

Les données génomiques à l'ère du séquençage à haut débit – de l'illusion informative aux mutations du consentement

REVUE MÉDECINE ET PHILOSOPHIE

Marie Darrason^{1,2}, Sabine Jobez³

¹ Institut de Recherches Philosophiques de Lyon 3, Université Lyon 3

² Service de pneumologie aigue spécialisée et cancérologie thoracique, Centre Hospitalier Lyon Sud, Hospices Civils de Lyon

³ Doctorante au Laboratoire des Logiques de l'Agir à l'Université de Bourgogne-Franche-Comté.

RÉSUMÉ

Le nombre croissant de données génétiques disponibles grâce aux techniques de séquençage à haut débit, s'accompagne d'une meilleure rentabilité diagnostique en même temps qu'une forme d'« illusion informative », qui désigne la croyance selon laquelle avoir plus de données signifierait nécessairement non seulement avoir plus d'informations sur l'état de santé et de maladie de l'individu, mais aussi avoir plus de moyens d'action sur cet état de santé et de maladie. L'objectif de cet article consiste à déconstruire les mécanismes de cette illusion informative et d'en interroger les conséquences, notamment du point de vue du consentement des patients à l'utilisation de leurs données génétiques. Au cœur de multiples tensions entre données primaires et données additionnelles, ou encore entre soin et recherche, le modèle traditionnel du consentement semble devenir « impraticable » et nécessiter au contraire de repenser ce qui fonde son caractère libre et éclairé.

MOTS-CLÉS : Consentement ; Médecine génomique ; Séquençage haut débit ; Données additionnelles

DOI : 10.51328/220502

Introduction

La mise au point des techniques de séquençage à haut débit a entraîné une extension du nombre de données génétiques disponibles. Cette extension des données qui s'accompagne d'une meilleure rentabilité diagnostique s'accompagne aussi d'une forme « d'illusion informative » ; liée aux croyances concernant la capacité prédictive de la génétique : avoir plus de données signifierait nécessairement non seulement avoir plus d'informations sur l'état de santé et de maladie de l'individu mais aussi avoir plus de moyens d'action sur cet état de santé et de maladie. C'est dans ce cadre que le projet France Génomique 2025 propose l'extension du recours aux techniques de

séquençage de haut débit (NGS ou next generation sequencing), comprenant par exemple l'accès à l'exome entier et au génome entier, ainsi que la collecte des données individuelles à des fins de recherche¹.

Or si toute extension de l'usage des données de santé peut poser des questions de confidentialité, de sécurité et d'anonymat, un tel projet pose trois problématiques spécifiques : 1) séquencer l'exome entier ou le génome entier suppose de séquencer un ensemble de gènes qui ne sont pas directement liés au problème médical pour

¹ Aviesan (Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé) – Plan France génomique 2025 – Mai 2015. Disponible en ligne : <https://www.inserm.fr/wp-content/uploads/2017-11/aviesan-planfrancemedecinegenomique-2025.pdf>

lequel le patient a consulté initialement, et d'obtenir ainsi des données secondaires, en sus des données primaires liées à l'intention initiale qui préside la démarche diagnostique 2) la singularité des données génétiques tient à ce qu'elles peuvent permettre d'identifier de manière unique un individu, mais aussi concerner d'autres membres de la famille de cet individu 3) l'individu qui donne accès à ses données génétiques donne son consentement à la fois dans l'espoir d'obtenir une réponse à une plainte initiale (c'est le contexte du soin, le cadre de la démarche diagnostique) mais aussi pour répondre à des questions de recherche dont la finalité est très peu précisée, voire tout à fait inconnue au moment du test.

L'objectif de cet article consiste à déconstruire les mécanismes de cette illusion informative et d'en interroger les conséquences. Il s'agit ainsi de montrer comment l'extension du recours à ces techniques d'exome entier et de génome entier risque de multiplier les incertitudes liées aux données génétiques et d'interroger la question du consentement des patients à l'utilisation de leurs données génétiques dans ce nouveau contexte à la frontière entre données primaires et données secondaires, et entre soin et recherche.

Le séquençage de haut débit (SHD), une révolution ?

L'arrivée du séquençage à haut débit au début des années 2000 a accéléré de manière très significative la transformation des données génomiques en données de masse, en rendant à la fois beaucoup moins coûteux et beaucoup plus rapide le séquençage de génomes entiers. Ainsi, alors que le Projet génome humain a nécessité plus de trois milliards de dollars et treize années d'effort pour parvenir à la première séquence de génome humain publié en 2001, séquencer un génome entier coûte aujourd'hui moins de mille dollars et ne prend que quelques jours. Une transformation aussi spectaculaire des coûts change la nature même des données génétiques qui ne deviennent accessibles et manipulables, en raison de leur caractère massif, qu'à l'aide d'algorithmes plus ou moins transparents et plus ou moins complexes (« big data ») :

« Le SHD n'est pas seulement plus efficace dans ce qu'il produit, ce qu'il produit est en lui-même beaucoup plus large et beaucoup plus étendu que tout ce qui a été produit jusqu'ici, en incluant les méthodes précédentes de séquençage. En donnant une vue d'ensemble du génome et de l'architecture génétique du patient, il voit des choses qui auparavant étaient cachées de notre vue pour des raisons pratiques. » (Grody, 2019)

La « révolution » n'est donc pas tellement technique (les principes des techniques de séquençage haut débit sont dérivés des premières techniques de séquençage connues depuis les années 1970), que liées au changement de nature du test. Le séquençage haut débit déborde la finalité diagnostique première du test génétique par la « vue d'ensemble du génome » qu'il propose (par opposition à la recherche ciblée de quelques gènes spécifiques pour répondre à une question donnée) et aux nouvelles techniques d'analyse qu'une telle vue d'ensemble suppose (dont le recours aux algorithmes) (Leonelli, 2019).

L'application de ce séquençage de haut débit au diagnostic de certaines maladies a été capitale, en permettant de démocratiser l'accès au panel ciblé de gènes, et surtout à l'exome entier (l'ensemble des séquences codantes du génome qui représente environ 1 % du génome entier)

et au génome entier (l'ensemble des séquences codantes et non codantes du génome). Cet accès au séquençage de haut débit a également permis d'accroître de manière très significative la rentabilité diagnostique de ces tests, c'est-à-dire leur capacité à aboutir à un diagnostic. Le cas du diagnostic étiologique de la déficience intellectuelle est tout à fait éloquent à ce titre. Il existe en effet de très nombreuses étiologies à la déficience intellectuelle de l'enfant, qui peut être liée à d'autres manifestations phénotypiques syndromiques, mais concernent souvent des maladies génétiques ou chromosomiques rares. Pour parvenir à un diagnostic étiologique, le test diagnostique de première intention a longtemps été l'analyse chromosomique sur puce ADN (autrement appelé « ACPA » ou « caryotype moléculaire »), dont la rentabilité diagnostique est d'environ 15 %. Cette rentabilité diagnostique s'est accrue en passant de l'ACPA au panel de gènes, mais surtout en passant à la recherche à l'exome entier (25-40 % au génome entier (60 %) (Faivre et al., 2019 ; Bruel et al., 2019 ; Martinez-Granero et al., 2021) et permettant dans un certain nombre de cas la fin de l'errance diagnostique des familles concernées.

De l'extension numérique à la transformation de l'intentionnalité du test

Comme mentionné plus haut, le fait de passer d'un panel de gènes ciblés à l'exome entier ou au génome entier ne peut se résumer à une simple extension du nombre des données génétiques. Deux transformations accompagnent une telle extension : une transformation de l'intention qui préside le test d'une part, et une transformation du sujet concerné par les résultats d'autre part.

En ce qui concerne la transformation de l'intention qui préside le test : celui-ci n'est plus seulement un test diagnostique, générateur de données primaires, réalisé pour répondre à la plainte initiale (par exemple dans le cas de la déficience intellectuelle et des troubles du développement de l'enfant, à l'identification d'un syndrome associant potentiellement des malformations physiques et un retard mental). Il devient aussi un potentiel test de dépistage, puisque d'autres données dites « additionnelles » et n'étant pas en lien avec la question diagnostique initiale peuvent être recherchées. Parmi ces données additionnelles, on distingue en général les données fortuites (non sollicitées), des données secondaires (non liées au test initial, mais activement recherchées) (Houdayer et al., 2019). Ainsi, aux Etats-Unis, les recommandations de l'*American College of Medical Genetics and Genomics* (ACMG) (Kalia et al., 2017) ont été d'abord en faveur de la recherche systématique de 59 gènes actionnables et concernent à présent 73 gènes actionnables (Miller et al., 2021). La position européenne est beaucoup plus réservée quant à la recherche et au rendu de ces données secondaires, considérant que la recherche des données secondaires s'apparente à un « dépistage opportuniste » (c'est-à-dire à un dépistage individuel, par opposition à un dépistage organisé et évalué à l'échelle d'une population), qui ne dit pas son nom et dont la balance bénéfice/risque est bien plus délicate à évaluer que celle d'un test diagnostique (de Wert et al., 2021).

Par ailleurs, s'opère également transformation du sujet concerné par ses données. En effet, les résultats obtenus peuvent non seulement concerner l'individu testé mais aussi d'autres membres de la famille, sachant que la

loi prévoit l'obligation pour la personne diagnostiquée d'informer sa parentèle², avec un dispositif depuis 2013 qui garantit à la fois le secret médical de la personne diagnostiquée, et à la fois le droit à l'information et le droit de ne pas savoir de la personne apparentée. Ce dispositif consiste en une lettre type à envoyer aux apparentés afin de les informer de l'existence d'une anomalie génétique les concernant sans révéler ni l'anomalie en question ni l'identité de la personne diagnostiquée³. Une situation possible consisterait en la détection d'une mutation du gène BRCA1, un gène de prédisposition aux cancers du sein, dans le cadre de la réalisation d'un exome entier ou d'un génome entier, dans le cadre du diagnostic d'une déficience intellectuelle. Ce gène de prédisposition aurait alors un impact pour la mère de l'enfant testé, mais aussi pour plusieurs autres apparentés (tantes, nièces, frères et sœurs de l'enfant testé, etc).

Enfin, si l'accès à l'exome entier et au génome entier semblait jusqu'ici réservé soit à des indications individuelles très strictes soit plutôt au contexte de la recherche, l'arrivée du projet France Génomique 2025 change la donne à double titre. Il prévoit d'abord l'extension des indications de l'exome et du génome entier. L'objectif de ce projet gouvernemental est en effet de créer une filière industrielle avec plusieurs plateformes nationales permettant d'intégrer l'exome et le génome entier en routine clinique avec une extension des indications et des objectifs chiffrés (objectifs initiaux pour 2020 : maladies rares : 20 000 patients par an soit 60 000 génomes en incluant les familles / pour les cancers : environ 50 000 patients par an soit 175 000 équivalents génomes). Mais il prévoit également la mise en place d'un collecteur d'analyse des données (CAD) qui permettra d'analyser les données individuelles récoltées dans le cadre du soin et de les réutiliser à d'autres fins de recherche que celles pour lesquelles elles ont été initialement recherchées (Houdayer et al., 2019).

Des mécanismes de l'illusion informative à l'extension de l'incertitude

Cette extension numérique des données s'est accompagnée d'une extension conceptuelle de concepts utilisés initialement pour évaluer les bénéfices des tests génétiques, comme le concept d'utilité clinique. Ainsi, comme l'ont bien montré Grosse et Khoury (Grosse et Khoury, 2006), le concept d'utilité clinique a considérablement évolué et s'est étendu progressivement. Initialement, ce concept désignait dans son sens le plus étroit « la capacité d'un test de dépistage ou d'un test diagnostique à prévenir ou améliorer les effets néfastes sur la santé tels que la mortalité, la morbidité ou l'invalidité grâce à l'adoption de traitements efficaces conditionnés par les résultats des tests. » Dans un sens plus large, le concept d'utilité clinique peut désigner « toute utilisation des résultats d'un test pour éclairer la prise de décision clinique ». Finalement, l'utilité clinique peut faire référence à « tout résultat jugé important pour les individus et les familles (décisions en matière de protection et soutien psychosocial, par exemple) », un concept aussi appelé « utilité personnelle ». Ainsi, dans

les années 60, le dépistage néonatal, comme celui de la phénylcétonurie, a été instauré et justifié pour prévenir les décès infantiles et possiblement certains handicaps graves, en offrant la possibilité d'interventions précoces comme par exemple la possibilité d'un régime sans phénylalanine. Mais, aujourd'hui, l'analyse de Khoury et Gross est que les défenseurs en faveur de l'extension du dépistage néonatal avancent d'autres arguments comme la possibilité pour les familles et en particulier les parents, de réduire les odyssees diagnostiques et de pouvoir avoir accès au conseil génétique pour prendre des décisions reproductives (interruption de grossesse, diagnostic prénatal, diagnostic pré implantatoire, etc.).

Cette extension du nombre de données disponibles, combinée à l'extension du concept d'utilité clinique, participe à ce que le Conseil Consultatif National d'Éthique appelle « une illusion informative » dans son avis 124 :

« L'information génétique donne lieu à une série d'informations de nature et de pertinence différentes. Il y a les informations désirées, pour lesquelles l'examen a été prescrit ou sollicité ; il y a les informations pertinentes, mais non sollicitées (incidentes et/ou secondaires) ; il y a les informations disponibles dont la pertinence et l'utilité clinique ne sont pas encore établies mais qui le seront peut-être à terme. Or, le séquençage à haut-débit, qui lit l'ensemble d'un génome, générera nécessairement un nombre élevé d'informations non ciblées. Par ailleurs, parmi ces informations, il en est qui ne sont pas strictement individuelles mais familiales, et qui sont donc utiles à l'entourage familial du patient. N'oublions pas une certaine « illusion informative » que créent les possibilités prédictives de la génétique » (Mattei, 2016).

Quatre mécanismes interviennent dans cette « illusion informative » : l'illusion de fiabilité, l'illusion d'exhaustivité, l'illusion d'infailibilité des algorithmes et l'illusion prédictive.

La qualité des données génétiques dépend de la technique et de la résolution utilisée pour les produire. L'illusion de fiabilité est double ici : elle est liée à la technique de SHD pour détecter la donnée génétique (couverture⁴ et profondeur variables selon la technique) mais elle est aussi liée à l'interprétation des données selon la classification des variants génétiques. Or, la classification des variants génétiques vient de bases de données internationales comme OMIM, qui sont parfois divergentes et hétérogènes. C'est une classification probabiliste (pathogène / probablement pathogène / de signification indéterminée / probablement bénin / bénin) en 5 catégories qui évolue dans le temps. Cette matérialité et ce caractère construit de la donnée génétique sont rarement apparents dans le rendu des résultats.

L'illusion d'exhaustivité est le fait qu'aucune technique ne permet d'avoir accès à l'intégralité des données avec une qualité et une précision d'interprétation équivalente. Ainsi, alors que le SHD ciblé (autrement appelé « panel de gènes » permet l'identification d'un nombre restreint de gènes avec un grand niveau de précision (profondeur de séquençage importante), l'exome entier permet d'avoir accès à davantage de données mais avec une couverture moindre et le génome entier permet d'avoir accès à davantage de données (l'ensemble des régions codantes et non codantes) encore mais avec un niveau de profondeur moindre et surtout avec un niveau de précision

² Article L.1111-2 du Code de Santé Publique et article 16-10 du Code civil, issu de la loi n° 2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique, JORF n° 182 du 7 août 2004

³ Décret n° 2013-527 du 20 juin 2013 relatif aux conditions de mise en œuvre de l'information de la parentèle dans le cadre d'un examen des caractéristiques génétiques à finalité médicale, JORF n° 0143 du 22 juin 2013

⁴ La couverture d'un séquençage est le nombre de lectures uniques concernant un nucléotide donné dans la séquence reconstruite. Plus la couverture est profonde, plus la qualité des données est fiable.

d'interprétation bien moindre. L'interprétation des régions non codantes est en effet beaucoup plus complexe et aujourd'hui beaucoup plus incertaine. Choisir le panel ciblé de gènes ou l'exome entier ou le génome entier n'est donc pas choisir plus ou moins d'informations, mais une information plus ou moins complète et de qualité plus ou moins acceptable.

L'illusion d'infaillibilité des algorithmes est liée au fait qu'étant donné l'importance du nombre de données considérées, celles-ci ne sont plus interprétables sans le recours à des algorithmes considérés à tort comme « agnostiques ». Ce point a été largement abordé dans l'avis 130 du CCNE, rappelant l'importance d'une garantie humaine qui permette d'assurer la rigueur méthodologique nécessaire à l'analyse des données massives en santé :

« Pour prévenir ce risque, il est essentiel particulièrement dans le domaine de la santé qu'il y ait une « garantie humaine » pour répondre de la rigueur méthodologique de ces trois étapes que sont la qualité des données, l'adéquation des traitements algorithmiques à la question posée, et la vérification sur un jeu de données indépendantes de la robustesse et de l'exactitude du résultat donné par l'algorithme. Cette garantie est d'autant plus importante que le préjugé d'infaillibilité et d'objectivité que l'on accorde généralement aux analyses fondées sur des modèles informatiques et mathématiques induit une confiance excessive qui peut accroître le risque d'erreur ». (CCNE, 2019)

Enfin l'illusion prédictive concerne notre capacité actuelle à pouvoir prédire l'apparition d'une maladie à partir de l'analyse de l'information génomique. Loin du dogme de la biologie moléculaire qui concevait de manière linéaire et nécessaire la relation entre l'apparition d'une mutation monogénique, la production d'une protéine mutée et la survenue d'une maladie, les découvertes des années 1970 et 1980 sur l'épissage alternatif, l'existence de gènes modificateurs, la redondance fonctionnelle et la pléiotropie biologique (Dipple et McCabe, 2000) ont mis en évidence à la fois que même les maladies monogéniques les plus simples étaient en fait complexes (Scriber et Waters, 1999), mais aussi que la relation gène-protéine-maladie était encore plus complexe dans les maladies dites polygéniques ou complexes (Darrason, 2016). Les phénomènes d'expressivité variable et de pénétrance doivent être pris en compte dans le rendu des résultats, a fortiori lorsqu'ils concernent des découvertes secondaires chez des patients jusqu'ici asymptomatiques et des maladies complexes où le rôle étiologique des expositions environnementales individuelles et des interactions gène-environnement sont mal connues. Or ces phénomènes d'expressivité variable et de pénétrance ne sont pas toujours évidents à estimer en population générale (Exome Aggregation Consortium et al., 2017 ; Walsh, Tadros et Bezzina, 2020), ce qui fait craindre le danger pour les patients concernés de surestimer les risques pour leur santé et d'entraîner une anxiété superflue.

Identifier ces quatre mécanismes de l'illusion informative permet de comprendre que l'extension des données massives s'accompagne aussi d'une extension de l'incertitude. Or, cette incertitude touche non seulement l'interprétation des données génétiques en lien avec le test initial mais touche aussi les données additionnelles... avec des situations qui amplifient les incertitudes liées à la prise en charge. Reprenons l'exemple sus-cité d'une famille qui fait une analyse d'exome entier « en trio » (exomes entiers des deux parents et exome entier de l'enfant),

afin d'identifier le diagnostic étiologique de déficience intellectuelle de l'enfant. Imaginons que cette analyse en trio mette en évidence un variant de signification clinique connue avec un impact direct, avec par exemple la mise en évidence d'un variant pathogène de BRCA1 ou BRCA2. Ce type de variant donne une prédisposition forte pour les cancers du sein et les cancers de l'ovaire et pour les personnes porteuses de ce type de mutation, il est généralement recommandé non seulement une surveillance clinique et par imagerie, mais aussi éventuellement une mastectomie bilatérale et une ovariectomie bilatérale prophylactiques. Mais ce type de situation qui concerne donc un autre patient que le patient testé avec un variant de signification connue peut également advenir pour un variant de signification inconnue ou de signification incertaine.

Dans ce contexte d'incertitude croissante, la question des transformations du modèle du consentement devient de plus en plus centrale.

Le modèle traditionnel du consentement mis à mal

La nécessité de la recherche du consentement du patient a été affirmé et rendue contraignante pour les soignants par la loi n°2003-303 du 4 mars 2002 dite « Loi Kouchner », précisé par l'article L1111-4 du code de la santé publique et l'ordonnance du 11 mars 2020. On peut ajouter à ce cadre juridique les articles plus spécifiques déjà sus mentionnés, qui concernent l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne (article 16-10 du code santé publique, modifié par la loi n°2021-1017 du 2 août 2021 à l'occasion des dernières révisions des lois de bioéthique). Enfin, la sécurité, la confidentialité et le caractère privé des données de santé de l'individu est également encadré par le Règlement général de la protection des données (RGPD art 9.1), et la loi informatique et liberté. La RGPD prévoit ainsi une interdiction du traitement des données de santé, à l'exception de plusieurs cas où la finalité du traitement des données le justifie, dont « les traitements pour lesquels la personne concernée a donné son consentement exprès », « les traitements comportant des données concernant la santé justifiées par l'intérêt public », les « traitements portant sur des données à caractère personnel rendues publiques par la personne concernée » ou encore « les traitements nécessaires à la recherche publique ». Dans ces cas précis, il est cependant prévu que le patient donne un consentement écrit.

Dans une démarche qui vise à rééquilibrer la relation médecin-malade et à sortir du paternalisme médical traditionnel pour parvenir à une véritable décision partagée, ce cadre législatif repose sur une information « loyale et éclairée », qui suppose de dépasser le simple recueil du consentement pour s'assurer que le patient a bien compris l'information qui lui a été délivrée et a pu exprimer sans contrainte sa volonté propre. Pour reprendre les mots du CCNE :

« Il ne s'agit plus simplement pour le patient de donner son consentement, mais bien plus encore de participer à la décision du professionnel de santé. Le médecin doit donc favoriser l'expression de la volonté de la personne en l'informant de façon loyale, explicite et adaptée afin que le consentement ou le refus puisse être éclairé. Le consentement ne peut, y compris en droit, être réduit à la signature d'un formulaire par crainte d'une mise en cause de la responsabilité juridique dans un contexte

de judiciarisation croissante de la relation médicale ». (CCNE, 2021)

Pour comprendre en quoi les données massives des tests génétiques interrogent notre conception du consentement, on se propose d'analyser les transformations du modèle traditionnel du consentement à la suite de la loi Kouchner, en comparant le consentement libre et éclairé pour un examen simple comme la fibroscopie bronchique au consentement dans le cadre de l'exome entier ou du génome entier, à travers une série de questions qui en délimitent habituellement les contours : qui consent ? A quoi consent-on ? Quand consent-on ? Avec quelles informations ?

Qui consent ? Dans le cadre d'un examen comme celui de la fibroscopie bronchique, il s'agit d'un colloque singulier entre le médecin-opérateur et le patient : le patient consent à l'examen expliqué par le médecin opérateur. Dans le cadre de l'exome ou du génome entier, seul le patient consent, alors que les informations du test concerneront potentiellement la parentèle. Du côté du médecin, il y a par ailleurs non pas seulement un acteur, mais en général une multiplicité d'intervenants qui vont expliquer tour à tour l'examen et ses finalités et qui comprend le médecin, le conseiller génétique, la psychologue. Certains « interlocuteurs » du consentement ne sont pas toujours représentés : par exemple, du fait des finalités élargies du consentement à des fins de recherche encore inconnues, le « chercheur » est souvent absent de ce colloque avec le patient, sauf lorsque le médecin spécialiste prescripteur du test génétique est également l'investigateur de la recherche.

A quoi consent-on ? Dans le cadre traditionnel, on consent généralement à un examen précis borné dans le temps et dans l'espace : par exemple, le patient consent à avoir une fibroscopie qui est un examen qui dure entre 10 et 30 minutes et qui consiste à introduire un endoscope dans les bronches pour aller explorer l'intérieur des bronches et éventuellement en cas d'anomalies, à réaliser des biopsies. Dans le cadre de l'exome/du génome entier, le patient consent à une utilisation de ses données dans le cadre du soin, mais aussi dans le cadre de la recherche, avec un consentement dit élargi, c'est à dire que les finalités de la recherche ne sont pas nécessairement connues au moment du test (voir ci-dessous l'extrait du consentement d'un adulte à un exome entier, tel qu'il est proposé dans le Plan France Génomique 2025). Pour concilier l'importance de la protection des données de santé de l'individu et les exigences de réutilisation des données individuelles dans le contexte de la recherche algorithmique des données massives, le RGPD prévoit certains cas où le devenir des données n'est pas disponible au moment de leur recueil et où il n'est pas envisageable de recontacter les personnes qui ont donné leurs données initialement pour les faire consentir à leur réutilisation dans un cadre de recherche différent. Le RGPD dispense donc de cette obligation si la finalité n'est pas « incompatible » avec celle du projet initial (art 6.4 du RGPD). Cette précision sur les « finalités non incompatibles » consacre donc l'existence d'un consentement élargi dans le cadre de l'utilisation des données individuelles à des fins de recherche.

Quand ? Le consentement à une fibroscopie peut être écrit ou oral, il est en général recueilli quelques jours avant le geste, voire le jour même. Le consentement dans

le cadre de l'exome ou du génome entier est un peu différent. Il est écrit et peut être révoqué à tout moment (y compris après la réalisation du test mais avant la divulgation des résultats), mais il intervient en un sens « sans limite de temps ou d'espace », puisqu'avec le consentement élargi, les données pourront être réutilisées des mois ou des années plus tard, à condition que le patient n'ait pas exprimé son opposition. Dans le cas du consentement à la fibroscopie, nous sommes dans le cadre d'un consentement « opt in » : si le patient ne dit pas oui, c'est non jusqu'à preuve du contraire. Le consentement élargi est plus proche d'une version « opt out » du consentement (autrement appelé « consentement présumé ») : si le patient n'exprime pas dans le futur son opposition, c'est oui pour réutiliser ses données à des fins de recherche non connues au moment de la signature du consentement.

Quelles informations sont nécessaires à l'élaboration d'un consentement ? Dans le cadre de la fibroscopie bronchique, l'obtention du consentement suppose un nombre limité d'informations sur l'indication (par exemple : explorer une lésion pulmonaire suspecte), le déroulement de l'examen (anesthésie locale, introduction de l'endoscope dans les bronches, réalisation éventuelle de prélèvements) et les risques encourus (risque de toux, de saignement, d'essoufflement nécessitant l'administration transitoire d'oxygène). L'obtention du consentement au génome ou à l'exome entier est beaucoup plus complexe, comme on peut le voir avec l'exemple ci-dessous du consentement type sur le site de France Génomique 2025, qui comprend non seulement l'indication de l'examen initial, mais aussi la possibilité des données secondaires, la nécessité d'information de la parentèle, la possibilité de l'utilisation/l'actualisation des données personnelles en fonction de l'évolution des connaissances et la possibilité d'être recontacté ultérieurement pour des fins de soin ou que les données soient réutilisées pour des données de recherche. Dans ses recommandations, le collège américain de génétique médicale liste l'ensemble points à couvrir pour un consentement à la réalisation d'un exome/génome entier, avec une insistance sur la possibilité du « opt out », c'est à dire sur le fait que le patient peut choisir de ne pas savoir et révoquer son consentement à n'importe quelle étape (ACMG Board of Directors, 2013). Mais avec 73 gènes actionnables, comment prétendre donner une information la plus complète possible au patient sur la signification potentielle de ses variants et leurs conséquences s'ils viennent à être recherchés ? C'est ainsi que plusieurs études ont mis en avant la variabilité des modèles de consentement existants (Fowler, Saunders et Hoffman, 2018) et en ont souligné les difficultés en termes d'intelligibilité pour le patient (Niemic, Vears, Borry et Howard, 2018). Si je ne comprends pas ce à quoi je consens, quel est le sens de ce consentement ?

Au final, il semble que l'exploitation des données génomiques individuelles dans un contexte à la frontière entre soin et recherche présente un ensemble de caractéristiques qui font exploser la possibilité d'un consentement classique et amènent certains auteurs à parler « d'impraticabilité du consentement » (Dekeuwer, 2019). Ces caractéristiques tiennent à la fois au caractère spécifique⁵ des données génétiques (qui donnent à la fois des informations identifiantes sur l'individu mais con-

⁵ Voir la conclusion de l'article d'E. Rial Sebbag dans ce numéro sur la spécificité des données génétiques.

J'ai reçu les informations portant notamment sur :

- La possibilité de recevoir un traitement adapté aux caractéristiques génétiques de ma tumeur ou à mes caractéristiques génétiques constitutionnelles (héréditaires) identifiées par cet examen ;
- La possibilité d'identification de caractéristiques génétiques constitutionnelles (héréditaires) en lien avec ma maladie ;
- Les possibles conséquences de ces découvertes pour les autres membres de ma famille ainsi que les modalités d'information de ceux-ci ;
- La conservation et l'utilisation possible de mes échantillons biologiques et des données issues de l'examen.

J'ai été également informé(e) que cette démarche pourra se poursuivre pour que je puisse bénéficier de l'évolution des connaissances actuelles. Dans ce cas, je serai régulièrement informé(e) de sa poursuite et de son résultat dans le cadre de mon suivi.

Le médecin ou le conseiller en génétique m'a remis une notice d'information reprenant notamment les éléments d'information ci-dessus et a répondu à toutes mes questions.

Je consens à ce que soit réalisé l'examen prescrit².

Je suis informé(e) que je peux revenir à tout moment sur les choix ci-dessus sans conséquences sur ma prise en charge.

Je souhaite que me soient communiquées des informations génétiques, révélées par l'examen portant sur mes caractéristiques génétiques constitutionnelles (héréditaires), en lien avec ma maladie, dès lors que des mesures de prévention, y compris de conseil génétique ou de soins, pourraient être proposées pour moi-même et les membres de ma famille.	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>
J'autorise la conservation des échantillons biologiques non utilisés et des données générées par l'examen pour leur éventuelle utilisation ultérieure dans le cadre de la même démarche diagnostique, en fonction de l'évolution des connaissances.	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>

Figure 1 Modèle de consentement pour la réalisation d'un exome entier disponible sur le site de France Génomique 2025.

cernent aussi potentiellement d'autres membres de la famille), à la transformation de l'intentionnalité du test du fait du nombre de données accessibles (passant ainsi d'un test diagnostique à un « dépistage opportuniste », à l'imprécision qui entoure la réutilisation et le partage des données à des fins différentes de la collection initiale, dans un contexte où le processus d'analyse, de partage et d'exploitation des données est particulièrement complexe et entraîne inévitablement une part d'opacité et une relation asymétrique entre le titulaire des données et ceux qui vont assurer leur traitement (CCNE, 2019, 130).

Préférences du patient : les patients veulent-ils des informations ou des données ?

Dans l'objectif de résoudre le problème de « l'impraticabilité du consentement », plusieurs études ont été menées, visant à évaluer les préférences des patients quant au nombre et à la nature des informations annoncées par le médecin-généticien au moment du rendu du diagnostic. Bien que les préférences des patients soient parfois hétérogènes, une tendance se dégage, selon laquelle les patients seraient plus nombreux à opter pour une approche diagnostique « prospective » (Peyron, Péliissier et Béjean, 2018 ; Chassagne et al., 2019), c'est-à-dire qu'ils préfèrent avoir accès au plus d'informations possibles, y compris les données secondaires (même si elles sont liées à des pathologies incurables) et les variants de signification inconnue. Les patients préférant une telle approche souhaitent également que leur génome soit réexaminé au cours du temps. Cette approche s'oppose à une approche davantage « ciblée », dans laquelle les patients souhaitent avoir accès à une moindre quantité d'information. S'ils préfèrent prendre connaissance des données liées aux variants de signification inconnue, ils ne souhaitent alors pas avoir accès aux données secondaires. De même, ils ne valorisent pas le fait que leurs données soient examinées à nouveau au cours du temps. Cette propension à préférer une approche diagnostique plutôt qu'une approche ciblée ne rejoint pas les préférences des professionnels de la génomique, qui préfèrent n'annoncer que les informations génétiques ayant une utilité clinique. Les patients, ou les parents de patients ne valorisent pas seulement la stricte utilité clinique, mais se réfèrent à d'autres formes d'utilité, telles que l'utilité personnelle ou sociale. Par exemple, les parents de patients atteints de maladies rares cherchent à donner un nom à la pathologie de leur enfant, notamment

pour pouvoir expliquer sa situation à l'entourage social, et ainsi être mieux compris et soutenus par cet entourage. Ce décalage entre les préférences et les attentes des patients ou du corps médical illustre bien les ambiguïtés dénoncées ci-dessus quant au terme « d'utilité clinique », passé d'un concept relié à la possibilité d'interventions techniques spécifiques destinés à prévenir ou corriger la maladie à un continuum allant jusqu'à la question de la reconnaissance sociale et symbolique de la maladie.

Pendant ces études qui investigent les préférences des patients rencontrent des limites fréquentes, et qui sont souvent tout à fait identifiées par les auteurs de ces études eux-mêmes. Les scénarios dans lesquels les patients doivent déclarer leurs préférences sont parfois abstraits ou hypothétiques. De plus, les préférences énoncées par les participants sont autodéclarées. Dans l'article de Peyron et al. (Peyron, Péliissier et Béjean, 2018), certains items de choix n'étaient pas intégrés dans les parcours de soins routiniers. Or, une fois qu'ils ont eu accès aux informations auxquels ils ont affirmé vouloir l'accès, la réaction des patients peut parfois être ambivalente (Chassagne et al., 2019). En effet, si les parents de patients expriment un sentiment de soulagement à l'annonce des résultats de l'analyse génétique, ce sentiment se mêle parfois à une forme d'inquiétude par rapport aux résultats diagnostiques. Ces sentiments ambivalents peuvent être liés aux attentes parfois démesurées, que constitue l'examen de séquençage génétique chez les patients malgré l'accompagnement médical et psychosocial qui entoure la démarche du test génétique⁶. Aussi, un même type d'information pourra être valorisé de façon différente selon la situation dans laquelle se trouve le patient. Ainsi, la connaissance des variants de signification inconnue sera davantage valorisée chez des parents de patients atteints de maladies rares, et qui, par conséquent, disposent de peu d'information sur la pathologie de leur enfant que chez les patients ou parents de patients qui n'en sont pas atteints. Ces écarts parfois grands entre les attentes et le vécu des patients donnent à voir que l'investigation des seules préférences des patients ne suffit pas à rendre compte de la complexité des expériences des patients dans le cadre d'un examen pangénomique.

De l'investivité normative à la modification du rôle du consentement

Pour compléter les résultats des études de préférences, nous proposons de restituer quelques résultats d'une étude de philosophie de terrain effectuée à partir d'octobre 2020 à avril 2021. Il s'agit d'une série d'entretiens semi-dirigés, d'une durée entre 30 minutes et 1 heure avec 13 patients. Les patients inclus dans l'étude ont auparavant donné leur consentement soit pour effectuer une analyse de génome pour le diagnostic d'une maladie rare sans qu'ils puissent avoir accès à d'autres données, soit pour effectuer une analyse d'exome pour le diagnostic d'une maladie rare dans le laboratoire du CHU de Dijon. A ces derniers, un consentement supplémentaire est proposé pour avoir accès aux données incidentes. La moitié des répondants sont des patients majeurs, l'autre moitié sont des parents de patients mineurs. Dans les deux cas, les participants sont ceux qui ont signé le consentement, que ce soit pour eux-mêmes, ou pour

⁶ Voir aussi l'article de Laurence Faivre dans ce numéro.

leur enfant. L'entretien porte sur trois grands axes que sont le vécu de la consultation, l'éducation du patient aux pratiques de la génétique et enfin le consentement. Ce dernier axe est divisé en deux séries de questions. La première série porte sur le consentement du patient ou du parent à effectuer un séquençage d'exome ou de génome. Cette première série est proposée à l'ensemble des participants, contrairement à la deuxième série portant sur le consentement du patient à connaître les résultats liés aux données incidentes. Elle n'est soumise qu'aux participants à qui la connaissance des résultats liés aux données incidentes est proposée en consultation.

Cette étude s'ancre dans une démarche de philosophie de terrain, en ceci qu'elle entend dégager les formes de rationalité appliquées qui sont à l'œuvre dans la pratique des acteurs, et en l'occurrence, des patients. Aussi le pari épistémologique qui est à l'origine de cette étude est que le patient n'est pas seulement un individu autonome qui forgerait des préférences antérieurement aux transformations du consentement causées par les avancées technologiques. Il est plutôt pensé ici comme un acteur du système de soin, qui participe pleinement aux transformations du consentement. Bien entendu, la place des patients dans le système de soin génomique et leur rôle dans les transformations du consentement sont tout à fait spécifiques. Il ne s'agit pas, par exemple, de nier la vulnérabilité essentielle du patient dans la mesure où toute pathologie est susceptible de restreindre, les capacités physiques ou intellectuelles du patient. D'un point de vue existentiel, la maladie confronte les personnes à la mort et provoque de l'angoisse. D'un point de vue social, la pathologie et le handicap s'accompagnent souvent d'une précarité économique et sociale. Il y a une asymétrie entre le patient et le médecin dans la mesure où le médecin dispose d'une forme de supériorité épistémique et pratique : il est censé connaître mieux la maladie du patient⁷, ses traitements, etc. que le patient lui-même. Pour autant, il ne s'agit pas non plus de dénier aux patients une forme de puissance d'agir dans la transformation du consentement. En effet, ce sont eux qui, en dernier lieu, donnent ou ne donnent pas leur consentement. Mais surtout, à cette occasion, ils mettent en branle des raisonnements éthiques propres dont il nous semble essentiel de rendre compte. À travers le récit de leur expérience, nous avons pu aborder avec les patients les raisons (morales, éthiques, relationnelles, affectives) de leur consentement ou de leur non-consentement. Sans adhérer à une conception du consentement comme un espace idéalisé hors de toute détermination ni comme une formalité inutile, nous proposons d'étudier le consentement comme une occasion pour le patient de formuler des raisonnements éthiques, des interrogations, une réflexion critique sur son expérience de soin, qui seront eux-mêmes toujours en lien avec les conditions concrètes de recueil de son consentement.

L'hypothèse testée est celle de « l'invention normative » (Fagot-Largeault, 2010). Cette notion est forgée pour la première fois sous la plume d'Anne Fagot-Largeault pour mettre en exergue une forme de normativité plus à même de s'adapter à l'extrême diversité et complexité

⁷ A cette connaissance technoscientifique de la maladie s'oppose pourtant une connaissance intime de la maladie, d'autant plus forte dans le contexte des maladies rares où les connaissances scientifiques sont généralement peu étayées voire absentes et où les associations de patients connaissent au contraire très bien à la fois les informations sur la maladie en question et le tissu institutionnel et organisationnel spécifique à la maladie (filiales de maladies rares, centre expert...)

des situations médicales. L'inventivité normative vient pallier les insuffisances et limites des grands principes et d'une éthique procédurale top-down. Si Anne Fagot-Largeault réserve la notion d'invention normative aux discussions se tenant dans les comités d'éthique ou dans les commissions de bioéthique, nous en proposons un usage étendu : l'inventivité normative, au sens de la capacité à produire de nouvelles normes éthiques plus adaptées à une situation particulière, peut s'observer chez l'ensemble des acteurs de la génomique, et par conséquent, chez les patients.

Une fois affirmée la nécessité d'investiguer la parole du patient ou de la patiente, comment caractériser son vécu et son expérience de consentement ? Les innovations génomiques sont-elles mises à mal la relation de confiance entre le patient et son médecin, sur laquelle se fonde, en partie, le consentement ?

Confiance et transparence : d'une relation individuelle au rôle de l'institution

La grande majorité des patients interrogés racontent avoir vécu positivement leurs consultations au centre génétique du CHU de Dijon. Les patients rendent compte de leur relation avec le médecin généticien en termes d'une confiance fondée sur les qualités professionnelles et individuelles du médecin, et plus généralement de l'équipe soignante du centre de génétique. Les patients reconnaissent les compétences professionnelles de leur médecin, notamment pour interpréter et restituer de façon claire les informations obtenues lors de l'analyse génétique. Cependant, il est notable que cette manifestation de confiance déborde la seule relation patient-médecin.

Les patients évoquent en effet, plus largement leur confiance dans l'institution hospitalière qu'est le CHU de Dijon, et pas seulement dans le seul médecin généticien. Les patients soulignent la rapidité de la prise en charge administrative, des locaux (« on a trouvé les locaux très propres »), mais également le personnel paramédical (« l'infirmière a été très respectueuse »). Certains patients, parfois venus de loin, affirment ne pas être venus pour un médecin en particulier, mais pour « Dijon », c'est-à-dire la qualité globale de l'accueil et de la prise en charge. Le fait que les patients évoquent de tels éléments, qu'ils jugent eux-mêmes parfois triviaux, donnent à penser que les qualités prêtées aux médecins par les patients sont inséparables des organisations institutionnelles. Ces dernières comprennent aussi bien les institutions de santé comme le CHU, mais également de recherche et des politiques publiques qui les régissent. En effet, lorsque la mère d'un patient fait part de ses inquiétudes quant au devenir de ses données génétiques et de son éventuelle utilisation à des fins politiques, il n'est plus du tout question de la relation patient-médecin, ni même du centre de génétique ou du CHU, mais bien du stockage et de la gestion des données génétiques extrêmement identifiantes. C'est ainsi tout un réseau complexe d'institutions, régi par des rôles, des pratiques et des valeurs diverses qui sont en jeu dans la confiance du patient. L'ensemble des institutions qui jouent un rôle dans la pratique de la médecine génomique ne sont d'ailleurs pas toujours bien identifiées par les patients.

Par ailleurs, les institutions en jeu dans la confiance des patients ne concernent pas seulement les institutions propres à la génomique, mais plus largement les institutions

de santé en général, par lesquelles beaucoup de patients sont passés avant d'être pris en charge par le centre de génétique. Les parcours de soin ont pris une grande place dans le récit des patients, alors même qu'aucune question ne concerne ce parcours dans la grille d'entretien. En effet, les parcours de soin des patients qui arrivent au centre de génétique sont souvent longs et difficiles, dans la mesure où les pathologies qui nécessitent une analyse génétique sont rares. Aussi les patients sont souvent, et depuis des années, en situation d'errance diagnostique. Le séquençage de l'exome, et à plus forte raison du génome, est parfois le dernier espoir des patients pour obtenir, sinon le nom exact de la maladie, au moins « un coupable », c'est-à-dire une explication sur l'origine de la maladie.

À cette situation de vulnérabilité propre à la pathologie, s'ajoutent des décisions médicales qui n'ont pas été comprises par le patient, et qui ont pu être vécues comme une injustice. L'analyse du génome a été, pour des parents de patients, refusée par un centre de génétique, avant de pouvoir être effectuée à Dijon. Le refus d'examen de la part du premier centre de génétique n'a pas paru aux parents comme étant véritablement justifié. Les raisons données par le premier centre de génétique (il n'était pas possible de faire une analyse d'exome en trio⁸) sont d'ailleurs évoquées avec un certain scepticisme et une incrédulité de la part des participants. Une interrogation subsiste toujours sur les règles qui régissent la passation des tests génétiques (« Quels sont les critères ? Sur quoi se basent les médecins pour dire : oui on le fait, non on ne le fait pas. Ce sont des questions auxquelles on n'a trouvé personne pour y répondre. ») D'autres patients ont relaté des expériences de soin dans lesquels les gestes ou paroles des médecins n'ont pas paru justifiés, et par conséquent ont été très mal vécus par les patients. Il s'agissait en l'occurrence de propos concernant l'avenir des patients mineurs (« on nous a dit qu'on ferait mieux de se concentrer sur son frère jumeau, qu'il ne parlera jamais ») ou des gestes ou des manipulations ressenties comme non nécessaires (« On avait l'impression qu'il fallait faire des tests, des tests, des tests. ») et humiliants (« j'ai été traitée comme un animal »). Ce qui a été ressenti de la part des patients comme de la maltraitance et peut résonner avec le registre de la violence symbolique (Bourdieu et Passeron, 2005). Les patients n'ont pas utilisé le terme de violence d'eux-mêmes, mais se le sont approprié une fois que je le leur ai suggéré (« oui je l'ai vraiment ressenti comme ça, c'est le mot. J'ai appelé ma maman en sortant et je lui ai dit "ça a été d'une violence" »). Si ces expériences négatives ont été par la suite dépassées, notamment grâce au suivi et à l'accompagnement d'autres soignants ou d'autres structures de soin, reste qu'elles témoignent d'une demande de transparence de la part de l'ensemble de l'institution médicale.

Cette demande de transparence donne à voir une façon de concevoir le consentement comme une forme de participation, au sens politique du terme, c'est-à-dire une participation aux décisions et à l'organisation d'une communauté. Ainsi, le consentement ne peut plus être le moment au sein duquel le patient autonome exprimerait ses préférences individuelles. Il ne doit pas non plus être une simple formalité administrative qui décharge

⁸ Une analyse d'exome en trio consiste à comparer l'exome des deux parents à l'exome de l'enfant pour en déduire quels variants peuvent être déterminants dans la survenue de la pathologie.

les médecins de leurs responsabilités. Il tend plutôt à devenir un espace institutionnel dans lequel le patient, l'institution médicale qui l'accompagne dans le soin et l'organisation technoscientifique qui gère l'utilisation de ses données dans le cadre de la recherche, co-construisent ensemble l'extension de ce à quoi le patient consent et la valeur de son consentement. Confiance et transparence semblent alors être les deux faces indissociables de la co-construction de la valeur du consentement génomique.

Conclusion

Le consentement à l'utilisation des données génétiques est au cœur de multiples tensions entre soin et recherche, protection de l'individu et facilitation de la recherche, relation médecin-malade et relation entre le titulaire de ses données et la diversité des personnes qui en assurent le traitement. Le modèle traditionnel du consentement semble devenir « impraticable » et nécessiter au contraire de repenser ce qui fonde son caractère libre et éclairé. Si ce n'est pas la compréhension précise, exhaustive et détaillée de ce à quoi je consens qui garantit mon consentement, c'est peut-être la confiance de l'individu à la fois vis-à-vis de l'institution médicale dans le cadre du soin et vis-à-vis des procédures collectives d'analyse et d'interprétation des données. En somme, un déplacement s'opère dans ce qui fonde la légitimité du consentement : de l'exhaustivité et de l'intelligibilité de l'information à une confiance dans le processus de recueil, d'analyse et d'interprétation des données, qui nécessite bien évidemment pour être garantie à son tour, un supplément de transparence.

Références

- ACMG Secondary Findings Maintenance Working Group et al., 2017, « 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 », *Genetics in Medicine*, vol. 19, n° 2, p. 249-255.
- ACMG Board of Directors, 2013, « Points to consider for informed consent for genome/exome sequencing », *Genetics in Medicine: Official Journal of the American College of Medical Genetics*, vol. 15, n° 9, p. 748-749.
- Bourdieu Pierre et Passeron Jean-Claude, 2005, *La reproduction: éléments pour une théorie du système d'enseignement*, Paris, Éd. de Minuit.
- Bruel Ange-Line et al., 2019, « Increased diagnostic and new genes identification outcome using research reanalysis of singleton exome sequencing », *European Journal of Human Genetics*, vol. 27, n° 10, p. 1519-1531.
- CCNE, 2019, *Avis 130 du Comité Consultatif National d'Éthique- Données massives et santé: une nouvelle approche des enjeux éthiques*,
- CCNE, 2021, *Avis 136 du Comité Consultatif National d'Éthique - L'évolution des enjeux éthiques relatifs au consentement dans le soin*,
- Chassagne Aline et al., 2019, « Exome sequencing in clinical settings: preferences and experiences of parents of children with rare diseases (SEQUAPRE study) », *European Journal of Human Genetics*, vol. 27, n° 5, p. 701-710.
- Darrason Marie, 2016, « From the Concept of Genetic Disease to the Geneticization of Diseases: Analyzing and Solving the Paradox of Contemporary Medical Genetics »,

Philosophy of molecular medicine - Foundational issues in research and practice, G. Boniolo et M.J. Nathan éd., Routledge, p. 57-77.

Dekeuwer Catherine, 2019, « Séquençage de l'ADN à haut débit et relation de soin », Cahiers Droit, Sciences Technologies, vol. , n° 8, p. 41-52.

Dipple K. M. et McCabe E. R. B., 2000, « Phenotypes of patients with "simple" Mendelian disorders are complex traits: thresholds, modifiers, and systems dynamics. », American Journal of Human Genetics, vol. 66, n° 6, p. 1729-1735.

Exome Aggregation Consortium et al., 2017, « Re-assessment of Mendelian gene pathogenicity using 7,855 cardiomyopathy cases and 60,706 reference samples », Genetics in Medicine, vol. 19, n° 2, p. 192-203.

Fagot-Largeault Anne, 2010, « 7. La réflexion philosophique en bioéthique », Médecine et philosophie, Éthique et philosophie morale, Paris cedex 14, Presses Universitaires de France, p. 173-195. Adresse: <https://www.cairn.info/medecine-et-philosophie-9782130516422-p-173.htm>.

Faivre Laurence et al., 2019, « L'errance et l'impasse diagnostiques dans les maladies rares d'origine génétique », Les Tribunes de la santé, vol. N°62, n° 4, p. 79.

Fowler Sara A., Saunders Carol J. et Hoffman Mark A., 2018, « Variation among Consent Forms for Clinical Whole Exome Sequencing », Journal of Genetic Counseling, vol. 27, n° 1, p. 104-114.

Grody Wayne W., 2019, « The transformation of medical genetics by clinical genomics: hubris meets humility », Genetics in Medicine, vol. 21, n° 9, p. 1916-1926.

Grosse Scott D et Khoury Muin J, 2006, « What is the clinical utility of genetic testing? », Genetics in Medicine, vol. 8, n° 7, p. 448-450.

Houdayer F. et al., 2019, « Les données additionnelles issues duséquençage pangénomique: une mise extension entre le droit de savoir du patient et ledevoir de ne pas lui nuire », Revue Médecine et Philosophie, vol. , n° 2, p. 50-59.

Leonelli Sabina, 2019, La recherche scientifique à l'ère des Big Data: cinq façons dont les Big Data nuisent à la science, et comment la sauver, Milan] [Paris, Éditions Mimésis.

Martinez-Granero Francisco et al., 2021, « Comparison of the diagnostic yield of aCGH and genome-wide sequencing across different neurodevelopmental disorders », npj Genomic Medicine, vol. 6, n° 1, p. 25.

Mattei Jean-François, 2016, « Avis no 124 du CCNE sur l'évolution des tests génétiques liée au séquençage de l'ADN humain à très haut débit », Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine, vol. 200, n° 6, p. 1263-1268.

Miller David T. et al., 2021, « Recommendations for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing, 2021 update: a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) », Genetics in Medicine: Official Journal of the American College of Medical Genetics, vol. 23, n° 8, p. 1391-1398.

Niemiec Emilia, Vears Danya F., Borry Pascal et Howard Heidi Carmen, 2018, « Readability of informed consent forms for whole-exome and whole-genome sequencing », Journal of Community Genetics, vol. 9, n° 2, p. 143-151.

Peyron Christine, Pélissier Aurore et Béjean Sophie,

2018, « Preference heterogeneity with respect to whole genome sequencing. A discrete choice experiment among parents of children with rare genetic diseases », Social Science Medicine, vol. 214, p. 125-132.

Scriver C. R. et Waters P. J., 1999, « Monogenic traits are not simple: lessons from phenylketonuria », Trends in Genetics, vol. 15, n° 7, p. 267-272.

Walsh Roddy, Tadros Rafik et Bezzina Connie R, 2020, « When genetic burden reaches threshold », European Heart Journal, vol. 41, n° 39, p. 3849-3855.

de Wert Guido et al., 2021, « Opportunistic genomic screening. Recommendations of the European Society of Human Genetics », European Journal of Human Genetics, vol. 29, n° 3, p. 365-377.