens pourraient ne pas avoir les mêmes moyens ni la même perception des données additionnelles et donc de l'information à fournir pour un consentement éclairé.

Qui décide ?

Qui doit choisir ? Le médecin avec ses connaissances/son savoir, avec parfois une tendance à vouloir « protéger » les patients et leurs familles? Le patient avec ses connaissances médicales propres ? Est-on aujourd'hui capable de connaître la balance bénéfice-risque du SHD pangénomique ou doit-on attendre des études complémentaires ? Le patient a-t-il droit à toute information génétique générée ou à toute information "utile" ? Il est néanmoins difficile de définir la notion d'utilité médicale puisque les médecins eux-mêmes sont partagés sur l'utilité des informations à délivrer, et qu'elle peut aussi se décliner in fine de manière singulière pour un patient ou une famille donnée. La notion de décision partagée sur la base d'informations claires est à mettre en avant, avec toute la complexité de la transmission des informations adaptées et compréhensibles. Les autorités administratives définissent des règles de bonnes pratiques qui peuvent évoluer dans le temps en fonction des connaissances, des visions éthiques/culturels et des décideurs propres à chaque pays, expliquant une hétérogénéité des pratiques potentiellement génératrice de confusion pour la société.

Un changement de paradigme clinique menant à un bouleversement fondamental de l'offre de soins

Si les DI ont toujours existé en génétique médicale, il s'agissait surtout de données dans le cadre de la prescription des technologies précédentes de génétique (Lefebvre et coll., 2016). En revanche, la notion de DS est nouvelle, puisque l'on proposerait une offre médicale allant au-delà de la demande clinique initiale. Il existe un glissement d'un test à visée diagnostique vers un test de dépistage. En effet, en recherchant l'étiologie d'une pathologie avérée, on pourrait être amené à annoncer un risque d'une autre pathologie potentiellement à venir. Les pathologies du développement surviennent le plus souvent *de novo*, et les pathologies en lien avec les DS se transmettent le plus

souvent sur un mode d'hérédité autosomique dominant, pouvant concerner toute une lignée familiale. Il existe par ailleurs une contradiction puisque l'accès à ce savoir prédictif se fait en cas de DS en dehors de tout protocole d'encadrement des pratiques cliniques comme cela est le cas dans le contexte de pathologie familiale connue.

L'incertitude et les données additionnelles

L'incertitude a toujours existé en médecine en termes de diagnostic, pronostic ou de thérapeutique. En génétique médicale, le SHD a augmenté la probabilité de trouver des données de signification inconnue et des données additionnelles. En effet, bien que l'on soit capable de séquencer l'ensemble du génome, on ne connaît pas les conséquences de l'ensemble des variants observés. Il est ainsi difficile de savoir si des données de signification inconnue doivent être rendues au patient, selon le principe de non malfeasance. La réanalyse des variants peut mener à des reclassements de diagnostic, non seulement de négatif à positif, mais également de positif à non concluant (Hart et coll., 2019). Dans ce dernier cas, le conseil génétique et les recommandations de surveillance transmis à une famille par excès devront être remises en question. Ce risque est d'autant plus préoccupant dans le contexte de DA, où l'individu jugé à risque de développer une maladie génétique ne présente aucun symptôme ni contexte familial évocateur en lien avec un variant potentiellement identifiée. Les professionnels doivent composer avec cette incertitude tout au long du processus engagé auprès des familles, en amont et au moment de la proposition de l'examen, lors du rendu du résultat, et au cours de son suivi.

En quoi les recherches permettent d'avancer sur les questions précédentes ?

Les études internationales

'Geneticists should expect that almost every patient will want incidental findings analysis' nous préparait le Pr Leslie Biesecker, qui a joué un rôle majeur dans la mise en place de la médecine génomique aux Etats-Unis. De nombreuses études de recherche, en particulier nord-américaines, se sont intéressées à la perception et aux attentes de différents publics vis-à-vis de la recherche active de données secondaires issues du séquençage pangénomique. Une revue de la littérature a été publiée sur le sujet, en se concentrant sur tous les articles de PubMed qui font état de données quantitatives, qualitatives ou mixtes (Delanne et coll., 2017). De 2010 à 2016, 39 articles ont été compilés. Au total, 14.868 personnes ont été interviewées, dont 1.259 patients, 6.104 professionnels de santé et 7.505 représentants de la société. Lorsque la notion d'actionnabilité était mentionnée (20 articles), 92 % des répondants étaient demandeurs d'obtenir des résultats concernant les DA actionnables, dont 88 % pour les patients, 86 % pour les professionnels de santé, et 97 % pour les représentants de la société. Ce pourcentage diminuait par contre à 70 % pour les DA non actionnables, dont 83 % pour les patients, 62 % pour les professionnels de santé, et 73 % pour les représentants de la société. Ces pourcentages étaient légèrement inférieurs lorsque la question concernait les enfants. Néanmoins, pour les répondants, la notion de *laisser le choix au patient* était cruciale. Les professionnels de santé étaient par ailleurs demandeurs de référentiels nationaux sur le sujet.

Si les participants aux études sont très majoritairement favorables à la recherche et à la restitution des DA au-delà même de la liste minimale recommandée par l'ACMG, il est néanmoins important de garder un regard critique par rapport à ces publications. En effet, il existe une diversité des contextes (recherche ou diagnostic, maladies du développement ou cancérologie), des méthodes, et des interviewés, avec des scénarii différents, en large majorité hypothétiques. La plupart de ces publications ne relatent d'aucun recul après l'annonce des DA, ou sur les conséquences médicales et psychologiques à moyen et long terme. Des études menées par des équipes multidisciplinaires impliquant des patients au moment du rendu de leurs résultats, mais surtout à distance, font défaut. Ces études sont pourtant nécessaires pour alimenter le débat sur le rapport bénéfice-risque de cette proposition en médecine.

Une telle étude a récemment été réalisée aux Etats-Unis à partir de 1.197 patients ayant bénéficié d'un séquençage pangénomique, dans un contexte de cancérologie ou de maladies du développement. S'ils le souhaitaient, les patients bénéficiaient d'un rendu des résultats uniquement pour les variants pathogènes ou probablement pathogènes dans les 56 gènes historiques de l'ACMG (Hart et coll., 2018). Il a été identifié une donnée secondaire chez 18 patients (1,9 % des patients), dont 13 ont pu être recontactés à distance par téléphone. Aucun d'entre eux n'a exprimé de regrets, 77 % relataient une surprise vis-à-vis de la réception de ces résultats et 38 % exprimaient de l'inquiétude. Les recommandations de surveillance préconisées avaient été suivies par 69 % des patients et 72 % avaient partagé l'information avec leurs apparentés du 1er degré. Les auteurs estiment que ces résultats sont rassurants et ne donnent pas d'arguments contre le rendu de tels résultats aux patients demandeurs. Des résultats très proches ont été obtenus dans une autre étude, même si on peut questionner l'impact psychologique de tels résultats dans certains cas (Sapp et coll., 2018).

Les études de recherche nationales

En France, plusieurs questions ont été abordées, la plupart avec la participation de la Fédération Hospitalo-Universitaire (FHU) TRANSLAD, créée en 2012 pour répondre aux questions posées par l'arrivée du séquençage haut débit dans le soin dans le contexte des maladies du développement, et portée par le CHU de Dijon. Cette FHU comprend des professionnels de différents champs disciplinaires (cliniciens, biologistes, éthiciens, chercheurs en psychologie, économistes de la santé, philosophes, méthodologistes), ayant permis de proposer plusieurs études de recherche contribuant à mieux connaître le point de vue de la population française sur le sujet. Les questions posées étaient les suivantes : Que veulent savoir les patients ou leurs parents ? Quels sont les motivations et les facteurs explicatifs de leur choix de connaître ou de ne pas connaître des résultats au-delà du diagnostic primaire ? Quel est l'impact psychologique, social et médical des résultats ? Comment accompagner les patients après le rendu des résultats ? L'accès à ces données peuvent-elles répondre à des critères de soutenabilité financières et organisationnelles pour les établissements et au-delà, pour le système de soins ?

L'étude SEQUAPRE, financée par la Fondation Maladies Rares, avait pour objectif d'appréhender les préférences et expériences des patients, des familles et des profes-

sionnels de santé vis-à-vis du séquençage haut débit et d'en mesurer leurs enjeux psycho-sociaux, économiques et éthiques (Chassagne et coll., 2019). Elle a été menée par les Centres de Référence « Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs » de Dijon et de Lyon en 2015-2016. Un premier volet avant réalisation d'un séquençage haut débit a recueilli les préférences des parents d'enfants atteints de maladie rare à partir de questionnaires selon la méthode des choix discrets. Ainsi, 513 parents ont participé à l'étude quantitative, qui a montré que 75 % des parents souhaitaient disposer d'informations exhaustives, y compris de résultats de signification inconnue. Ce désir d'information s'inscrit dans un esprit de maximiser les chances d'obtenir un diagnostic. Par contre, 25 % des parents ne souhaitaient vraiment pas accéder aux résultats incidents, et évaluaient négativement le fait de pouvoir les connaître et ce quelle que soit la pathologie concernée. Le second volet après le rendu de résultats s'est basé sur l'analyse des discours de parents et de médecins généticiens collectés à partir d'entretiens semi-dirigés. Cette étude qualitative n'a pas concerné de situations de résultats de données incidents.

L'étude FIND, financée par le Ministère des Solidarités et de la Santé dans le cadre du Programme de Recherche sur la Performance du Système des Soins (PREPS), a inclus des patients des Centres de Références Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs de Dijon, Lyon et Paris Pitié-Salpêtrière/Trousseau en 2017-2018 dans le but d'analyser leurs attentes et leurs vécus vis-à-vis de la recherche de données secondaires lors de la prescription d'un séquençage de l'exome, et d'en dégager les impacts en termes d'organisation des soins. Cette recherche mixte comporte un volet quantitatif (passation de questionnaires et d'échelles standardisées) et qualitatif (observation de consultations médicales et entretiens avec suivi des familles sur 12 mois). Les données secondaires sont classées en 3 grandes catégories : (1) pathologie à révélation tardive, (2) résultat utile pour le conseil génétique en vue d'un projet parental et (3) résultat pouvant être important pour prescrire un médicament. Au total, 342 patients ont été inclus, dont le suivi est actuellement en cours, mais la question des refus a d'ores et déjà pu être étudiée : 84 refus ont été répertoriés, soit 24 %, ce qui s'avère supérieur au nombre de refus en situation hypothétique. Cette étude donnera des informations précieuses sur le suivi à moyen terme des résultats pour les familles. Elle permettra également de pointer les moyens nécessaires pour implémenter au mieux ces analyses dans un contexte de soin.

Un autre projet de recherche en France s'intéresse aux préférences hypothétiques des patients quant à la question de l'accès aux données secondaires lors d'indication d'ES en oncologie (Visage-ONCO).

L'étude PADAP (Possibilité d'Accéder aux Données secondaires: Approche Psychologique) a été déployée dans le but de recueillir les points de vue des représentants d'associations de patients concernés par les maladies dont les gènes responsables sont inclus dans la liste de l'ACMG (Houdayer et coll., 2019). En effet, il était important de comprendre pourquoi les études de population montrent un engouement général pour l'accès à des DS issues du séquençage de l'exome, alors que moins de la moitié des patients décide d'avoir accès à un diagnostic présymptomatique lorsque ces pathologies sont connues dans la

famille (Christiaans et coll, 2008 ; Kopka et coll, 2006). PADAP a interrogé 21 participants, dont 5 représentants des patients en impasse diagnostique. Seuls 39 % des représentants d'associations étaient favorables à l'accès aux données secondaires, contrastant avec 80 % des personnes représentant les patients sans diagnostic. Le poids de l'expérience personnelle semble avoir un rôle majeur, l'expérience de la maladie entraînant plus de prudence « Nous, on sait ce que c'est que de savoir ! ». Cette étude montre que la question « savoir / ne pas savoir » est beaucoup trop binaire. Les attentes et réactions des patients et des familles s'avèrent bien plus complexes car très contextualisées.

Enfin, l'étude pilote DefiDiag du PFMG2025, visant à étudier la faisabilité et l'efficacité du séquençage du génome en première intention pour le diagnostic étio-ologique des déficiences intellectuelles, comprendra un objectif secondaire sur la question de l'accès aux résultats de maladies à révélation tardive. Comme la question de l'accès pour les mineurs n'est pas réglée et contraste avec l'impossibilité pour eux d'accéder à un diagnostic présymptomatique en l'absence de bénéfice direct dans l'enfance, cet accès sera proposé, de façon originale, uniquement aux parents. Les enfants pourront être secondairement testés de façon ciblée si le diagnostic présymptomatique pour cette pathologie présente un bénéfice direct pendant l'enfance. Cette étude, qui devrait débuter début 2020, permettra d'évaluer si les demandes des parents sont identiques lorsqu'ils sont directement concernés, comparativement à lorsque la question se porte en première intention sur leur enfant (Binquet et coll., 2018).

Des sociétés savantes ont aussi proposé des travaux de réflexions sur ces questions. L'Association Francophone des Généticiens Cliniciens (AFGC) a proposé d'analyser lors de la publication du PFMG2025 en 2016, un questionnaire dédié pour étudier les représentations et les attentes des généticiens français face à ces nouvelles technologies. Trois quarts des répondants expriment des craintes quant à l'utilisation du SHD pangénomique en pratique médicale. Ils classent par ordre d'importance : 1) la gestion des DA ; 2) la gestion des résultats de signification inconnue ; 3) le risque de prescription et d'utilisation du SHD par des non-experts ; 4) le risque d'augmentation des demandes et de l'engorgement des consultations de génétique ; 5) la complexité dans l'explication des résultats aux patients. Malgré tout, 78 % des généticiens sont prêts à rendre les DA et seuls 6 % y sont opposés. En parallèle, la Société Française de Médecine Prédictive et Personnalisée (SFMPP), nouvellement constituée en 2015, a émis des recommandations vis-à-vis des gènes qui pourraient être jugés actionnables en oncogénétique si la question des données secondaires était retenue en France (Pujol et coll., 2018).

Compte tenu de ces résultats, plusieurs outils pédagogiques et d'information ont été mis en place par la FHU TRANSLAD et la filière nationale de santé AnDDI-Rares, pour les professionnels et le public (voir encadré 2).

Encadré 2 : Outils pédagogiques et d'information mis en place par la filière nationale de santé AnDDI-Rares et la FHU TRANSLAD

Pour les professionnels, citons le guide de la consultation de médecine génomique, les sessions de formations « 2 jours NGS », le DIU de médecine de précision et personnalisée, le séminaire international d'éthique tous les 2 ans, le forum AnDDI-éthique). Pour les patients et le public, citons 2 films, l'un pour expliquer le SHD d'exome aux patients, et l'autre pour expliquer le principe des données secondaires, tous deux déclinés en plaquettes d'informations pour les patients. Ces actions s'inscrivent dans l'ambition du PFMG2025 de déployer les instruments du parcours de soins.

Les conséquences sur l'organisation des soins

Il est important de réaliser que la gestion de ces DA est chronophage, ce qui doit être pris en compte s'il est décidé par un pays d'en rendre l'accès possible. Les ressources nécessaires n'impactent pas que les équipes de génétique. Tout d'abord, il faut anticiper un temps de consultation supplémentaire dédié, pour expliquer ces informations aux patients et permettre une prise de décision éclairée. Il s'agirait idéalement d'une consultation indépendante avec un conseiller en génétique pour différencier ces explications de celles du diagnostic primaire. Un temps d'analyse biologique supplémentaire est également nécessaire, qui requiert fréquemment un avis complémentaire auprès d'un laboratoire de référence. Actuellement, aucune facturation ou cotation n'existe pour ce type d'avis. Enfin, si une donnée additionnelle est identifiée, des consultations spécialisées seront proposées, avec la mise en place d'un suivi régulier. Les conséquences sur l'organisation des soins ont été simulées en France, si l'accès à des données secondaires était donné à une cohorte de 700 patients étudiés par séquençage haut débit, pour des gènes actionnables en termes de prévention ou de conseil génétique, ainsi que des variants pharmacogénétiques de classe IA/IB selon PharmGKB, (Thauvin-Robinet et coll., 2019). Cette étude montre la nécessité d'anticiper la mise en œuvre de la médecine génomique, notamment de la surcharge de travail aux différentes étapes du processus (clinique, biologique...). Cependant, les implications en termes d'organisation des soins ont été peu discutées dans la littérature (Bennette et al., 2015). Un temps moyen d'interprétation des résultats a été estimé à 37 minutes dans l'étude princeps (Amenola et coll., 2015), même si ce temps devrait diminuer avec la mise à disposition des bases de données internationales de variations génomiques. Rapporté au nombre d'examen à réaliser par an, l'impact apparaît non négligeable en termes de moyens humains, sans compter le temps nécessaire pour l'information d'amont et d'aval et l'accompagnement des familles concernées.

Les conséquences sur l'organisation des soins doivent se questionner de différents points de vue (tutelles, professionnels, associations de patients...), prendre en compte les contraintes de faisabilité (organisation, moyens...), des verrous et des leviers. L'importance des débats, des expérimentations, des recherches est à souligner, pour définir un cadre collectif mais qui devra laisser un espace au dialogue singulier.

Les recommandations de l'Agence de la Biomédecine et des plateformes du PFMG2025

Dans la mesure où les évolutions technologiques sont en avance sur le processus de révision législatif, des pratiques hétérogènes se sont développées sur l'ensemble du territoire. Un besoin d'harmonisation des pratiques exprimé par les professionnels de la génétique a conduit l'Agence de la Biomédecine à mettre en place un groupe de travail, afin de proposer des recommandations visant à encadrer les pratiques en termes de DA au bénéfice des patients en 2018-2019. Ces recommandations complètent l'arrêté du 27 mai 2013 définissant les règles de bonnes pratiques applicables à l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales (voir Encadré 3). Dans un premier temps, en l'absence de plus de données issues de la recherche, les experts réunis par l'Agence de la Biomédecine se sont prononcés, dans le cadre du diagnostic, contre une analyse systématique de DS dans une liste préétablie de gènes sans lien avec l'indication initiale. En effet, en dehors d'un contexte familial spécifique, il a été argumenté qu'un rendu de résultat positif pourrait exposer au risque de mettre en œuvre des mesures de dépistage et de prévention potentiellement délétères tant du point de vue médical que psychologique (Isidor et coll., 2019). En revanche, les projets de recherche sont encouragés pour faire avancer les connaissances dans le domaine. Concernant les DI, il est recommandé de discuter des résultats en réunion de concertation pluridisciplinaire diagnostique afin d'évaluer la validité et l'utilité cliniques. Seuls les résultats répondant à ces critères seront communiqués au patient s'il y a préalablement consenti. Pour les mineurs, seules les DI exposant l'enfant à un risque élevé d'une maladie d'une particulière gravité pour laquelle il peut bénéficier de mesures préventives ou curatives immédiates peuvent être communiquées.

Lors de leur phase initiale de mise en place, les deux plateformes pilotes de séquençage à très haut débit du PFMG2025 ne vont transmettre ni DI ni DS, car le ministère de la justice a estimé que l'état actuel des textes réglementaires français n'autorise pas la révélation de ces découvertes au patient. En effet, l'examen des caractéristiques génétiques est strictement encadré par l'article 16-10 du code civil, qui stipule que « L'examen des caractéristiques génétiques d'une personne ne peut être entrepris qu'à des fins médicales ou de recherche scientifique. Le consentement exprès de la personne doit être recueilli par écrit préalablement à la réalisation de l'examen, après qu'elle a été dûment informée de sa nature et de sa finalité. Le consentement mentionne la finalité de l'examen. Il est révocable sans forme et à tout moment. » Par ailleurs, le conseil d'état questionne l'équité en population générale et la faisabilité : « Le fait de subordonner l'accès aux tests génétiques à la recherche d'une liste préétablie de mutations serait particulièrement problématique. D'une part, une telle obligation systématique irait à rebours du principe selon lequel le patient doit librement consentir au test dont il fait l'objet. D'autre part, elle risquerait de saturer les capacités médicales existantes : en effet, si certaines anomalies, indépendamment du motif justifiant le test, étaient recherchées, il deviendrait alors délicat, au regard du principe d'égalité, de refuser leur recherche en population générale – ce qui reviendrait, in fine, à autoriser les tests génétiques pour ce panel de mutations

responsables de maladies graves. » (voir URL). Il est néanmoins probable que cette position soit modifiée dans le cadre d'un plan national visant à promouvoir la médecine génomique.

Encadré 3 : Rappel des règles de bonnes pratiques pour l'examen des caractéristiques génétiques face au SHD

Des règles de bonnes pratiques applicables à l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales ont été définies par l'arrêté du 27 mai 2013, et restent actuellement la référence, y compris pour les tests de SHD (voir URL). En France, l'utilité clinique est requise pour valider la prescription de tout test génétique, rendant impossible sa prescription dans le seul but de rechercher des informations en termes de prédiction, ou d'identité en dehors d'un contexte juridique. Au moment de la prescription, il est nécessaire de prendre en compte non seulement les conséquences des résultats de l'examen pour la prise en charge médicale de la personne et pour ses choix de vie, mais également les conséquences psychologiques, et les conséquences familiales. Un délai de réflexion doit être proposé à la personne, et le recours à un accompagnement psychologique envisagé. L'arrêté du 27 mai 2013 mentionne la situation particulière des personnes mineures : un examen génétique ne peut être prescrit chez un mineur ou un majeur sous tutelle qu'à condition que celui-ci ou sa famille puisse personnellement bénéficier de mesures préventives ou curatives immédiates. L'approbation du mineur doit être recherchée chaque fois que possible. Ce principe entraîne également un questionnement éthique pour les pathologies à révélation tardive, révélées par une donnée additionnelle identifiée par un SHD chez le mineur. Pour la plupart de ces résultats, il va exister une implication familiale, imposant à l'individu, selon la loi Française de l'information à la parentèle (Décret n° 2013-527 du 20 juin 2013, voir URL), de révéler les résultats aux membres à risque de leur famille, afin de leur donner la possibilité de décider à leur tour de connaître leur statut. Certains y verront un intérêt en termes de prévention, d'autres estimeront à l'inverse qu'une information qu'ils n'avaient pas souhaité leur est imposé. Cette dimension d'une prise de décision pour sa famille, au-delà de sa propre personne, doit être commentée au patient avant la prescription d'un examen pangénomique.

Conclusion

De tous temps, les hommes ont cherché à prédire l'avenir, exprimant ainsi leur désir de dépassement de l'incertitude qui y est liée. Les DS actionnables viennent à la fois rappeler notre vulnérabilité tout en mettant en avant des moyens de prévention ou de traitement. Cela peut entraîner une illusion de maîtrise de l'avenir, mais il existe un risque de transformer des sujets en patients en attente. Les généticiens ont une longue expérience du diagnostic présymptomatique, qui fait contrebalancer l'enthousiasme des patients et leur laisser le libre arbitre dans la décision. Sur le plan éthique, il y a une mise en tension entre le droit de savoir du patient et le devoir

du médecin de ne pas nuire.

Ces différents points montrent l'importance de prendre le temps de la réflexion pluridisciplinaire comprenant cliniciens, biologistes, psychologues, éthiciens, sociologues, philosophes, patients/familles, société civile... quant aux modalités d'accompagnement en amont et en aval de ces nouveaux contextes cliniques de prescription et d'annonce de résultats, qui auront un impact sur l'organisation des soins. Les recommandations actuelles en France vont dans le sens de permettre l'accès aux données incidentes jugées actionnables mais pas des données secondaires. Pourtant, les données incidentes peuvent être beaucoup moins anticipées entraînant une limite de l'information transmise aux patients avant la prescription du test.

L'accès au séquençage de son génome n'étant plus un problème technique, il devient un sujet de société avec une réflexion éthique citoyenne. Dans le cadre des révisions des lois de bioéthique, l'avis 129 du CCNE en 2018 propose le diagnostic préconceptionnel en population générale (dépistage des porteurs sains de mutations responsables de maladies héréditaires monogéniques graves), ainsi qu'une étude pilote sur l'extension du dépistage génétique à la population générale. L'évolution technologique entraîne une accélération vertigineuse des réflexions. Pourtant, on estime actuellement qu'une minorité des patients qui a besoin d'un examen de séquençage haut débit dans un contexte diagnostique y a accès. N'est-ce pas de notre devoir de s'assurer d'une mise en place optimale pour les patients avant tout ? dans quelles mesures peut-on penser l'accès à cette médecine en France ?

Financement

Ce travail a été soutenu par un financement de l'étude FIND (clinical trial NCT03288727).

Remerciements

Les auteurs remercient l'ensemble des investigateurs des études de recherche citées (SEQUAPRE, FIND, PADAP, Visage-ONCO, DefiDiag) pour leur participation aux discussions sur le sujet, de même que la commission transversale éthique de la filière de santé AnDDI-Rares, et le groupe de travail de l'agence de la biomédecine sur le sujet des recommandations sur les données additionnelles issues du séquençage haut débit.

Liste d'acronymes utilisés dans le texte :

- ACMG: American College of Medical Genetics and Genomics
- AFGC: Association Francophone des Généticiens Cliniciens
- AD : Anomalies du Développement
- CCNE : Comité Consultatif National d'Éthique
- DA : Donnée Additionnelle
- DI : Donnée Incidente
- DS : Donnée Secondaire
- ES : Séquençage de l'Exome
- ESHG : Société Européenne de Génétique Humaine
- FHU : Fédération Hospitalo-Universitaire
- GS : Séquençage du Génome
- PADAP : Possibilité d'Accéder aux Données secondaires: Approche Psychologique

- PFMG2025 : Plan France Médecine Génomique 2025
- PREPS : Programme de Recherche sur la Performance du Système des Soins
- SFMPP : Société Française de Médecine Prédictive et Personnalisée
- SHD : Séquençage Haut Débit

RÉFÉRENCES

Amendola LM, Dorschner MO, Robertson PD, Salama JS, Hart R, Shirts BH, Murray ML, Tokita MJ, Gallego CJ, Kim DS, Bennett JT, Crosslin DR, Ranchalis J, Jones KL, Rosenthal EA, Jarvik ER, Itsara A, Turner EH, Herman DS, Schleit J, Burt A, Jamal SM, Abrudan JL, Johnson AD, Conlin LK, Dulik MC, Santani A, Metterville DR, Kelly M, Foreman AK, Lee K, Taylor KD, Guo X, Crooks K, Kiedrowski LA, Raffel LJ, Gordon O, Machini K, Desnick RJ, Biesecker LG, Lubitz SA, Mulchandani S, Cooper GM, Joffe S, Richards CS, Yang Y, Rotter JJ, Rich SS, O'Donnell CJ, Berg JS, Spinner NB, Evans JP, Fullerton SM, Leppig KA, Bennett RL, Bird T, Sybert VP, Grady WM, Tabor HK, Kim JH, Bamshad MJ, Wilfond B, Motulsky AG, Scott CR, Pritchard CC, Walsh TD, Burke W, Raskind WH, Byers P, Hisama FM, Rehm H, Nickerson DA, Jarvik GP. Actionable exomic incidental findings in 6503 participants: challenges of variant classification. *Genome Res.* 2015;25:305-15

Bennette CS, Gallego CJ, Burke W, Jarvik GP, Veenstra DL. The cost-effectiveness of returning incidental findings from next-generation genomic sequencing. *Genet Med.* 2015;17:587-95

Binquet C, Lejeune C, Guillemin F, Seror V, Gérard B, Frebourg T, Dolffus H. Faisabilité et efficacité du séquençage du génome en première intention pour le diagnostic étiologique des déficiences intellectuelles : l'étude DE-FIDIAG. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique* 2018 ; 66, S171.

Boycott K, Hartley T, Adam S, Bernier F, Chong K, Fernandez BA, et al. The clinical application of genome-wide sequencing for monogenic diseases in Canada: Position Statement of the Canadian College of Medical Geneticists. *J. Med. Genet.* 2015;52:431-7.

Chassagne A, Péliissier A, Houdayer F, Cretin E, Gautier E, Salvi D, Kidri S, Godard A, Thauvin-Robinet C, Masurel A, Lehalle D, Jean-Marçais N, Thevenon J, Lesca G, Putoux A, Cordier MP, Dupuis-Girod S, Till M, Duffourd Y, Rivière JB, Joly L, Juif C, Putois O, Ancet P, Lapointe AS, Morin P, Edery P, Rossi M, Sanlaville D, Béjean S, Peyron C, Faivre L. Exome sequencing in clinical settings: preferences and experiences of parents of children with rare diseases (SEQUAPRE study). *Eur J Hum Genet.* 2019 May;27(5):701-710.

Christiaans I et al. Uptake of genetic counselling and predictive DNA testing in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur. J. Hum. Genet. EJHG* 2008;16:1201-7.

Clark MM, Stark Z, Farnaes L, Tan TY, White SM, Dimmock D, Kingsmore SF. Meta-analysis of the diagnostic and clinical utility of genome and exome sequencing and chromosomal microarray in children with suspected genetic diseases. *NPJ Genom Med.* 2018;3:16.

Delanne J, Nambot S, Chassagne A, Putois O, Péliissier A, Peyron C, Gautier E, Thevenon J, Cretin E, Bruel AL,

Goussot V, Ghiringhelli F, Boidot R, Tran Mau-Them F, Philippe C, Vitobello A, Demougeot L, Vernin C, Lapointe AS, Bardou M, Luu M, Binquet C, Lejeune C, Joly L, Juif C, Baurand A, Sawka C, Bertolone G, Duffourd Y, Sanlaville D, Pujol P, Geneviève D, Houdayer F, Thauvin-Robinet C, Faivre L. Secondary findings from whole-exome/genome sequencing evaluating stakeholder perspectives. A review of the literature. *Eur J Med Genet.* 2019 Jun;62(6):103529.

Dorschner MO, Amendola LM, Turner EH, Robertson PD, Shirts BH, Gallego CJ, Bennett RL, Jones KL, Tokita MJ, Bennett JT, Kim JH, Rosenthal EA, Kim DS; National Heart, Lung, and Blood Institute Grand Opportunity Exome Sequencing Project, Tabor HK, Bamshad MJ, Motulsky AG, Scott CR, Pritchard CC, Walsh T, Burke W, Raskind WH, Byers P, Hisama FM, Nickerson DA, Jarvik GP. Actionable, pathogenic incidental findings in 1,000 participants' exomes. *Am J Hum Genet.* 2013 Oct 3;93(4):631-40

Gilissen C, Hehir-Kwa JY, Thung DT, van de Vorst M, van Bon BW, Willemsen MH, Kwint M, Janssen IM, Hoischen A, Schenck A, Leach R, Klein R, Tearle R, Bo T, Pfundt R, Yntema HG, de Vries BB, Kleefstra T, Brunner HG, Vissers LE, Veltman JA. Genome sequencing identifies major causes of severe intellectual disability. *Nature.* 2014;511:344-7.

Green RC, Berg JS, Grody WW, Kalia SS, Korf BR, Martin CL, McGuire AL, Nussbaum RL, O'Daniel JM, Ormond KE, Rehm HL, Watson MS, Williams MS, Biesecker LG; American College of Medical Genetics and Genomics. ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing. *Genet Med.* 2013 Jul;15(7):565-74.

Hart MR, Biesecker BB, Blout CL, Christensen KD, Amendola LM, Bergstrom KL, Biswas S, Bowling KM, Brothers KB, Conlin LK, Cooper GM, Dulik MC, East KM, Everett JN, Finnila CR, Ghazani AA, Gilmore MJ, Goddard KAB, Jarvik GP, Johnston JJ, Kauffman TL, Kelley WV, Krier JB, Lewis KL, McGuire AL, McMullen C, Ou J, Plon SE, Rehm HL, Richards CS, Romasko EJ, Miren Sagardia A, Spinner NB, Thompson ML, Turbitt E, Vassy JL, Wilfond BS, Veenstra DL, Berg JS, Green RC, Biesecker LG, Hindorf LA. Secondary findings from clinical genomic sequencing: prevalence, patient perspectives, family history assessment, and health-care costs from a multisite study. *Genet Med.* 2019 May;21(5):1100-1110

Houdayer F, Putois O, Babonneau ML, Chaumet H, Joly L, Juif C, Michon CC, Staraci S, Cretin E, Delanoue S, Charron P, Chassagne A, Edery P, Gautier E, Lapointe AS, Thauvin-Robinet C, Sanlaville D, Gargiulo M, Faivre L. Secondary findings from next generation sequencing: Psychological and ethical issues. Family and patient perspectives. *Eur J Med Genet.* 2019 Oct;62(10):103711.

Kalia SS, Adelman K, Bale SJ, et al. Recommendations for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing, 2016 update (ACMG SF v2.0): a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet Med* 2017;19:249-55.

Le Coz P « Les principes éthiques et les émotions dans la décision médicale ». *Médecine Thérapeutique Pédiatrie*, vol. 12, n°6, nov-déc 2009.

Lefebvre M, Sanlaville D, Marle N, Thauvin-Robinet C, Gautier E, Chehadeh SE, Mosca-Boidron AL, Thevenon J, Edery P, Alex-Cordier MP, Till M, Lyonnet S, Cormier-Daire V, Amiel J, Philippe A, Romana S, Malan V, Afenjar A, Marlin S, Chantot-Bastaraud S, Bitoun P, Heron B, Piparas E, Morice-Picard F, Moutton S, Chassaing N, Vigouroux-Castera A, Lespinasse J, Manouvrier-Hanu S, Boute-Benejean O, Vincent-Delorme C, Petit F, Meur NL, Marti-Dramard M, Guerrot AM, Goldenberg A, Redon S, Ferrec C, Odent S, Caignec CL, Mercier S, Gilbert-Dussardier B, Toutain A, Arpin S, Blesson S, Mortemousque I, Schaefer E, Martin D, Philip N, Sigaudy S, Busa T, Missirian C, Giuliano F, Benailly HK, Kien PK, Leheup B, Benneteau C, Lambert L, Caumes R, Kuentz P, François I, Heron D, Keren B, Cretin E, Callier P, Julia S, Faivre L. Genetic counselling difficulties and ethical implications of incidental findings from array-CGH: a 7-year national survey. *Clin Genet.* 2016 May;89(5):630-5.

Matthijs G, Souche E, Alders M, et al. Guidelines for diagnostic next-generation sequencing. *Eur J Hum Genet* 2016;24:2-5.

Pujol P, Vande Perre P, Faivre L, Sanlaville D, Corsini C, Baertschi B, Anahory M, Vaur D, Olschwang S, Soufir N, Bastide N, Amar S, Vintraud M, Ingster O, Richard S, Le Coz P, Spano JP, Caron O, Hammel P, Luporsi E, Toledano A, Rebillard X, Cambon-Thomsen A, Putois O, Rey JM, Hervé C, Zorn C, Baudry K, Galibert V, Gligorov J, Azria D, Bressac-de Paillerets B, Burnichon N, Spielmann M, Zarca D, Coupier I, Cussenot O, Gimenez-Roqueplo AP, Giraud S, Lapointe AS, Niccoli P, Raingeard I, Le Bidan M, Frebourg T, Raffi A, Geneviève D. Guidelines for reporting secondary findings of genome sequencing in cancer genes: the SFMPP recommendations. *Eur J Hum Genet.* 2018 Dec;26(12):1732-1742.

Ropka ME et al. Uptake rates for breast cancer genetic testing: a systematic review. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. Publ. Am. Assoc. Cancer Res. Cosponsored Am. Soc. Prev. Oncol.* 2006;15:840-55.

Sapp JC, Johnston JJ, Driscoll K, Heidlebaugh AR, Miren Sagardia A, Dogbe DN, Umstead KL, Turbitt E, Alevizos I, Baron J, Bönnemann C, Brooks B, Donkervoort S, Jee YH, Linehan WM, McMahon FJ, Moss J, Mullikin JC, Nielsen D, Pelayo E, Remaley AT, Siegel R, Su H, Zarate C; NISC Comparative Sequencing Program, Manolio TA, Biesecker BB, Biesecker LG. Evaluation of Recipients of Positive and Negative Secondary Findings Evaluations in a Hybrid CLIA-Research Sequencing Pilot. *Am J Hum Genet.* 2018;103:358-366.

St Sauver JL, Bielinski SJ, Olson JE, Bell EJ, Mc Gree ME, Jacobson DJ, McCormick JB, Caraballo PJ, Takahashi PY, Roger VL, Rohrer Vitek CR. Integrating Pharmacogenomics into Clinical Practice: Promise vs Reality. *Am J Med.* 2016 Oct;129(10):1093-1099.e1.

Thauvin-Robinet C, Thevenon J, Nambot S, Delanne J, Kuentz P, Bruel AL, Chassagne A, Cretin E, Pélissier A, Peyron C, Gautier E, Lehalle D, Jean-Marçais N, Callier P, Mosca-Boidron AL, Vitobello A, Sorlin A, Tran Mau-Them F, Philippe C, Vabres P, Demougeot L, Poé C, Jouan T, Chevarin M, Lefebvre M, Bardou M, Tisserant E, Luu M, Binquet C, Deleuze JF, Verstuyft C, Duffourd Y, Faivre L. Secondary actionable findings identified by exome sequencing: expected impact on the organisation of care

from the study of 700 consecutive tests. *Eur J Hum Genet.* 2019 Aug;27(8):1197-1214.

Van El CG, Cornel MC, Borry P, Hastings RJ, Fellmann F, Hodgson SV, et al. Whole-genome sequencing in health care: recommendations of the European Society of Human Genetics. *EJHG* 2013;21:580-4.

URL

<https://www.aviesan.fr/aviesan/accueil/toute-l-actualite/plan-france-medecine-genomique-2025>

<http://www.conseil-etat.fr/content/download/138941/1406918/version/1/file/Conseil%20d%27Etat%RE%C3%A9tude%20PM%20BIOETHIQUE.pdf> <http://www.sfmpp.org/>

Encadré 2 :

<http://www.anddi-rares.org/bibliotheque-anddi-rares/supports-numeriques-de-la-filiere-anddi-rares.html> <http://anddi-rares.org/bibliotheque-anddi-rares/films-anddi-rares/les-donnees-secondaires-issues-du-sequencage-haut-debit-du-genome.html> http://www.anddi-rares.org/assets/files/plaquette-sequencage_haut_debit_exome.pdf

Encadré 3 :

<https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2013/5/27/AFSP1313547A/jo/texte>
<https://www.legifrance.gouv.fr/eli/decret/2013/6/20/AFSP1311381D/jo/texte>