



**HAL**  
open science

# Étude sur le degré d'incertitude de la médecine génomique dans le Plan France Médecine Génomique 2025 : découvertes incidentes, découvertes secondaires, variants de signification inconnue et confidentialité des données

Mar Vallès Poch

► **To cite this version:**

Mar Vallès Poch. Étude sur le degré d'incertitude de la médecine génomique dans le Plan France Médecine Génomique 2025 : découvertes incidentes, découvertes secondaires, variants de signification inconnue et confidentialité des données. Ethique. 2019. dumas-02515283

**HAL Id: dumas-02515283**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02515283>**

Submitted on 1 Dec 2020

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

## AVERTISSEMENT

Ce mémoire est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'État de master. Il est gratuitement et librement mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie à des fins pédagogiques et de recherche en vue d'améliorer le partage et la diffusion des savoirs.

Ce document est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur conformément aux conditions imposées par la licence et dans le respect des dispositions prévues par le Code de la propriété intellectuelle (CPI, L122-4).

Il est prévu notamment une obligation de référencement et de citation précise du document lorsqu'il est utilisé ou employé comme source. Toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite ou autre contravention au respect du droit d'auteur est susceptible d'entraîner des poursuites (CPI, L 335-2-L 335-10).



UNIVERSITÉ  
**PARIS**  
**DESCARTES**

MEMBRE DE

**U-PC**  
Université Sorbonne  
Paris Cité

## UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES

FACULTÉ DE MEDECINE

Année 2019

N° 2019M2REM10

**MEMOIRE DE MASTER 2 DE RECHERCHE EN ETHIQUE**

Présenté et soutenu publiquement le [17/06/2019]

Par

**Mar VALLÈS POCH**

### **Étude sur le degré d'incertitude de la médecine génomique dans le Plan France Médecine Génomique 2025 : Découvertes incidentes, découvertes secondaires, variants de signification inconnue et confidentialité des données.**

Dirigé par Madame le Professeur Marie-France MAMZER

JURY

Mme le Professeur Marie-France MAMZER, PU-PH

Président

M. Marcel-Louis VIALARD, professeur associé

M. Bernard ENNUYER, chercheur HDR

Mme Caroline DESPRES, chercheuse

Mme Eva SEGURA, PhD ATER

M. Jean-Claude K. DUPONT, chercheur

Mme Charlotte NGO, MCU-PH

# **Étude sur le degré d'incertitude de la médecine génomique dans le Plan France Médecine Génomique 2025 : Découvertes incidentes, découvertes secondaires, variants de signification inconnue et confidentialité des données.**

## **Résumé :**

La médecine génomique est une branche de la médecine qui est émergente. En Europe, plusieurs pays tels que l'Angleterre, l'Estonie, les Pays-Bas et la Slovénie ont commencé à intégrer le séquençage de nouvelle génération (NGS) dans la pratique clinique. La France en 2015 a annoncé le Plan France Médecine Génomique 2025 qui a pour but d'intégrer, dans une période de dix ans, la médecine génomique dans le système de santé français. Ce plan veut établir le séquençage en routine du génome ou d'une partie du génome dans la pratique clinique concernant des patients atteints de maladies rares, d'oncologie et de maladies dites communes. Actuellement en France le séquençage du génome et exome ne se fait pas de manière routinière en clinique, les examens qui se font sont surtout ciblés sur un gène spécifique ou un panel de gènes concrets. Le PFMG veut surtout mettre en œuvre la réalisation d'examens du séquençage du génome et exome avec des techniques de NGS où la possibilité de faire des découvertes incidentes, de mettre en évidence des découvertes secondaires et de trouver des variants de signification inconnue va augmenter. En outre, une grande quantité de données génétiques vont être générées, et en raison de leur capacité intrinsèque de ré-identification ces données risquent de poser problème pour garantir leur confidentialité. Jusqu'au moment il n'existe pas de consensus et d'encadrement sur comment gérer ces questions en France et à l'international.

Le travail de recherche conduit dans le cadre de ce Master 2 est un travail exploratoire dont l'objectif est de connaître comment ces questions commencent à être pensées et gérées dans le PFMG. Une recherche qualitative exploratoire a été conduite entre février et avril 2019 avec la réalisation d'entretiens semi-dirigés à certains experts du domaine de la médecine génomique en France qui sont liés au PFMG et qui participeront d'une certaine manière dans la discussion sur les dispositifs à mettre en place pour adresser ces questions. Afin d'envisager des perspectives différentes, des experts de profils professionnels différents ont été interrogés ; un médecin, un biologiste médical, un conseiller en génétique, un psychologue et un président d'une association de patients. Les différents discours des professionnels qui ont participé à l'étude ont été analysés et un discours commun a été élaboré en spécifiant les points de convergence et de divergence trouvés. Cet échantillon d'entretiens a permis de décrire : que les découvertes incidentes, découvertes secondaires, variants de signification inconnue et confidentialité des données sont des enjeux que comporte la médecine génomique et qui vont conduire les différents acteurs concernés à affronter de nouvelles situations et problématiques ; qu'il n'existe aujourd'hui pas de

consensus entre les différents professionnels sur la manière de gérer ces questions ; et qu'il existe aujourd'hui une incompatibilité de la mise en place du PFMG avec la loi actuelle française.

Le nombre d'entretiens réalisés est insuffisant pour permettre de généraliser ces résultats. Il aurait été intéressant d'interroger plus de professionnels de chaque profil afin de pouvoir observer les convergences et les divergences dans les discours des professionnels du même secteur et pouvoir ainsi obtenir de nouvelles données et une vision plus proche de la réalité.

**Discipline :**

[Sciences du Vivant [q-bio] / Éthique]

**Mots clés :**

[Génétique / Génomique / Médecine génomique / Plan France Médecine Génomique 2025 / Découvertes incidentes / Données incidentes / Découvertes fortuites / Découvertes secondaires / Données secondaires / Variants de signification inconnue / Confidentialité des données / Séquençage de nouvelle génération / Médecine personnalisée / Consultation génétique]

## **Study on the Uncertainty Degree of the Genomic Medicine in the *Plan France Médecine Génomique 2025*: Incidental findings, secondary findings, variants of uncertain significance and data confidentiality.**

### **Abstract :**

Genomic medicine is an emerging branch within medicine. In Europe, several countries such as The United Kingdom, Estonia, The Netherlands and Slovenia have begun to integrate Next Generation Sequencing (NGS) into clinical practice. In 2015, France announced the *Plan France Médecine Génomique 2025* which aims to integrate, within a period of ten years, genomic medicine into the French healthcare system. This plan seeks to establish routine sequencing of the Whole Genome (WGS) or part of the genome (WES) in clinical practice, involving patients with rare diseases, oncology and common diseases. Currently in France the WGS and WES are not routinely done in clinics, the examinations that are carried out are mainly targeted at a specific gene or a panel of concrete genes. The main goal of the PFMG is to carry out genome and whole exome sequencing tests with NGS techniques where the possibility of making incidental findings, secondary findings and variants of uncertain significance will increase. In addition, a large amount of genetic data will be generated, and because of their intrinsic ability to re-identify, it might be difficult to ensure the confidentiality of these data. Until now there has been no consensus and guidance on how to handle these issues in France and worldwide.

The research carried out during this MA is an exploratory work whose objective is to know how these questions begin to be thought and managed in the PFMG. An exploratory qualitative research was conducted between February and April 2019 with semi-directed interviews with some experts in the field of genomic medicine in France who are related to the PFMG and who will participate in the discussion of the management of these issues. In order to consider different perspectives, experts of different professional profiles were interviewed; A doctor, a medical biologist, a genetic consultant, a psychologist and the head of a patients association. The different answers of the professionals who participated in the study were analysed and a common speech was elaborated specifying the points of convergence and divergence that were found. This sample of interviews made it possible to describe that incidental findings, secondary findings, variants of uncertain significance, and confidentiality of data are issues involved in genomic medicine and that this will lead actors to face new situations and problems; that today there is no consensus among different professionals on how to deal with these issues; and that there is currently an incompatibility of the implementation of the PFMG with French law.

The number of interviews conducted is insufficient to generalise these results. It would have been interesting to interview more professionals from each profile in order to observe the convergences and

divergences in the answers given by professionals of the same sector and thus be able to obtain new data and a closer vision to reality.

**Keywords :**

[Genetics / Genomics / Genomic medicine / Plan France Médecine Génomique 2025 / Incidental findings / Secondary findings / Variant of uncertain significance / Variant of unknown significance / Confidentiality / Genetic data / Next sequencing generation / Whole Genome Sequencing / Whole Exome Sequencing / Personalised medicine / Genetic Consultation]

*À ma maman, mon papa et mon frère Aleix,  
Je n'aurais rien pu faire sans vous.*

*À mes sœurs Elisa et Rita, et à mon frère Romain,  
Merci pour votre immense aide.*

*À Adri,  
Merci d'être resté à mes côtés dans la distance.*

*À Elvira, Roberta, Laura, Toño et Carlos,  
Pour m'avoir soutenue et aimée pendant cette année.*



## Remerciements

---

Je remercie particulièrement Madame le Professeure Marie-France Mamzer pour m'avoir accompagnée dans ce projet et pour tout ce que j'ai appris au cours de cette année.

À Madame Houdayer pour son aide et son implication.

À tous les professeurs du Master pour m'avoir tant appris et aidé dans la réalisation de ce mémoire, très particulièrement à Madame Gargiulo et Monsieur Ennuyer.

À tous les experts qui ont participé à cette étude.

À Elisa, Rita et Romain, qui m'ont aidé dans la correction de mon français.

Je remercie également mes collègues du Master pour avoir enrichi mon année.

# Table des matières

---

<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>10</b>
<b>PREMIERE PARTIE : CONTEXTE .....</b>	<b>12</b>
CHAPITRE 1 : MEDECINE GENOMIQUE : UN NOUVEAU PARADIGME MEDICAL ? .....	12
1.1 Origine.....	12
1.2 Qu'y a-t-il derrière le concept de « médecine génomique » ?.....	12
1.3 Séquençage de nouvelle génération.....	13
CHAPITRE 2 : L'INFORMATION GENETIQUE : UNE INFORMATION DITE « SENSIBLE ».....	13
2.1 Capacité unique d'identification.....	14
2.2 Capacité de prédiction .....	14
2.3 Dimension familiale .....	15
CHAPITRE 3 : UN CERTAIN DEGRE D'INCERTITUDE.....	16
3.1 Variants génétiques .....	16
3.2 Variants de signification inconnue (VUS).....	18
3.3 Données additionnelles.....	19
3.4 Confidentialité des données .....	23
3.5 Le conseil génétique.....	24
CHAPITRE 4 : PLAN FRANCE MEDECINE GENOMIQUE 2025 .....	25
4.1 Mesure 8 du PFMG .....	27
CHAPITRE 5 : LA LEGISLATION QUI ACCOMPAGNE .....	29
<b>DEUXIEME PARTIE : ÉTUDE SUR LE DEGRE D'INCERTITUDE DE LA MEDECINE GENOMIQUE DANS LE PLAN FRANCE MEDECINE GENOMIQUE 2025 : DECOUVERTES INCIDENTES, DECOUVERTES SECONDAIRES, VARIANTS DE SIGNIFICATION INCONNUE ET CONFIDENTIALITE DES DONNEES. ....</b>	<b>33</b>
CHAPITRE 1 : PROBLEMATIQUE DE LA RECHERCHE .....	33
CHAPITRE 2 : METHODOLOGIE DE LA RECHERCHE.....	35
2.1. Matériel.....	35
2.2. Protocole .....	35
2.3. Lieux d'expérimentation.....	36
2.4. Modalité de recrutement des participants .....	36
2.5. Information et consentement.....	37
2.6. Traitement de l'information .....	37
2.7. Chercheurs et responsables de l'étude .....	38
CHAPITRE 3 : RESULTATS DE LA RECHERCHE .....	38
3.1 Analyse verticale.....	39

3.2 Analyse horizontale.....	39
<b>TROISIEME PARTIE : DISCUSSION .....</b>	<b>59</b>
CHAPITRE 1 : DISCUSSION DE L'ETUDE .....	59
1.1. <i>Limites de l'étude</i> .....	59
1.2. <i>Discussion de la méthodologie</i> .....	59
CHAPITRE 2 : DISCUSSION DES RESULTATS.....	60
2.1. <i>Quelles attentes de la médecine génomique ?</i> .....	60
2.2. <i>Discussion sur les enjeux de la médecine génomique</i> .....	61
2.3. <i>Discussion sur l'encadrement proposé</i> .....	63
2.4. <i>Discussion sur la compatibilité du PFMG avec la loi existante</i> .....	65
2.5. <i>Un discours lié à la pratique de leur métier ?</i> .....	66
2.6. <i>Un discours lié à la préoccupation de leur métier ?</i> .....	67
2.7. <i>Quelle est la place des patients dans ce discours ?</i> .....	68
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>70</b>
<b>LISTE DES PRINCIPALES ABREVIATIONS .....</b>	<b>72</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>73</b>
<b>TABLE DES FIGURES .....</b>	<b>80</b>
<b>TABLE DES TABLEAUX.....</b>	<b>81</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>I</b>

# Introduction

---

Pendant mes études universitaires je me suis rendu compte que parfois, la science avance à une vitesse telle que les scientifiques et la société dans son ensemble n'ont pas le temps d'assimiler et de gérer ces changements. Parfois aussi, en tant que scientifiques nous nous laissons emporter par l'envie d'atteindre nos objectifs et nous oublions de réfléchir et de faire le point sur les possibles conséquences de notre travail. En outre, très souvent il n'existe pas une réflexion éthique qui précède la science, cette réflexion se fait à posteriori.

Lors de ma spécialisation en génétique médicale et génomique j'ai vu que l'on commençait à avancer vers la médecine génomique en tant qu'objectif commun. Cette nouvelle branche de la médecine appelée « médecine génomique », était un projet très ambitieux, avec beaucoup d'attentes de la part des experts mais aussi de la société. Elle a été perçue comme « la révolution de la médecine », ou encore « l'avenir de la médecine », comme un outil de guérison de maladies qui pour le moment sont incurables et comme un outil permettant une médecine plus personnalisée. Reconnaisant tous les bénéfices que peut apporter à la médecine l'application d'informations génomiques, je me suis aussi rendu compte qu'il n'était pas toujours possible de donner une réponse claire à certaines questions ; que faire avec des résultats incertains ? Et avec une découverte fortuite ? Doit-on rechercher des données additionnelles ? Comment garantir la confidentialité des données générées ? Quelle est la responsabilité des patients dans les décisions à prendre ? Et quelle liberté de choix ont-ils ?

Ce manque de consensus (peut-être aussi de réflexion ?) sur certaines questions, couplé à mon intérêt pour la recherche en éthique médicale et bioéthique et en prenant en compte que le Plan France Médecine Génomique 2025 avait été mis en œuvre et que la France commençait à faire les premiers pas vers la médecine génomique, j'ai décidé d'étudier dans le cadre de mon mémoire de Master comment la gestion des découvertes incidentes, découvertes secondaires, variants de signification inconnue et la confidentialité des données ont commencé à être pensés dans cette démarche vers la médecine génomique.

Afin de pouvoir répondre à cet objet de recherche nous avons décidé d'interroger certains des acteurs de la médecine génomique en France aux profils professionnels différents. Une recherche exploratoire et quantitative sera réalisée afin d'étudier comment ces questions sont appréhendées par les experts concernés. Il s'agira d'analyser les différents discours proposés par les professionnels interrogés et plus

tard d'élaborer un discours commun en spécifiant les divergences et les convergences trouvées. De cette manière, le sujet pourra être étudié sous différentes perspectives et l'on identifiera les points d'accord et de désaccord parmi les professionnels.

# Première partie : Contexte

---

## Chapitre 1 : Médecine génomique : un nouveau paradigme médical ?

### 1.1 Origine

La contribution de la génétique dans certaines maladies rares est connue depuis le début du XXème siècle mais son application dans la pratique clinique ne commence qu'à partir des années 1960 et est principalement focalisée dans le domaine de la pédiatrie (1)(2). À partir de ce moment-là, petit à petit la génétique médicale commence à s'étendre à d'autres domaines de la médecine, et ce n'est qu'en 1991 qu'elle est reconnue en tant que spécialité clinique médicale (2). En 2003, avec l'achèvement du Projet Génome Humain on arrive à séquencer pour la première fois le génome humain de forme entière (3), fait qui se passe 50 ans après que Watson et Crick ne découvrent la structure de double hélix de l'ADN (4). Ce fait, qui est devenu l'un des défis scientifiques et technologiques les plus importants du moment, a été présenté comme l'initiation d'une nouvelle ère médicale et l'initiation de la médecine génomique (5).

### 1.2 Qu'y a-t-il derrière le concept de « médecine génomique » ?

Afin d'arriver à connaître ce qu'il y a derrière le concept de médecine génomique, on va analyser les deux mots qui composent ce concept. Si l'on se réfère aux définitions présentes dans le dictionnaire, la médecine est « la science qui a pour objet l'étude, le traitement, la prévention des maladies ; c'est l'art de mettre, de maintenir ou de rétablir un être vivant dans les meilleures conditions de santé » (6) et le génome est « l'ensemble du matériel génétique, c'est-à-dire des molécules d'ADN, d'une cellule (7). On peut déduire que la médecine génomique est donc l'application de la connaissance sur l'ensemble du matériel génétique à l'étude, le traitement et la prévention des maladies.

L'*European Society of Human Genetics* (ESHG) définit la médecine génomique comme « l'utilisation d'informations génomiques et de technologies pour déterminer le risque et la prédisposition à une maladie, le diagnostic et le pronostic, ainsi que la sélection et la hiérarchisation des options thérapeutiques » (8). Le *National Human Genome Research* va un peu plus loin en rajoutant que c'est « une discipline médicale émergente » et « qui a un impact dans les domaines de l'oncologie, de la pharmacologie, des maladies rares et non diagnostiquées et des maladies infectieuses » (9). Pour certains, la médecine génomique serait un pas vers une médecine plus « personnalisée » (10).

### 1.3 Séquençage de nouvelle génération

Le séquençage d'ADN est une méthode qui a été décrite par Fred Sanger en 1977 et qui avait pour but de reproduire le processus naturel de réplication de l'ADN (11) afin de pouvoir connaître la séquence concrète des nucléotides qui composent une molécule d'ADN ou d'ARN.

Après le séquençage du Projet Génome Humain, lequel a été fait avec la méthode Sanger (12), on a commencé à chercher de nouvelles techniques qui permettent de séquencer le génome d'une manière plus rapide, avec une plus petite marge d'erreur et à un moindre coût (13)(14). En 2004, les technologies de séquençage dites de haut débit ont commencé à être disponibles commercialement, connues en anglais comme *Next Generation Sequencing* (NGS) (15). Cette technologie permet le séquençage simultané de plusieurs segments d'ADN dans un échantillon en séquençant en parallèle de petits fragments et en les alignant sur une séquence de référence (16). Chaque plateforme de séquençage utilise une méthodologie différente mais toutes suivent le principe décrit antérieurement (15).

Avec les techniques de NGS on peut séquencer l'ensemble du génome en faisant un séquençage de génome entier ou *Whole Genome Sequencing* (WGS) en anglais (17). On peut séquencer la partie du génome qui est exprimée pour synthétiser les protéines, l'exome qui représente 1,5% de ce génome (18) en faisant un examen de séquençage d'exome entier ou *Whole Exome Sequencing* (WGS) en anglais, ou on peut séquencer des régions d'intérêt spécifiques comme certains gènes en faisant un examen de séquençage de panels de gènes (17). On doit prendre en compte le fait que des filtres peuvent être utilisés et qu'il n'est pas obligatoire d'analyser et d'étudier tout cela pour chaque examen (17).

En 2004 on commence à faire des examens de séquençage de génome ou exome complet en recherche, et en 2009 ils sont faits en clinique (19) pour la première fois. Jusqu'à aujourd'hui en France, les examens de séquençage de génome et exome complets sont faits dans le cadre de la recherche.

## Chapitre 2 : L'information génétique : une information dite « sensible »

L'information génétique est considérée comme une information « sensible » (20), qui a un statut spécifique (21) en raison de sa capacité unique d'identification (22) et de sa longévité (elle demeure

durant toute la vie de l'individu), de sa capacité de prédiction et de l'impact qu'elle peut avoir sur la vie du patient et sur celle de sa famille (23).

L'avancée de la connaissance sur l'information génétique, et plus concrètement dans le champ de la génétique médicale, est vécue comme une source d'espoir pour certains (24). De plus en plus, la génétique est désignée comme facteur explicatif de plusieurs maladies, non seulement de celles qui sont rares, mais aussi de cancers et de maladies dites communes. L'avancée de la génétique médicale ouvre aussi un nouvel horizon pour plusieurs maladies qui aujourd'hui n'ont pas d'espoir de guérison. Toutefois, la génétique médicale peut avoir des conséquences physiques et psychiques très graves (25), et avec sa capacité unique d'identification elle peut être considérée comme potentiellement dangereuse ou discriminante (24)(26).

Le risque de discrimination lié à la génétique s'est concrétisé à de nombreuses occasions au cours de l'histoire de l'humanité. À la fin du XIX<sup>ème</sup> siècle, l'eugénisme, un mouvement idéologique décrit par Francis Galton (27), et qui avait pour but l'amélioration de l'espèce humaine en utilisant des moyens technologiques dans le but d'une reproduction contrôlée (27) a été utilisé par les nazis pour justifier leurs crimes contre l'espèce humaine. (28). D'autres faits de discrimination génétique liés à cette politique eugénique incluent les lois d'interdiction de mariages interraciaux aux États-Unis, les lois relatives à l'immigration ou lois sur la stérilisation eugénique des « idiots », épileptiques, malades mentaux... (28).

Aujourd'hui les craintes associées à la discrimination génétique sont principalement liées à l'emploi (29) et aux assurances de santé (30)(31), mais aussi aux assurances vie, aux services d'adoption, aux banques d'ovules et de sperme ou aux programmes d'admission académiques (32).

## **2.1 Capacité unique d'identification**

Le génome humain a environ 3200 million de paires de bases (unité de mesure de l'ADN ou ARN) (33) et 0,6% de cette information génétique est différente selon chaque humain (34). Ainsi, chaque humain a un génome unique et une personne peut être identifiée par son génome (35).

## **2.2 Capacité de prédiction**

L'une des caractéristiques de la génétique médicale est sa capacité de prédiction. La génétique médicale a la capacité de nous donner des informations liées à la santé de quelqu'un relatives à son



avenir. Cette capacité de déchiffrer l'avenir est l'une des plus vieilles tentations humaines, même s'il n'existe pas la forme d'agir contre cet avenir (25).

Cette capacité de prédiction peut nous conduire jusqu'à pouvoir prévenir la maladie à condition qu'il y ait une thérapie ou une forme de prévention possible. Habituellement, cette capacité de prédiction est étudiée dans des examens génétiques pré symptomatiques, réalisés surtout sur des personnes non malades. Ces examens déterminent la probabilité qu'a une personne donnée de présenter une maladie qui a déjà affecté d'autres membres de sa famille. Il n'existe pas toujours de traitement disponible pour la maladie en question. La réalisation de ces tests est très strictement encadrée (21), avec des consultations génétiques plus réglées que dans d'autres types de consultations génétiques (36)(37). En outre, cette information prédictive peut être obtenue à travers d'autres types d'exams génétiques, à l'instar des examens de séquençage de génome ou d'exome qui peuvent donner lieu à la production de données incidentes ou secondaires qui peuvent également être pertinentes pour donner une information sur la prédisposition à une maladie future.

Le fait d'avoir un gène de prédisposition à une maladie ne veut pas dire que la maladie va nécessairement se développer, il n'y a pas toujours de certitude à ce sujet. Divers facteurs entrent en jeu comme le fait que la maladie soit mono génique ou multifactorielle (38), son niveau de pénétrance ou l'influence de l'environnement entre autres.

### **2.3 Dimension familiale**

L'une des particularités du génome est sa capacité de transmission d'information de façon héréditaire. Quand ce qui se transmet est une caractéristique physique, comme par exemple une certaine ressemblance d'un nouveau-né avec ses parents ou grands-parents, cela est vécu comme une grande fierté (39). Mais, quand ce qui se transmet est une maladie génétique cela peut être vécu comme un grand malheur (39).

La génétique médicale se distingue des autres spécialités médicales par cette dimension familiale, puisqu'elle n'implique pas uniquement le patient, mais aussi sa famille présente et future. Cette dimension familiale est toujours présente dans le domaine de la génétique médicale. Dans une consultation de conseil génétique, la première chose est faite est de construire un arbre généalogique, et de demander aux patients les informations médicales relatives à leurs proches et qu'ils connaissent, ce qui n'est pas toujours facile (39).

Le problème se pose aussi lorsqu'un patient dispose d'une information génétique liée à sa maladie mais qui peut concerner aussi d'autres membres de sa famille. Ce fait porte à « non respecter » le secret médical du patient en faisant en sorte que les autres membres de la famille potentiellement concernés soient informés (40).

### **Chapitre 3 : Un certain degré d'incertitude**

Avec les techniques de NGS « on sait ce que l'on cherche mais on ne sait pas toujours ce que l'on va trouver » (25) puisqu'avec l'étude de ce grand nombre de gènes on peut trouver des résultats inattendus ou incertains aujourd'hui. Les techniques de séquençage de haut débit, se développent dans un contexte d'incertitude totale : une incertitude sur la nature de ce que l'on pourrait trouver, incertitude sur la valeur médicale de ce qu'on a trouvé, à cause de l'incomplétude de nos connaissances et enfin, incertitude sur l'effet que cela peut causer au patient et à sa famille (25). En outre, vu la grande quantité de données générées celles-ci ne peuvent être anonymes, il existe donc également un degré d'incertitude sur la garantie de leur confidentialité.

Ce contexte d'incertitude fait que les techniques de NGS sont un processus très complexe (25). La question se pose de comment avoir une information claire, détaillée, compréhensible et adaptée dans ces conditions d'incertitude. Comment, alors, obtenir le consentement libre et éclairé des patients ? Une fois les résultats à notre disposition, comment procéder à l'annonce si l'on trouve quelque chose d'inattendu pour le patient ? Et si l'on trouve un élément qui n'a pas assez d'évidences de pathogénicité mais qui peut être la cause de la maladie, comment gérer cette situation ? Comment peut-on être sûr de la validité de nos résultats ? Et alors qu'on a fait le stockage des données, comment va-t-on pouvoir garantir la confidentialité du patient avec ces données potentiellement identifiables ?

#### **3.1 Variants génétiques**

Dans un génome typique il y a environ 3,8 millions de variants génétiques différentes par rapport au génome de référence où 3,1 millions de variants génétiques sont connues et 0,6 millions de variants sont des variants rares ou nouvelles (22). Dans une analyse de séquençage du génome ou exome, des centaines de milliers de variants différentes sont identifiés. Le fait de pouvoir déterminer l'importance clinique de ces variants et d'identifier si l'un d'entre eux peut avoir une relevance avec l'indication de la preuve génétique relève du véritable défi (41)(17).

L'*American College of Medical Genetics and Genomics* (ACMG) et l'*Association for Molecular Pathology* (AMP) ont publié des guides et des recommandations pour l'interprétation des différents variants génétiques et ont classé les différents variants en 5 groupes : « pathogène » (groupe 5), « probablement pathogène » (groupe 4), « signification inconnue » (groupe 3), « probablement bénin » (groupe 2) et « bénin » (groupe 1) (42). Cette méthode de classification des variants est utilisée par de nombreux laboratoires, mais certains auteurs la critiquent car elle présente selon eux une certaine ambiguïté et il n'y a pas de consensus sur certains points (42).

La difficulté n'est pas seulement dans le classement de ces variants selon l'évidence clinique mais aussi sur la façon dont ils doivent être traités. La capacité d'action clinique varie en fonction du variant, fait qui gêne la prise de décision autant au moment de l'analyse que pour la divulgation de ces résultats. L'ACMG, par exemple, recommande de ne divulguer uniquement que les variants qui sont « probablement pathogéniques » et « pathogéniques » mais pas les variants de type « de signification inconnue » (43). Aussi, elle recommande que ces variants de « signification inconnue » dans des gènes qui sont liés à la pathologie en question et les variants classifiés comme « probablement pathogéniques » soient suivis et ré-analysés périodiquement afin de pouvoir être reclassés dans un autre groupe qui présente plus d'évidence en termes de pathogénicité (42). En outre, elle recommande qu'un variant de « signification inconnue » ne puisse pas être utilisée lors de la décision clinique, mais qu'un variant classée comme « probablement bénin » soit considéré comme une preuve suffisante de ne pas être liée à la cause de la maladie (42).

D'autres méthodes et recommandations ont été publiées, par exemple Berg et al. (44) ont proposé de classer les différents variants en fonction de leur validité clinique, de leur utilité clinique et de notre capacité d'action médicale afin de faciliter le processus de décision. Ils recommandent de toujours informer les personnes lorsqu'ils expriment des variants qui présentent une évidence pathogénique et qu'il existe une possibilité d'action médicale, et de discuter avec le patient sur la divulgation des variants qui présentent une évidence pathogénique mais pour lesquels aucune action médicale n'est possible, et enfin, de ne pas divulguer les variants qui dont la signification pathogène est inconnue.

Jusqu'à présent, il n'existe pas de consensus. Des recommandations ont été publiées mais chaque laboratoire et service de génétique gère ces questions à sa manière.

### 3.2 Variants de signification inconnue (VUS)

Les variants de signification inconnue (VUS), connues aussi comme variants de classe 3 (42), sont des variants génétiques de signification pathogénique non connue (17)(45). Un variant génétique peut être déterminé comme VUS quand il est identifié dans un gène qui est reconnu comme étant lié à une maladie concrète mais que sa signification pathogénique n'est pas connue, ou bien quand le variant est identifié dans un gène qui a une importance inconnue mais que des indices montrent que ce variant pourrait expliquer la maladie (46). On peut avoir différents types de VUS en fonction du fait qu'ils sont liés ou non au contexte clinique dans lequel l'examen génétique a été prescrit. On distingue ainsi des VUS dans des données primaires et des VUS dans des données secondaires ou incidentes (41). Certains laboratoires ont défini plusieurs sous-groupes dans ces groupes de variants (42).

Il n'y a pas de consensus sur le fait de divulguer ou non ces variants. Chaque laboratoire décide selon ses critères d'informer ou non les médecins prescripteurs des VUS, et les équipes médicales, à leur tour, décident ou non d'informer les patients (41). Par exemple, l'ACMG ne recommande pas la divulgation des VUS aux patients (43), mais en revanche, elle recommande que dans le cas de VUS liés à la pathologie, ceux-ci soient mis à la disposition de la recherche et soient ré-analysés et ré-étudiés périodiquement afin de pouvoir les reclasser (17)(42).

Habituellement ils sont présentés d'une façon différenciée dans le rapport que le laboratoire donne aux médecins, afin de les distinguer clairement des variants de type 4 et 5 (41)(47). Les recommandations indiquent de ne pas utiliser ces VUS dans la décision clinique à cause de leur signification pathogénique insuffisante (42). Il n'existe pas de consensus concernant le fait que ces variants doivent être inclus dans le dossier médical du patient (17).

Les VUS sont généralement considérés par les professionnels comme un vrai défi à cause de la complexité de la situation lorsqu'ils sont classés dans la catégorie « variant de signification inconnue », et aussi en raison de la tension provoquée par le fait d'avoir à décider de transmettre ou non l'information aux patients (46). Cette décision d'informer ou non de la détection d'un VUS semble liée à la subjectivité des professionnels (46). Elle peut varier selon les institutions, voire dans un même service (46). Le débat est centré sur différents arguments. D'un côté, l'on pourrait considérer que les VUS sont une source d'incertitude et qu'ils ne peuvent pas être considérés comme une information relative à la santé du patient, et qu'à ce titre, il n'est pas nécessaire que les professionnels communique cette information aux patients (46). De plus, le fait de donner cette information aux patients peut être considéré comme une surcharge d'information incertaine, source d'angoisse et de

stress avec un groupe de patients « en attente » (48). Mais d'un autre côté, l'on peut considérer que le fait que le laboratoire donne cette information peut augmenter la possibilité de ré analyser ces variants qui peut-être peuvent conduire à l'avenir à déterminer leur signification (46), devoir suivre ces VUS et si l'on va faire d'autres analyses de façon périodique afin de pouvoir les classer dans un autre groupe qui présente plus d'évidence pathogénique ou non (42). Aujourd'hui il n'y a pas de consensus en la matière (49). Cette décision va être déterminée par le temps dont dispose le laboratoire de diagnostic génétique et aussi par ses ressources puisque c'est un travail très coûteux (50)(49). Aussi, la question se pose de qui doit être en charge de suivre et de demander la ré analyse des variants de chaque patient. S'agit-il du médecin généticien ? Du laboratoire ayant réalisé l'analyse ? Ou bien est-ce le patient qui doit recontacter les cliniciens pour en faire la demande (26)?

### **3.3 Données additionnelles**

Il existe une certaine ambiguïté sémantique et conceptuelle dans la littérature par rapport à toute l'information que l'on trouve « en plus » dans le cadre des examens génétiques ou génomiques. Dans les recommandations publiées par l'ACMG en 2013 on peut trouver les termes « découverte secondaire » et « découverte fortuite » utilisés comme synonymes et définis comme « les résultats d'une recherche délibérée d'altérations pathogènes ou probables pathogènes en gènes qui ne sont apparemment pas pertinentes dans l'indication du diagnostic pour lequel le séquençage a été commandé » (45). Ce concept se différencie totalement du concept des « découvertes primaires », défini comme « les altérations pathogènes d'un gène ou des gènes qui sont pertinentes dans l'indication du diagnostic pour lequel le séquençage a été commandé » (45). Dans les recommandations faites par l'*European Society of Human Genetics (ESHG)* en 2013 il est proposé de nommer « découvertes non sollicitées » toutes les découvertes que l'on trouve en dehors des « découvertes primaires » (17). De 2013 à 2015 la sémantique utilisée est très floue et les mêmes concepts se nomment de manière différente en fonction de la source. En 2015 l'ACMG fait une révision du vocabulaire et accepte le terme « découvertes secondaires » dans la nomenclature standard puisque ce nouveau terme reconnaît la recherche intentionnée de ces variants pathogéniques additionnels (51). Mais la sémantique aujourd'hui n'est pas encore claire et il existe un besoin de normaliser cette terminologie (52). C'est pour cette raison que l'Agence de la Biomédecine a créé un groupe de travail et a défini les termes de la manière suivante, bien que cela ne soit pas encore publié (cette information a été fournie par l'un des membres de ce groupe de travail) :

- Données additionnelles : résultats sans relation directe avec l'indication initiale de prescription. Avec une distinction entre deux types de données additionnelles possibles :

- Données incidentes : variations pathogènes, sans relation directe avec l'indication initiale, de découverte fortuite.
- Données secondaires (DS) : variations pathogènes, sans relation directe avec l'indication initiale, activement recherchées en analysant une liste de gènes.

Dans ce mémoire les expressions « découvertes et données incidentes ou fortuites » et « découvertes et données secondaires » seront différenciées.

### 3.2.1 Découvertes incidentes ou fortuites

Les découvertes incidentes ou fortuites sont des résultats non liés à l'indication initiale de la prescription du test génétique, qui ne répondent pas à la question du diagnostic initial, qui ne sont pas activement recherchées et qui sont trouvées de manière fortuite.

Les découvertes incidentes ou fortuites ne sont pas une particularité nouvelle de la génétique, elles peuvent survenir dans n'importe quel domaine médical, comme par exemple en radiologie (45)(53)(52). Cependant, certains auteurs précisent que malgré les similitudes superficielles entre toutes les découvertes fortuites, les découvertes fortuites trouvées par les examens génétiques, à différence de celles que l'on peut trouver en radiologie, peuvent être évitables en utilisant des filtres bio-informatiques ou en ne recherchant activement des gènes additionnels (52)(53)(48)(54). Une autre différence est qu'une découverte fortuite en radiologie représentera une lésion corporelle déjà existante et qui ne concerne que l'individu, par contre, en génétique la découverte fortuite peut être prédictive et peut dépasser à la dimension familiale (55). C'est pour ces raisons que les découvertes incidentes en génétique sont considérées comme « un objet d'étude différent » (55).

Le terme « découverte incidente » a suscité des inquiétudes en tant que cela pourrait être considéré comme minimisant l'importance de la découverte qui peut être susceptible de changer la vie du patient avec, par exemple, la présence d'une maladie mortelle ou d'une paternité mal attribuée (52)(48). Cette problématique peut être aussi associée au terme « découvertes secondaires » qui avec le mot « secondaire » peut être entendu aussi comme moins important (49)(48). Aussi, le fait de les désigner comme « fortuites » a été traité de « paradoxal » par certains auteurs car ils considèrent que dans le cadre de ces examens génétiques rien n'est découvert de façon « incidente », de nombreuses variants sont recouverts et rien ne sort du champ du test génétique, toutes les découvertes sont des résultats qui sont intrinsèques à ces techniques (52)(49)(48).

L'impact que peuvent causer ces découvertes chez les patients est reconnu. Ces conséquences sont considérées comme « positives » lorsque cette découverte nous permet de prévenir une future maladie ou de guérir une maladie existante (55), mais d'autres conséquences, comme par exemple l'impact psychologique en termes d'anxiété (26) et décrites comme « effets indésirables de l'examen diagnostique », peuvent aussi apparaître (55).

Plus la taille des panels de gènes étudiés augmente, plus les chances de détection d'une découverte fortuite ou incidente n'augmentent. Il est donc évident que dans le séquençage du génome ou de l'exome complet, la possibilité de trouver des découvertes incidentes ou fortuites sera plus élevée (17)(49). Le développement de ces techniques en pratique courante pose donc problème car aujourd'hui il n'existe pas de consensus sur la façon dont on doit gérer ces découvertes incidentes dans le contexte clinique (49). Les questions concernant la pertinence d'analyser ces découvertes et de les communiquer aux patients ne sont pas résolues (49). Il existe des guides publiés, à l'instar des recommandations faites par l'ESHG, qui indiquent que les preuves de diagnostic doivent toujours être le plus dirigées possible afin de minimiser la possibilité de trouver des découvertes incidentes. Pourtant, étant donné que le risque d'en trouver est toujours présent, la décision de le divulguer ou non aux patients doit être discutée avec le patient avant de réaliser l'examen (47). L'ACMG par contre, se positionne totalement en faveur d'analyser et de divulguer ces données aux patients (45). En France, bien que des dispositions légales spécifiques encadrent les pratiques génétiques, la loi ne se positionne pas sur ces questions émergentes (56)(36). Jusqu'à présent, et à l'échelle internationale, chaque laboratoire et service de génétique a développé sa propre politique en la matière et définit lui-même comment gérer cette question (47)(57).

Une étude qui interrogeait l'avis des patients (26), des professionnels et du public à propos de la divulgation des découvertes incidentes a conclu sur un consensus général sur le fait que les discussions préalables à l'examen étaient « essentielles » dans la prise de décision du patient. Ce dernier devait comprendre le test, comprendre la possibilité de découvertes fortuites ou de variants de signification inconnue. Les patients et la société soulignaient ensuite l'importance pour les individus d'avoir le « pouvoir » de décision sur la divulgation ou non de ces découvertes incidentes. Les professionnels soulignaient que la divulgation complète des découvertes incidentes pouvait signifier un « partage des données volumineuses » dont certaines de signification inconnue, qui pourraient être « lourdes et dépourvues de sens » pour les patients.

### 3.2.2 Découvertes secondaires

Les découvertes secondaires sont donc des résultats non liés à l'indication initiale de la prescription du test génétique, mais qui sont recherchées de manière active en analysant une liste de gènes concrets.

Tel qu'il est indiqué plus haut, en 2015 l'ACMG a introduit le terme « découvertes secondaires » dans la nomenclature standard en acceptant la recherche de forme active de ces variants additionnels (51)(49). En 2012 l'ACMG crée un groupe de travail pour évaluer et faire des recommandations sur l'analyse des données secondaires dans les examens de séquençage de génome et d'exome dans le contexte clinique et pour définir une liste initiale de gènes et de variants qui présentent une pathogénicité connue, qui ont une haute pénétrance et qui présentent une capacité d'action médicale, c'est-à-dire, traitement ou prévention (45)(48). En 2013 ce groupe de travail a publié cinq recommandations concernant l'analyse des données secondaires dans la pratique clinique du séquençage du génome et de l'exome. Il a été recommandé que le laboratoire recherche cette liste de gènes (initialement une liste de 56 gènes mais qui, en raison d'actualisations postérieures, passe ensuite à 59 (43)) en routine dans tous les examens de génome ou d'exome complet (à l'exception d'examens en prénatal) de façon « obligatoire » (c'est-à-dire, sans offrir aux patients la possibilité de se soustraire à une telle analyse), et d'actualiser cette liste chaque année (58)(45). En plus, comme il paraît impossible de conseiller et de proposer aux patients la possibilité de choisir entre les gènes de la liste, il a été recommandé de les étudier tous ensemble et en fonction des évolutions (51)(58). Il n'a pas été fait de distinction dans la politique par rapport aux découvertes secondaires appliquées aux adultes et aux enfants (51)(45)(58). Il a été considéré que le bénéfice pour la santé de l'enfant et de sa famille est plus élevé que les enjeux éthiques présentés par la divulgation des découvertes secondaires sur des enfants et que la recherche de manière active des données secondaires ne doit pas être limitée par l'âge (45)(58). Le groupe de travail a également recommandé qu'un conseil génétique avant et après l'examen soit proposé aux patients (45)(58).

Ces recommandations ont provoqué une grande polémique et elles ont été très critiquées par différents experts. L'un des points de discussion a été le fait de ne pas laisser aux patients la possibilité de se soustraire à la recherche de ces données secondaires qui a été jugé comme une violation des principes éthiques tels que le principe d'autonomie du patient et le droit de ne pas savoir (53). En 2014 l'ACMG a publié une actualisation de ces recommandations où il était dit que les patients devraient pouvoir se soustraire à l'analyse des gènes non liés à l'indication du test et que cette décision devrait être prise pendant le processus de consentement (51)(53)(43). De plus, certains auteurs mettent en doute la pertinence de cette liste de 59 gènes (53) tout autant que celle de ces recommandations (59).



L'un des points forts de la polémique a été le fait que la recherche de ces gènes soit indépendante de l'âge (53), ainsi que le manque de participation des patients et leurs familles dans la démarche de l'élaboration de ces recommandations (59). Aussi, pour certains il est important de prendre en compte qu'avec cette liste l'on recherche des mutations permettant de prédire des maladies qui ne sont pas encore présentes chez les patients (59) et qu'il s'agit d'une information qui n'est pas désirée par tout le monde. Par exemple, dans une étude seuls 43% de 2,646 parents de premier degré de patients avec des mutations en BRAC1/2 ont choisi de se soumettre au test (60).

L'Europe s'est positionnée de manière différente par rapport aux États-Unis sur cette question des découvertes secondaires. En 2013, l'ESHG a aussi publié des recommandations où il est préconisé, à l'inverse de l'ACMG, de faire des tests génétiques le plus dirigés possible afin d'éviter la découverte de données additionnelles ou de données de signification inconnue (17). L'ESHG, à différence de l'ACMG, n'est pas d'accord pour rechercher de manière active des données secondaires. Elle se positionne aussi de manière différente sur la question de la recherche de données secondaires sur des mineurs. L'ESHG préconise que la prescription d'un test génétique chez un mineur doit être motivée seulement par un bénéfice direct pour cet enfant (38) et préconise la nécessité d'établir des directives afin de définir quelles données additionnelles doivent être divulguées chez les mineurs « en prenant en compte l'autonomie et les intérêts de l'enfant et aussi les besoins et droits des parents mais pas pour recevoir une information d'intérêt pour la famille » (38).

En France, les données secondaires sont déjà cherchées dans certains hôpitaux (61) bien que la loi l'interdise (56)(36). Actuellement une étude « FIND » (62), est un étude pilote française en cours sur les données secondaires qui a pour but d'aider la France à se positionner sur cette question (informations complémentaires fournies par l'un des membres de ce groupe de travail de l'Agence de Biomédecine). Le groupe de l'Agence de Biomédecine qui travaille sur les données secondaires serait en cours de rédaction de recommandations.

### **3.4 Confidentialité des données**

Tel qu'il est précisé plus haut, l'information génétique est considérée comme une information « sensible » (23)(63) en raison de sa capacité unique d'identification (22) et de sa longévité (elle demeure durant toute la vie de l'individu), de sa capacité de prédiction et de l'impact qu'elle peut avoir sur la vie du patient et aussi sur sa famille (23). Les données que l'on extrait des examens génétiques sont dites « sensibles » (20), ce qui les différencie d'autres données médicales (64) et mérite des mesures de protection spéciale (65). Ces données génétiques et génomiques, à cause de leur caractère

ré-identifiant (22)(35) mettent en péril la garantie du respect de l'anonymat (66). Ce fait pose des problèmes en termes de confidentialité et peut être considéré comme potentiellement dangereux ou discriminant (63) puisqu'il existe le risque que cette information soit exploitée par des tiers à des fins non médicales (29)(30)(31)(32).

Les techniques de nouvelle génération (NGS) produisent une très grande quantité de données génétiques et génomiques. Afin de pouvoir les exploiter à des fins de diagnostic ou de recherche, elles doivent être couplées à d'autres données des patients et stockées dans de grands entrepôts de données (66)(57). Une telle production de données génétiques et génomiques permet, grâce aux outils du « Big Data » de disposer de nouvelles informations pour faire avancer dans les connaissances scientifiques (67). Mais ce concept d'exploitation informatique de données massives présente aussi des limites et des risques, par exemple l'on a commencé à avoir certains cas de piratage informatique où la sécurité des données personnelles a été compromise (62). Avec les données génétiques et génomiques, même si des procédures d'anonymisation standard sont utilisées, ces données restent ré-identifiantes (66). Une étude récente démontre la possibilité d'identification d'individus à partir de l'exploitation des bases des données génomiques soi-disant « anonymes » en utilisant des voies d'identification appelées « recherche familiale à longue distance » (68).

Avec la récente arrivée de la médecine génomique et l'augmentation secondaire de la production de données, certaines interrogations se posent en termes de gestion, du stockage, de la sécurité et confidentialité de ces données (69)(57). Jusqu'aujourd'hui, l'encadrement réglementaire existant considère ces données comme sensibles et justifiant de mesures de protection spéciales (65)(70) mais il ne donne pas de réponse sur les mesures de vigilance, de contrôle et sécurisation qui doivent être mises en place (66)(69).

### **3.5 Le conseil génétique**

Le terme « conseil génétique » a été décrit pour la première fois par le généticien américain Sheldon Reed en 1947 dans un contexte où les politiques eugénistes étaient encore présentes (71). Il avait vu le besoin de définir un nouveau concept qui décrirait le processus d'aide aux patients et à leurs familles à faire face aux effets médicaux et psychologiques des maladies génétiques, et que ce concept était loin de l'idéologie eugéniste (71)(72). Aujourd'hui, l'idée d'associer le concept de conseil génétique à une pratique eugénique est encore présente pour certains auteurs (27).

Au début, ce concept était lié au contexte reproductif, mais plus tard il s'est étendu à tous les autres domaines de la génétique et il a été vu comme le processus qui aide les patients et leurs proches à comprendre et à s'adapter aux implications médicales, psychologiques et sociales de la composante génétique de ces maladies (27). Dans le cadre du conseil génétique il existe deux approches déontologiques acceptées selon chaque pays : l'une est directive et l'autre non. En France, le conseil génétique qui s'applique est non directif, basé sur le fait de donner aux patients et à leur famille des informations le plus claires et impartiales possibles, afin qu'ils puissent prendre leurs propres décisions (27). En outre, ce terme de « conseil » a lancé une polémique en France car il n'a pas été considéré comme le plus adéquat pour décrire le concept puisqu'il exprime l'idée d'être directif (72).

Le conseil génétique est réalisé par un médecin généticien et peut être aussi accompagné d'un conseiller en génétique. Cette profession apparaît aussi aux États-Unis vers les années 1970 et arrive en France avec la loi de santé publique n 2004-806 du 9 août 2004 (47).

Les sessions de consultation génétique ont lieu avant et après l'examen génétique (45), mais pas dans tous les cas. Les consultations génétiques dites « pré-test » sont souvent le moment où la prescription de l'examen génétique est faite, où le patient reçoit toute l'information qui concerne l'examen et la maladie et où a priori le patient donne son consentement libre et éclairé (36)(73). C'est aussi le moment où le patient a un premier contact avec ce degré d'incertitude que présente la médecine génomique. Le patient est informé de la possibilité de trouver des variants de signification inconnue, des découvertes incidentes ou des découvertes secondaires, dans le cas où il y a intention de les chercher. De plus, il s'agit aussi du moment où l'on dit au patient que l'anonymat de ses données n'est pas garanti. Après que le laboratoire ait fait l'analyse et rendu les résultats aux médecins, entre en scène la consultation génétique « post-test ». À ce moment, le médecin généticien rend au patient les résultats de l'examen, qui peut comporter la présence d'un variant de signification inconnue, une découverte incidente et/ou secondaire.

## **Chapitre 4 : Plan France Médecine Génomique 2025**

En 2015 la France a annoncé le Plan France Médecine Génomique 2025 (PFMG) (66) qui a pour but d'intégrer la médecine génomique dans le système de santé français. Ce plan veut établir, en un parcours de dix ans, le séquençage en routine du génome ou d'une partie du génome dans la pratique clinique concernant des patients qui sont atteints de maladies rares, de cancers et aussi de maladies dites communes et leurs familles.

Le PFMG a été confié à l'Alliance Aviesan par l'ex-Premier ministre Manuel Valls en fixant trois objectifs principaux :

1. Placer la France dans « le peloton de tête » des grands pays dans le champ de la médecine génomique.
2. Mettre en œuvre un parcours de soins générique avec un accès privilégié à la médecine génomique pour l'ensemble des patients et leurs familles affectées par des cancers, maladies rares ou communes.
3. Prendre en charge, à l'horizon 2020, environ 235 000 séquences de génomes par an de patients atteints de maladies rares et de cancers, et au-delà de 2020 inclure aussi des maladies communes.

Le PFMG a été présenté comme un enjeu de santé publique, scientifique et clinique, technologique et industriel, et économique. Un plan d'action a été présenté, organisé en trois objectifs et 14 mesures. Les trois objectifs du plan d'action sont les suivantes :

1. Mettre en œuvre les instruments du parcours de soins génomique.
2. Assurer le déploiement opérationnel et la montée en puissance du dispositif dans un cadre technique et éthique sécurisé.
3. Mettre en œuvre des outils de suivi et de pilotage afin de réaliser les adaptations nécessaires au PFMG durant sa mise en œuvre tout en s'assurant de l'adhésion du public.

Le PFMG prévoit le déploiement d'un réseau de douze plateformes de séquençage (mesure 1) qui vont couvrir tout l'ensemble du territoire français, la mise en place d'un Collecteur Analyseur de Données (CAD) (mesures 2 et 3) qui collectera, traitera et exploitera l'ensemble des données générées et aidera les professionnels dans l'analyse et la décision en matière de diagnostic, pronostic et de traitement, et la création d'un Centre de référence, d'innovation et d'expertise (CReFIX) (mesure 4) qui aura pour but de donner une réponse aux évolutions des plateformes, du CAD et aussi de la filière industrielle créée.

Deux projets pilotes de plateformes de séquençage très haut débit à visée sanitaire ont commencé à se mettre en place préfigurant la mise en production des deux premières plateformes génomiques du PFMG 2025; le projet SeqOIA (Sequencing, Omics, Information Analysis) qui est la plateforme génomique de l'Île-de-France et qui est portée par l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (APHP), l'Institut Curie, et l'Institut Gustave Roussy, et le projet AURAGEN en région Auvergne-Rhône Alpes

porté par les Hospices Civils de Lyon, le CHU de Grenoble, le CHU de Saint-Etienne, le CHU de Clermont-Ferrand, le Centre Léon Bérard, le Centre Jean Perrin et l'Institut de cancérologie de la Loire. Ces deux premières plateformes de séquençage sont destinées à prendre en charge des cancers et des pathologies rares.

En outre, afin d'apporter une réponse à la mesure 5 qui prévoit de « lever les verrous technologiques, cliniques et réglementaires rencontrés sur le parcours », quatre projets pilotes qui concernent le cancer (Projet pilote MULTIPLI), le déficit intellectuel pour les maladies rares (Projet pilote DEFIDAG), le diabète pour les maladies communes (Projet pilote GLUCOGEN), ainsi qu'une étude en population générale (Projet pilote POPGEN) ont été théorisés.

Le plan prévoit aussi la mise en place d'un dispositif d'évaluation et de validation des nouvelles indications du diagnostic génomique (mesure 6), la formation des différents professionnels dans de nouvelles compétences dont le but est de pouvoir relever le défi de l'exploitation et de l'interprétation des données (mesure 7), la création d'une filière industrielle qui soit partenaire de ce processus (mesure 9 et 10), la mise en place d'un suivi et d'une intégration à l'échelle internationale du plan dans le champ de la médecine génomique (mesure 11), la mise en œuvre d'un programme de recherche dédié aux aspects médico-économiques liés au plan (mesure 12), l'organisation des circuits d'information, ainsi que la consultation et l'implication des acteurs de la société concernés (mesure 13) et la création de trois comités ; un comité de pilotage interministériel, un comité de suivi et un comité opérationnel COMOP afin de définir la gouvernance du plan (mesure 14).

Dans le cadre du plan, 13 groupes de travail différents ont été formés par différents experts et acteurs principaux tel que des médecins, chercheurs, industriels, associations professionnelles et de malades avec pour but de mettre en œuvre les différentes mesures proposées.

Le plan France Médecine Génomique 2025 se trouve dans les premières étapes de sa démarche, il a été annoncé en 2015 et il est prévu d'être totalement mis en place en 2025. Toutefois, aujourd'hui il présente un certain retard par rapport au calendrier annoncé.

#### **4.1 Mesure 8 du PFMG**

La mesure 8 propose d'« intégrer les dimensions éthiques liées à la collecte, la conservation et le traitement des données cliniques et génomiques et garantir un parcours sécurisé et de qualité ». Cette partie du plan est complétée avec l'annexe 12 qui est intitulé « aspects éthiques et réglementaires

associés au parcours de soins ». Dans la présentation de cette mesure sont développées quelques questions auxquelles nous nous sommes intéressés dans cette étude.

Cette partie du plan parle de la nécessité d'analyser et de faire évoluer, si besoin, la loi. Pour cette tâche il est fait appel à la Haute Autorité de Santé (HAS) et à l'Agence de la Biomédecine (ABM) pour faire évoluer les recommandations de bonnes pratiques et faire apparaître la nécessité de changements législatifs de la loi de bioéthique. L'OPESCT, les sociétés professionnelles et savantes de génétique au niveau national, européen et international et le CCNE sont également impliqués dans ces réflexions.

Il est proposé d'élaborer un modèle de consentement éclairé et adapté à la médecine génomique. Ce consentement doit être « éclairé et explicite, suffisamment large pour couvrir l'activité clinique et l'utilisation des données produites, dans le cadre d'activités de recherche en particulier » et il est nécessaire pour « réaliser le séquençage de leur génome à des fins thérapeutiques et/ou de recherche clinique, notamment en plaçant les données dans des bases de données partagées, avec les mesures adéquates de protection » et de « permettre l'extension de finalités du traitement de données de séquençage existantes dans le cadre de nouveaux essais cliniques ». Il a été exprimé le souhait de dématérialiser ce consentement et de pouvoir « favoriser une actualisation régulière des coordonnées et données administratives des patients, facilitant les sollicitations en vue d'une participation à des essais cliniques ou autres projets de recherche ».

La facilitation du partage des données génomiques recueillies dans le cadre du soin pour des fins de recherche fait partie intégrante du plan. Avec la volonté d'encadrer de manière générale le partage des données dans ce domaine, il est exprimé qu'« Il s'agira de lever la difficulté légale actuelle sur la valeur du consentement dans le cadre de recherches sur les données ; dans ce contexte, il est prévu de faire évoluer le cadre législatif du dossier médical partagé (DMP) qui n'a pas vocation à faire participer les personnes dans le cadre de recherches et qui, en tant qu'outils d'information à destination des personnes et des professionnels, est soumis à une possible sélection des informations mises à disposition par les intéressés ».

Il est aussi mentionné la nécessité d'encadrer la question des découvertes incidentes ou secondaires (aucune différence n'est faite entre ces deux concepts) qui sont présentées comme « inévitables » et qui « peuvent révéler de l'information pour le patient et aussi la parentèle ». Il est précisé qu'actuellement dans le consentement il est nécessaire de spécifier l'anomalie recherchée dans l'examen, mais que cela ne sera pas possible dans la plupart des cas dans le cadre du séquençage de

l'exome ou du génome. La nécessité d'examiner cette question « dans un contexte où les personnes ont le droit de vouloir savoir mais aussi de ne pas savoir » est soulignée, malgré les difficultés de la mise en place d'un tel encadrement qui nécessite un gros travail d'élaboration de nouvelles normes, alors qu'il n'existe pas de consensus.

Dans cette partie du plan l'on peut trouver aussi exprimé le besoin d'encadrer le fait de réutiliser des données dans un contexte où la ré-identification est possible. Le plan reconnaît que l'anonymat complet des données générées ne peut pas être garanti. En clinique comme en recherche il est nécessaire de conserver des données pendant un certain temps et il existe le risque que les personnes soient ré-identifiées. La question se pose sur la nécessité de stocker ou non l'ensemble des données ou seulement une partie. Il est exprimé la nécessité d'informer le patient et de recueillir son consentement en disant que « les données générées appartiennent aux personnes acceptant de les mettre à disposition sachant que de plus, dans ce contexte, elles possèdent un caractère potentiellement ré-identifiant, même si des procédures d'anonymisation standard ont été mises en œuvre ». Il est donc expliqué qu'un encadrement réglementaire, des mesures de vigilance, un contrôle et une sécurisation doivent être mis en place.

## **Chapitre 5 : La législation qui accompagne**

L'encadrement de la génétique par la loi a débuté en France en 1994 avec les lois de bioéthique : la loi n° 94-653 du 29 juillet 1994 relative au respect du corps humain (74) et la loi n° 94-654 du 29 juillet 1994 relative au don et à l'utilisation des éléments et produits du corps humain, à l'assistance médicale, à la procréation et au diagnostic prénatal (75). Ces deux lois ont pour but de garantir le respect du corps humain dans les pratiques médicales, d'encadrer le don et l'utilisation des éléments et produits du corps humain, d'encadrer l'assistance médicale à la procréation et le diagnostic prénatal (76). Ces lois ont été objet de révisions lors des révisions successives des lois de bioéthique de 2004 (77) et 2011 (40) où elles ont évolué sur le sujet de la recherche en génétique humaine, le clonage, la recherche sur l'embryon et les cellules embryonnaires et l'assistance médicale à la procréation, entre autres (75). Les différentes lois de bioéthique ont posé des principes généraux quant à la réalisation des examens des caractéristiques génétiques des personnes. Elles indiquent que « l'examen génétique ne peut être réalisé qu'à des fins médicales, judiciaires ou de recherche scientifique, et uniquement dans des laboratoires autorisés » (75).

L'encadrement de la pratique de la génétique médicale est fait par l'article 16-10 du Code Civil (56) qui exprime 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 ait 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 ». Cet article a été interprété de la façon suivante : l'examen génétique ne peut être fait que dans le périmètre accordé au début du processus avec le patient, soit dans un cadre clinique ou dans un cadre de recherche, et doit être limité à l'étude des gènes concernés par les hypothèses médicales. Par conséquent, la loi n'autorise pas 1. la recherche dans d'autres gènes de données secondaires qui ne soient pas liées à la prescription de l'examen, et 2. rendre les données qui ne soient pas liées à la finalité de l'examen, notamment les données incidentes (36). Le but de cette interdiction est de « protéger le patient d'informations inutiles, angoissantes ou dont la révélation n'est pas désirée » (36). Le non-respect de l'article 16-10 est sanctionné par l'article 226-25 du code pénal qui prévoit un an d'emprisonnement et 15.000 € d'amende (78).

L'arrêté du 27 mai 2013 indique les règles de bonnes pratiques applicables à l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales (36) et précise qui peut prescrire un test génétique et pour quelles raisons. Il énonce quelles sont les informations que doit recevoir le patient en consultation et comment son consentement doit être recueilli, et il explique aussi les conditions dans lesquelles le résultat du test doit être annoncé au patient et quelles informations complémentaires doivent être données à ce moment-là (36)(76). Dans l'information que les professionnels doivent donner au patient il apparaît « le risque éventuel d'identification de caractéristiques génétiques sans relation directe avec la prescription » (36). L'arrêté du 27 mai 2013 reconnaît donc la possibilité de découvertes incidentes et indique qu'« il appartient au médecin de déterminer au cas par cas et dans le cadre du colloque singulier avec son patient la conduite à tenir. (...) Le médecin pourrait être amené à informer le patient des résultats ayant une conséquence clinique connue et en rapport avec l'indication de la prescription. Il pourrait également informer le patient des résultats ayant une conséquence clinique connue, sans rapport avec l'indication de la prescription, en cas d'identification d'une anomalie génétique dont les conséquences sont susceptibles de mesures de prévention, y compris de conseil génétique, ou de soins. En tout état de cause, la délivrance d'une telle information ne pourra se faire qu'avec le consentement exprès du patient » (36). Cet arrêté, contrairement à l'article 16-10 se penche en faveur de rendre les données incidentes sur lesquelles existent des mesures de prévention ou de soins. Elle n'est pas favorable au fait de chercher activement des données secondaires.



Aussi, la loi encadre la prescription d'un examen génétique et dispose que celle-ci ne peut avoir lieu que dans le cadre d'une consultation médicale individuelle, et dans les cas de patients mineurs ou de patients majeurs sous tutelle, seulement si le patient ou sa famille peuvent personnellement être bénéficiaires de mesures préventives ou curatives immédiates (37). Le prescripteur doit être médecin, généticien ou non généticien, mais doit travailler en relation avec un équipe de génétique (36). Toute l'information relative au consentement se trouve dans l'article R1131-4 (73). Il est aussi exprimé qu'il revient au médecin d'orienter la personne vers des professionnels tels que des psychologues qui peuvent aider dans la prise en charge et suivi médical (36). En plus, la loi dispose qu'un patient qui a été diagnostiqué avec une « anomalie génétique grave », pour laquelle des mesures de prévention, de soins ou un conseil génétique peuvent être données, a le devoir d'informer les membres de sa famille à ce sujet, et les professionnels doivent l'accompagner dans ce processus (40).

Quant à la protection des données génétiques et génomiques, leur encadrement dans la loi est fait au niveau européen avec le règlement général sur la protection des données (RGPD) (70) qui est applicable dans tous les pays européens, et au niveau national avec la loi n 2018-493 du 20 juin 2018 relative à la protection des données personnelles (65) qui est une modification de la loi du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés (79). Dans ces deux textes il est reconnu que les données génétiques et génomiques sont des données dites sensibles et qu'elles méritent un processus de sécurité particulier.

La loi prévoit également le risque de discrimination en raison de l'information génétique avec l'article 16-13 (80) qui dit que « nul ne peut faire l'objet de discriminations en raison de ses caractéristiques génétiques » et qui est accompagné d'un article du code pénal qui interdit toute distinction faite sur les caractéristiques génétiques (81) en plus d'un autre article qui interdit toute discrimination faite en raison de caractéristiques génétiques (82). En outre, en France, avec l'article L1141-1 du code de santé publique (83), il est interdit aux assurances de demander des tests génétiques à leurs assurés.

Les états généraux de bioéthique ont exprimé le besoin de débattre les questions de la gestion, du stockage et du croisement des données génétiques et génomiques, et sur la question des découvertes incidentes (52). Il est vraisemblable que des évolutions de la loi soit mises en place lors de la prochaine révision de la loi de bioéthique attendue en 2019.



# **Deuxième partie : Étude sur le degré d'incertitude de la médecine génomique dans le Plan France Médecine Génomique 2025 : Découvertes incidentes, découvertes secondaires, variants de signification inconnue et confidentialité des données.**

---

## **Chapitre 1 : Problématique de la recherche**

En 2015 la France a annoncé le Plan France Médecine Génomique 2025 (66) qui a pour but d'intégrer la médecine génomique dans le système de santé français. Ce plan veut établir le séquençage en routine du génome ou d'une partie du génome dans la pratique clinique concernant des patients atteints de maladies rares, d'oncologie et de maladies dites communes.

La médecine génomique se trouve dans un contexte d'incertitude à cause de la possibilité de trouver des résultats inattendus ou incertains, et aussi en termes de confidentialité des données produites (25). Actuellement en France le séquençage du génome et de l'exome entier ne se font pas de manière routinière en clinique, les examens qui se font sont surtout ciblés sur un gène spécifique ou un panel de gènes concrets. Le PFMG veut surtout mettre en œuvre la réalisation d'exams du séquençage du génome et de l'exome entier (66) avec des techniques de NGS où la possibilité de faire des découvertes incidentes, de mettre en évidence des découvertes secondaires et de trouver des variants de signification inconnue va augmenter. En outre, une grande quantité de données génétiques vont être générées, et en raison de leur capacité intrinsèque de ré-identification, ces données risquent de poser problème pour garantir leur confidentialité.

Il n'existe toujours pas de consensus sur la façon dont on doit gérer ces questions, ni en France, ni à l'échelle internationale. Différentes recommandations ont été faites (45)(47)(51) mais les dispositions légales présentent des contradictions et présentent des points faibles (36)(56)(52). Il faut aussi prendre en compte qu'il s'agit d'une partie de la médecine qui est émergente (9) et par conséquent les besoins et les attentes de la société par rapport à ces techniques ne sont pas encore claires, pas plus que les possibles conséquences psychologiques qui pourraient apparaître ou encore les éventuelles conséquences sociétales de la réalisation en masse de ces examens (57).

Avec ce scénario et la mise en place du PFMG de nombreuses interrogations se posent : Quelle place occupe ce degré d'incertitude dans la démarche du PFMG ? Est-ce qu'il y aurait des changements dans la manière de gérer ces questions par rapport à la façon dont cela se fait actuellement dans les examens de gènes ou panel de gènes ciblés ? Est-ce qu'il y aura un encadrement dans le PFMG de ces questions ? Arrivera-t-on à un consensus ? Quel serait la place du patient dans cet encadrement ? Quel accompagnement va être offert au patient ? et à leur famille ?

La problématique de ce travail et la question abordée dans ce mémoire est la suivante : Découvertes incidentes, découvertes secondaires, variants de signification inconnue et confidentialité des données : comment est gérée l'incertitude présentée par la médecine génomique dans le Plan France Génomique 2025 ?

En raison du fait que nous nous trouvons dans les premières étapes de la démarche du plan, et en plus du retard présenté par celui-ci, il n'est pas possible d'étudier comment les interrogations présentées par la médecine génomique qui nous intéressent dans ce projet sont gérées concrètement par les acteurs du plan France Médecine Génomique 2025. Cependant, afin de pouvoir nous approcher et connaître comment ces questions commencent à être pensées et gérées dans le plan, il nous a semblé pertinent d'interroger certains experts du domaine de la médecine génomique en France qui sont liés au PFMG et qui participeront d'une certaine manière aux discussions sur les dispositifs à mettre en place pour adresser ces questions.

L'objectif principal de cette étude est de connaître comment les questions des découvertes incidentes, les découvertes secondaires, les variants de signification inconnue et la garantie de la confidentialité des données sont appréhendées par les experts dans le plan France Médecine Génomique 2025. Afin de pouvoir arriver à notre objectif, nous nous sommes proposés d'étudier les quatre points suivants :

- Quelles problématiques présentées par les découvertes incidentes, les découvertes secondaires, les variants de signification inconnue et la capacité de ré-identification des données sont identifiées par les différents experts.
- Quel encadrement de ces questions dans le PFMG est proposé par les experts.
- Comment doivent être gérés, selon les experts, le circuit des résultats, la consultation génétique, le temps de réflexion et l'accompagnement psychologique.
- La compatibilité de la loi actuelle avec la démarche du PFMG selon les experts.

Nous avons formulé plusieurs hypothèses :

- Tous les experts sont d'accord sur la nécessité d'encadrer ces questions dans le PFMG.
- Il n'existe pas de consensus entre les différents experts sur la manière de gérer les découvertes incidentes, les découvertes secondaires, les variants de signification inconnue et la confidentialité des données identifiées.
- Il n'existe pas de consensus sur la manière de gérer le circuit des résultats, la consultation génétique, le temps de réflexion et l'accompagnement psychologique.
- La loi actuelle n'est pas compatible avec la mise en place du PFMG.

## **Chapitre 2 : Méthodologie de la recherche**

### **2.1. Matériel**

Afin de pouvoir approfondir notre problématique, une recherche exploratoire et qualitative a été menée avec la réalisation d'entretiens semi-dirigés et d'une analyse thématique. Les entretiens ont été réalisés à partir d'une grille d'entretien (détaillée dans les annexes) avec des professionnels qui ont accepté de participer à l'étude. Les entretiens ont été enregistrés et retranscrits manuellement en documents Word dans leur intégrité. Tous les entretiens étaient anonymisés puis analysés par l'investigateur. Aucun autre logiciel a été utilisé.

### **2.2. Protocole**

Cette recherche n'avait pas pour objectif d'avoir une saturation théorique des données mais plutôt de générer des données exploratoires et d'envisager des perspectives différentes. Pour cela nous avons décidé d'interroger différents acteurs de la génétique médicale aux profils professionnels différents ; un médecin, un biologiste médical, un consultant en génétique, un psychologue et un président d'une association de patients.

La grille d'entretien a été conçue à partir des données de la littérature. Elle contenait des questions ouvertes afin de permettre aux professionnels de construire leur propre discours. Cette grille d'entretien s'est articulée selon les cinq axes suivants :

- Le premier concernait l'opinion des professionnels sur la mise en place du PFMG.
- Le deuxième concernait les recommandations des professionnels sur le circuit des rendus de résultats, consultation génétique, temps de réflexion et accompagnement psychologique.

- Le troisième concernait l'identification des problématiques présentées par les découvertes incidentes, découvertes secondaires, variants de signification inconnue et confidentialité des données.
- Le quatrième concernait l'encadrement proposé sur les découvertes incidentes, découvertes secondaires, variants de signification inconnue et confidentialité des données.
- Le cinquième concernait l'étude de la compatibilité de la mise en place du PFMG avec la loi actuelle.

Les différents discours tenus par les professionnels ont été analysés après la retranscription des entretiens. L'analyse a été faite en deux temps : d'abord une analyse verticale, puis une analyse horizontale.

1. Analyse verticale : Premièrement, nous avons fait une première lecture de chaque entretien afin d'avoir une vision globale de celui-ci. Plus tard, nous avons réalisé une deuxième lecture plus détaillée en élaborant des étiquettes d'analyse pour identifier les points clés des différents discours. Enfin, une troisième lecture détaillée a été réalisée ayant pour but de vérifier la pertinence des étiquettes élaborées antérieurement. Cette méthode d'analyse a permis d'identifier de façon individuelle les problématiques identifiées, les recommandations proposées et les représentations qu'ont les professionnels sur les thématiques étudiées dans cette recherche. En plus, elle a également permis d'analyser la trajectoire des différents discours qui ont eu lieu au cours des entretiens.
2. Analyse horizontale : Nous avons essayé d'identifier les points communs et les différences retrouvées dans l'analyse verticale et de construire un discours commun en tenant compte de la théorie des ensembles et en spécifiant les convergences et les divergences identifiées.

### **2.3. Lieux d'expérimentation**

Les entretiens ont été réalisés avec des professionnels de différentes institutions françaises concrètement dans les régions d'Île-de-France, d'Auvergne-Rhône-Alpes et de Nouvelle-Aquitaine.

### **2.4. Modalité de recrutement des participants**

Le recrutement des professionnels qui ont participé à l'étude a été fait à partir de la liste de contacts des différents professeurs du Master 2 d'Éthique Médicale et Bioéthique de l'Université Paris Descartes et des professionnels interrogés.

Les critères d'inclusion des participants à l'étude étaient :

- Être un professionnel de la génétique médicale en France tel que médecin, consultant génétique, biologiste médicale, psychologue ou représentant d'une association de patients de génétique.
- Travailler actuellement dans une institution française.
- Être liée au PFMG : être membre d'un des groupes de travail formés, participer dans une des études pilotes ou participer dans la mise en place des plateformes de séquençage.

Les critères d'exclusion étaient :

- Le refus du professionnel à participer dans l'étude.

Un mail a été envoyé aux différents professionnels et un rendez-vous a été proposé à ceux qui ont répondu positivement.

## **2.5. Information et consentement**

Le but précis de la recherche n'a pas été énoncé avant de réaliser l'entretien pour ne pas influencer le discours des professionnels. Ils ont été informés qu'il s'agissait d'une recherche d'éthique appliquée au champ de la médecine génomique et particulièrement sur le Plan France Médecine Génomique 2025, mais les mots « découvertes incidentes », « découvertes secondaires », « variants de signification inconnue » et « capacité de ré-identification des données » n'ont pas été employés avant les entretiens.

Les professionnels ont tous été informés qu'il s'agissait d'une recherche anonyme et leur consentement oral pour être enregistrés a été demandé. Le consentement de tous les participants à l'étude a été obtenu. Les participants ont été informés qu'ils pouvaient récupérer une copie de la retranscription de leur entretien ainsi que du mémoire une fois l'étude terminée.

## **2.6. Traitement de l'information**

Les participants à cette étude seront identifiés par un numéro afin de pouvoir garantir leur anonymat. Les différents entretiens ont été enregistrés avec l'aide d'un enregistreur audio et ils ont été intitulés avec un numéro d'entretien selon un ordre chronologique. Après la retranscription des entretiens, les titres des fichiers ont été intitulés aussi uniquement avec le numéro d'entretien correspondant et lors

de l'analyse, le traitement des résultats et la discussion les différents participants à l'étude ont été identifiés comme « P (de professionnel) + numéro » qui correspond au numéro d'entretien.

Notre travail a été effectué dans le respect de toutes les règles qui gèrent le traitement des données actuellement dans la France.

Nous avons réalisé une déclaration de collecte de données dans le cadre d'une recherche de Master 2 à la direction des affaires générales et juridiques de l'Université Paris Descartes. Coordonnées : Florence LEPINE, Chargée d'affaires juridiques, Direction des affaires générales et juridiques de l'université Paris Descartes, 12 Rue de l'École de Médecine, 75270 Paris.

## **2.7. Chercheurs et responsables de l'étude**

Cette étude a été réalisée dans le cadre du Master 2 d'éthique médicale et bioéthique au sein de l'équipe de recherche « ETHique, REcherches, TranslationS (ETRES), composante du centre de recherche des cordeliers (UMRS 1138).

Directrice et responsable de l'étude :

Marie-France Mamzer Bruneel, Professeur des Universités-Praticien Hospitalier (PU-PH), directrice du Laboratoire d'Éthique Médicale et Médecine Légale de l'Université Paris Descartes.

Investigateur de l'étude :

Mar Vallès Poch, Biochimie spécialisée en Génétique Médicale et étudiante en Master 2 d'Éthique Médicale et bioéthique à l'Université Paris Descartes.

## **Chapitre 3 : Résultats de la recherche**

Onze professionnels experts en génétique qui sont liés au PFMG ont été sollicités par mail. L'étude a inclus cinq professionnels qui ont répondu favorablement en vue d'une participation à l'étude ; un médecin, un biologiste médical, un consultant en génétique, un psychologue et un président d'une association de patients, entre février 2019 et avril 2019. Cinq professionnels ont été rencontrés, quatre femmes et un homme, qui font partie d'un groupe de travail du PFMG ou de l'un des projets pilotes ou encore sont liés aux plateformes de séquençage.



Les entretiens ont été numérotés de 1 à 5 en suivant l'ordre dans lequel ils ont eu lieu et ont été enregistrés puis retranscrits pour leur analyse. Le même guide d'entretien été suivi dans tous les cas.

Les entretiens ont eu lieu dans des endroits calmes, quatre ont eu lieu dans des bureaux de travail des professionnels concernés et un par téléphone. Ils ont duré en moyenne 32 minutes, la plus courte étant de 12 minutes et la plus longue d'une heure et 45 minutes.

### **3.1 Analyse verticale**

Après la retranscription écrite de chaque entretien (grille d'entretien dans l'annexe 1), nous avons pu faire une analyse des différents discours des professionnels sur l'arrivée du PFMG, les problématiques identifiées présentées pour les découvertes incidentes (tableau 1), découvertes secondaires (tableau 3), variants de signification inconnue (tableau 5) et confidentialité des données (tableau 7), l'encadrement proposé de ces questions (tableau 2, tableau 4 et tableau 6) les recommandations faites sur le circuit des résultats (section 3.2.6), consultation génétique (section 3.2.6), temps de réflexion (section 3.2.6) et accompagnement psychologique (section 3.2.6), ainsi que la compatibilité de la loi actuelle avec la mise en place du PFMG (tableau 8).

Nous avons aussi pu mettre en évidence des thèmes qui figurent dans la bibliographie tels que les problématiques auxquelles sont confrontés les principaux acteurs, la manque de consensus, la difficulté dans la prise de décision et l'incompatibilité avec la loi.

### **3.2 Analyse horizontale**

L'analyse horizontale des différents entretiens a permis d'identifier les points communs et les divergences lors de l'analyse verticale, et de construire un discours commun en prenant en compte la théorie des ensembles et spécifiant les convergences et les divergences trouvées.

#### **3.2.1 Plan France Médecine Génomique 2025**

Tous les entretiens commencent en demandant l'avis des professionnels sur le PFMG. On trouve un grand consensus sur le fait que le PFMG est un moyen (P1, P2, P3, P5), une facilité (P2), une opportunité (P3, P4, P5) pour accéder à la médecine génomique. Le PFMG est vu aussi comme un besoin, une urgence pour certains patients qui ont la nécessité d'accéder au séquençage du génome et exome (P4). Le PFMG est vu comme un outil qui va donner les moyens (P1, P2, P3, P5), l'organisation et la structuration pour mettre en place le séquençage du génome et exome dans le parcours du soin (P3). Il est vu comme une façon de « pouvoir faire progresser la connaissance » puisqu'il va permettre faire

de la recherche (P1, P2, P3, P5). Aussi, le PFMG est vu comme une manière d'arriver un consensus (P3) et il inspire à certains espoir et confiance (P1, P4).

Mais certains des participants expriment aussi des doutes, notamment quant à l'incertitude du bénéfice (P1, P5) et la qualité de l'encadrement éthique qui est pourtant perçu comme nécessaire par l'un d'entre eux avec la mise en place de ce PFMG (P5). Un autre doute apparaît sur la question de la place des patients dans cette démarche car il est indiqué qu'il s'agit d'un plan basé sur des enjeux politiques, financiers et de compétition internationale (P1, P3). Le risque de « décalage » entre ce qui a été annoncé et la réalité est exprimé, et certains expriment la possibilité que le PFMG soit une « illusion vendue » (P1, P5). Les doutes concernent aussi le fait que le PFMG implique les patients concernés et leurs familles et permettent l'égalité d'accès pour tous les patients (P1, P4). Des incertitudes relatives à la qualité du soin (P1, P5) et au fait que ce plan ait vraiment été le « meilleur des investissements » à faire dans le cadre du soin (P1). Tous ces doutes portent les professionnels à adopter une attitude d'attente et d'observation (P1, P2, P3, P4, P5).

### 3.2.2 Découvertes incidentes

#### Problématiques identifiées

Dans la figure 1 on trouve représenté toutes les problématiques identifiées par les professionnels interrogés qui dérivent des découvertes incidentes et dans le tableau 1 on trouve spécifié quelle problématique a été identifié par chaque professionnel.

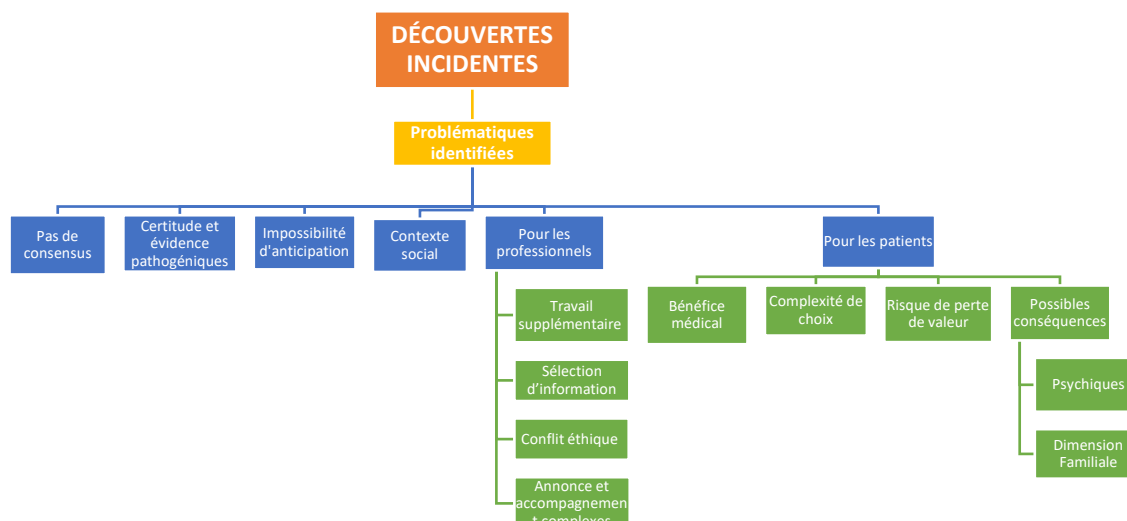


Figure 1. Problématiques identifiées présentées par les découvertes incidentes

Tableau 1 : Analyse des problématiques identifiées présentées par les découvertes incidentes

	P1	P2	P3	P4	P5
Pas de consensus	Oui	Oui	Non	Non	Oui
Certitude et évidence pathogéniques	Non	Non	Oui	Non	Oui
Impossibilité d'anticipation	Oui	Oui	Non	Non	Non
Contexte social	Oui	Non	Non	Non	Oui
Travail supplémentaire	Oui	Non	Oui	Non	Oui
Sélection d'information	Oui	Non	Oui	Non	Oui
Conflit éthique	Oui	Non	Oui	Non	Non
Annonce et accompagnement complexes	Oui	Non	Non	Oui	Oui
Bénéfice médical	Oui	Oui	Oui	Non	Oui
Complexité de choix	Non	Non	Non	Oui	Oui
Risque de perte de valeur	Oui	Non	Non	Non	Non
Conséquences psychologiques	Oui	Non	Non	Non	Oui
Conséquences pour la famille	Oui	Non	Non	Non	Oui

**Légende :**

Oui : en a parlé pendant l'entretien

Non : n'en a pas parlé pendant l'entretien

La première problématique présentée et identifiée concernant les découvertes incidentes est l'inexistence d'un consensus sur ce sujet. Aujourd'hui, chaque laboratoire et service gère cette question de manière différente. Il n'existe aucun consensus, d'un côté la loi les interdit mais d'un autre, en France les données incidentes sont données depuis longtemps.

Le deuxième problème identifié se centre autour de la certitude et l'évidence pathogénique de l'information trouvée. Il est difficile dans certains cas de pouvoir avoir une grande certitude sur le fait que l'information trouvée soit pathogénique et aussi que l'évidence pathogénique soit élevée. Ce fait, qui est présenté comme un facteur décisif dans la gestion des découvertes incidentes fait que ce processus est plus complexe : « le problème réside surtout dans le fait que cela dépend de la certitude de l'information que l'on va fournir. C'est-à-dire que si l'on fournit un risque réel ce n'est pas la même chose que si l'on néglige cette donnée. Il existe peut-être le risque que vous ayez une tumeur du colon par exemple. Et donc, que faire ? Doit-on enlever le colon pour prévenir quelconque risque ? Le problème, c'est la certitude de l'information qui est transmise, à mon avis ». De plus, ce ne sont pas toutes les découvertes incidentes pathologiques qui vont se développer en une maladie, et les entretiens expriment en général que le « risque de surmédicaliser des patients » qui n'auraient jamais développé la maladie existe.

Un autre problème présenté concerne l'impossibilité d'anticiper ces découvertes. Les données incidentes, à différence des données secondaires, sont des données « inattendues », « on ne peut pas s'y préparer », on sait qu'elles peuvent apparaître mais c'est toujours une incertitude : « On ne sait jamais ce que l'on va trouver comme données incidentes... ni le labo, ni le clinicien, ni le patient. Donc, quand le résultat tombe, tout le monde est surpris ».

En outre, certains discours expriment qu'aujourd'hui on est face à un contexte social où il y a une « grosse volonté de savoir », de « connaître l'avenir » ce qui provoque « une sorte de pression de type lobbying » et qui fait qu'il y a une volonté d'avoir des données « en plus ».

On trouve dans les différents discours une claire distinction entre les problématiques auxquelles sont confrontées les professionnels et les patients. Dans les problèmes posés aux professionnels on peut trouver le fait que cela comporte un « travail supplémentaire » au niveau du laboratoire mais aussi au niveau des cliniciens. Le fait de se trouver avec des découvertes incidentes implique plus de temps pris à d'autres patients, fait qui pose des questions en termes « d'éthique et d'équité ». En outre, des problèmes se présentent quant à la sélection d'information à rendre. Cette question est très liée à la problématique présentée antérieurement sur l'évidence pathogénique de ces variants et aussi au fait

de l'existence ou non de prévention ou guérison de la maladie. Elle est présentée comme une difficulté au niveau du laboratoire, sur le choix de l'information à rendre aux cliniciens, et au niveau des cliniciens, sur le choix de l'information à rendre aux patients. Dans cette décision, les professionnels se trouvent souvent confrontés à un « conflit éthique » où ils doivent trouver un équilibre entre le « respect de l'autonomie » du patient et la « responsabilité médicale ». Dans les entretiens, il est exprimé que ce fait peut conduire vers un sentiment de « culpabilité » chez les professionnels selon la décision prise. Il existe une difficulté pour les professionnels, au moment de l'annonce aux patients, qui est désignée comme « situation compliquée et inconfortable ». Il est nécessaire de mûrir la réflexion sur la façon dont on accompagne cette question.

Les problématiques identifiées pour les patients se trouvent autour du bénéfice apporté aux patients et des conséquences que cela peut apporter. Les découvertes incidentes sont identifiées comme quelque chose qui peut être positif mais aussi négatif. Ainsi, l'on parle de « ces résultats des découvertes incidentes, qui peuvent avoir lieu grâce à ces examens ou à cause de ces examens... », ou encore, on exprime une inquiétude car « on risque de trouver de plus en plus de choses indésirables comme ça... ». Le bénéfice des données incidentes est reconnu à cause de leur capacité de prévention, elles donnent une « information en amont pour prévenir ». Mais il est aussi vu comme « une pathologie de plus », et le doute sur le bénéfice que peut apporter la connaissance de ces données se trouve autour des données incidentes sur une maladie qui ne présente pas de prévention ou guérison. Ces découvertes incidentes peuvent avoir des conséquences pour les patients, il est surtout exprimé qu'elles peuvent provoquer des conséquences psychologiques comme l'inquiétude, l'anxiété ou le stress. En outre, elles peuvent aussi comporter des conséquences pour la famille du patient. Pour toutes ces raisons, la complexité à laquelle est confrontée le patient au moment de faire le choix de vouloir savoir ou non est reconnue. Les entretiens expriment aussi qu'il existe un risque que les patients leur accordent une moindre importance en raison du fait qu'il s'agit de données trouvées de manière fortuite.

#### Encadrement proposé

Il existe un consensus important de tous les professionnels qui ont participé à cette étude sur le besoin d'encadrer la question des découvertes incidentes dans le PFMG et dans la médecine génomique en général. Cet encadrement est proposé comme devant être fait tant au niveau des professionnels comme du patient et sa famille, et doit être accompagné d'une réflexion éthique et une révision du cadre législatif. Sept points clés sont identifiées dans les recommandations des différents professionnels :

1. Besoin d'une réflexion en amont sur ce que l'on veut regarder, ce que l'on peut trouver et ce que l'on communique ensuite.
2. Essayer de cibler au maximum les examens.
3. Besoin d'informer le patient en amont de la possibilité de trouver des découvertes incidentes. Cette diffusion de l'information doit être faite par un professionnel expert en génétique. Il n'existe pas de consensus concernant la demande au patient de sa volonté de connaître ou non cette information. D'un côté l'on trouve des professionnels qui considèrent que cette question doit être posée au patient au moment du consentement, mais d'autres considèrent qu'il existe une obligation de communiquer des données incidentes si on les trouve.
4. Désir de fonder la décision de communiquer les résultats sur la certitude de l'information. Il existe un haut consensus sur le fait de communiquer les données qui ont un haut degré de certitude de prédisposition génétique, qui ont un intérêt médical pour le patient et pour lesquelles des mesures de prévention ou de guérison existent. Il n'existe pas de consensus sur la question d'informer ou non des données sur lesquelles il n'existe pas la possibilité d'agir.
5. Besoin de bien réfléchir lors des consultations. Il est exprimé que celles-ci seront plus longues et qu'en raison des données incidentes elles vont à comporter plus de temps de préparation.
6. Besoin d'accompagner le patient et sa famille après la découverte de données incidentes.
7. Besoin de former le grand public sur la possibilité des découvertes incidentes.

Dans le tableau 2 on trouve spécifié quelle recommandation a été faite par chaque professionnel.

Tableau 2 : Analyse de l'encadrement proposé sur les découvertes incidentes

	P1	P2	P3	P4	P5
Encadrement dans le PFMG	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Recommandation 1	Oui	Non	Oui	Non	Oui
Recommandation 2	Oui	Non	Non	Non	Oui
Recommandation 3	Oui	Oui	Non	Non	Non
Recommandation 4	Oui	Oui	Oui	Non	Oui
Recommandation 5	Oui	Non	Non	Non	Non
Recommandation 6	Non	Oui	Non	Oui	Non
Recommandation 7	Non	Oui	Non	Non	Non

**Légende :**

Oui : a fait la recommandation  
Non : n'a fait pas la recommandation

Il est aussi précisé pour les professionnels que pour le moment, dans le modèle de consentement proposé pour les plateformes il n'apparaît pas la question des découvertes incidentes.

### 3.2.3 Découvertes secondaires

#### Problématiques identifiées

Dans la figure 2 on trouve représenté toutes les problématiques identifiées par les professionnels interrogés qui dérivent des découvertes secondaires et dans le tableau 3 on trouve spécifié quelle problématique a été identifiée par chaque professionnel.

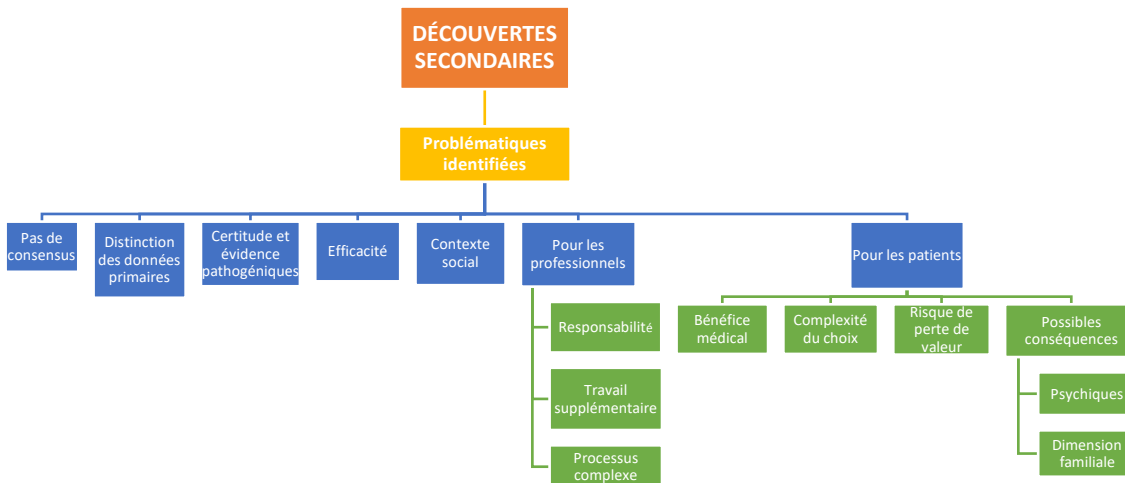


Figure 2. Problématiques identifiées présentées par les découvertes secondaires

Tableau 3 : Analyse des problématiques identifiées présentées par les découvertes secondaires

	P1	P2	P3	P4	P5
Pas de consensus	Oui	Oui	Oui	Non	Oui
Distinction des données primaires	Oui	Non	Non	Non	Non
Certitude et évidence pathogéniques	Oui	Non	Oui	Non	Oui
Efficacité	Oui	Non	Non	Non	Non
Contexte social	Oui	Non	Non	Non	Oui
Responsabilité	Non	Oui	Non	Non	Non

Travail supplémentaire	Oui	Non	Oui	Non	Oui
Processus complexe	Oui	Non	Non	Oui	Oui
Bénéfice médical	Oui	Oui	Non	Non	Oui
Complexité de choix	Non	Non	Non	Non	Oui
Risque de perte de valeur	Oui	Non	Non	Non	Non
Conséquences psychologiques	Oui	Non	Non	Non	Oui
Conséquences pour la famille	Oui	Non	Non	Non	Oui

Légende :

Oui : en a parlé pendant l'entretien

Non : n'en a pas parlé pendant

l'entretien

Deux des professionnels interrogés ne font aucune différence entre les termes de « découvertes incidentes » et « découvertes secondaires », deux les différencient en accord avec les définitions proposées par l'Agence de Biomédecine, et le dernier les différencie mais sans préciser en quoi.

On trouve beaucoup de points communs entre les problématiques identifiées dans le cadre des découvertes secondaires et celles exposées antérieurement dans le cadre des découvertes incidentes. On peut voir néanmoins que dans ce cas, le problème de l'impossibilité d'anticiper n'apparaît pas puisque la recherche est réalisée de façon active et en connaissance de cause de ce que l'on peut trouver.

Il n'existe pas de consensus aujourd'hui vis-à-vis des découvertes secondaires ou des découvertes incidentes en Europe, contrairement aux États-Unis il la recherche active de données incidentes dans les résultats des NGS est la règle.

La recherche de ces données de façon active peut présenter certaines difficultés, même pour les professionnels, si l'on veut les distinguer des données primaires. On trouve aussi dans les discours des différents professionnels le problème de la certitude de l'information et leur évidence pathogénique, qui est exprimée comme un problème présenté au moment de définir la liste des gènes à rechercher de façon où mettre la limite de pathogénicité démontrée. Des doutes sont exprimés quant à l'efficacité de cette recherche active, en raison de son faible rendement (faible nombre de résultats positifs). La question de la pression sociale liée au besoin de toujours « en savoir plus » est évoquée.

Les professionnels de santé évoquent la question de la responsabilité. Pour eux, la différence qui existe entre découvertes incidentes et découvertes secondaires ne se trouve pas dans les conséquences pour



le patient, mais dans le procès, dans la responsabilité ; si on décide de chercher des données secondaires, les professionnels ont la responsabilité de les identifier de façon certaine. Les données secondaires impliquent par ailleurs plus de travail et de temps pour les professionnels et ce fait, comme dans la prise en compte des données incidentes, peuvent générer des questions éthiques et d'équité. À la différence des données incidentes, la complexité du processus ne se trouve pas seulement dans l'annonce des résultats et l'accompagnement des patients mais retentit sur l'ensemble de la gestion de tout le processus.

Dans les problématiques identifiées concernant les patients la question du bénéfice apporté au patient par la recherche active de ces données est similaire à celle qui est générée par les données incidentes, avec une nuance de doute supplémentaire. La complexité du choix qui doit être fait par le patient et le risque d'accorder moins d'importance à ces données à cause du fait que ce sont des données qu'on cherche « en plus » sont également évoqués. Les conséquences pour les patients sont perçues comme similaires.

#### Encadrement proposé

Tous les professionnels interrogés sont d'accord sur le besoin d'encadrer cette question dans le PFMG et dans la médecine génomique en général. On a identifié trois points clés dans le discours sur l'encadrement proposé :

1. Besoin de décider si l'on recherche des données secondaires ou non. Il est exprimé que ce n'est pas une décision qui doit être prise par les médecins, qu'il s'agit d'une décision politique, de santé publique et de la communauté.

Si la décision est prise de rechercher ces données secondaires :

2. Les experts doivent proposer collégalement des règles claires définissant notamment la liste de gènes qui doivent être étudiés. Pour les participants, cette liste doit être « très restrictive » et ne contenir que des gènes avec « pathogénicité bien démontrée ».
3. La question doit être posée au patient, en amont et au moment du rendu des résultats.

Dans le tableau 4 on trouve spécifié quelle recommandation a été faite par chaque professionnel.

Tableau 4 : Analyse de l'encadrement proposé sur les découvertes secondaires

	P1	P2	P3	P4	P5
Encadrement dans PFMG	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Recommandation 1	Oui	Oui	Oui	Non	Oui
Recommandation 2	Oui	Oui	Oui	Non	Oui
Recommandation 3	Oui	Non	Non	Non	Non

**Légende :**

Oui : a fait la recommandation

Non : n'a pas fait la recommandation

Il est aussi précisé pour les professionnels que pour le moment, dans le modèle de consentement proposé pour les plateformes il n'apparaît pas la question des découvertes secondaires.

### 3.2.4 Variants de signification inconnue

#### Problématiques identifiées

Dans la figure 3 on trouve représenté toutes les problématiques identifiées par les professionnels interrogés qui dérivent des variants de signification inconnue et dans le tableau 5 on trouve spécifié quelle problématique a été identifiée par chaque professionnel.

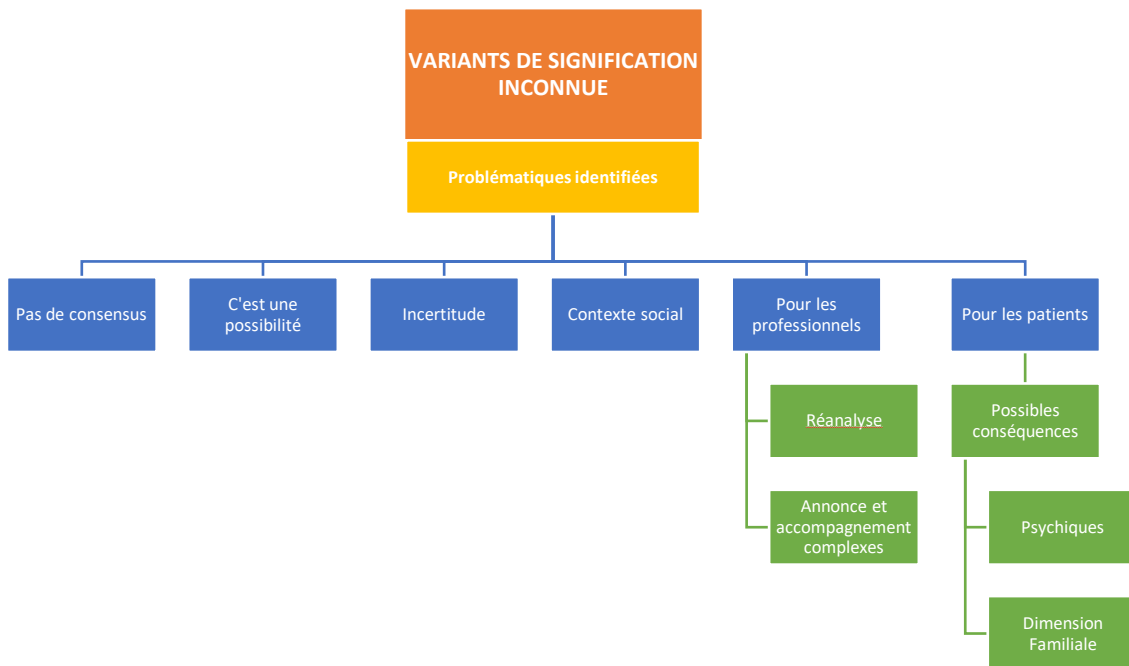


Figure 3. Problématiques identifiées présentées par les variants de signification inconnue

Tableau 5 : Analyse des problématiques identifiées présentées par les variants de signification  
inconnue

	P1	P2	P3	P4	P5
Pas consensus	Oui	Non	Non	Non	Non
C'est une possibilité	Oui	Non	Non	Oui	Non
Incertitude	Oui	Oui	Oui	Oui	Non
Contexte sociale	Oui	Non	Non	Non	Oui
Ré-analyse	Oui	Oui	Non	Non	Oui
Annonce et accompagnement complexe	Oui	Non	Non	Oui	Oui
Conséquences psychologiques	Oui	Non	Oui	Oui	Oui
Conséquences pour la famille	Oui	Non	Non	Oui	Non

Légende :

Oui : en a parlé pendant l'entretien

Non : n'en a pas parlé pendant l'entretien

En ce qui concerne les variants de signification inconnue, comme pour les découvertes incidentes et secondaires, il est exprimé qu'il n'existe pas de consensus aujourd'hui, chaque laboratoire et service gère de manière différente cette question. Ces variants sont présentées comme une possibilité de l'examen, comme un résultat qui peut arriver à cause de la limite des tests génétiques. Cette situation est présentée comme un problème de la génétique en général et auquel les professionnels commencent à « être habitués ».

Les variants de signification inconnue sont identifiées comme synonyme d'incertitude, ils sont présentés comme des résultats incertains. Mais ils sont aussi vus comme des « statuts » qui sont susceptibles d'évoluer, comme une « piste » qui peut nous conduire jusqu'au diagnostic.

On trouve aussi avec les VUS présentées la question du contexte social existant qui fait « pression » et nous conduit à la volonté de « tout voir » et « tout savoir ».

On trouve aussi une différenciation des problématiques auxquelles sont confrontées spécifiquement les professionnels et les patients. Pour les professionnels, le problème se trouve dans la traçabilité de ces données, dans la réinterprétation. Le fait de devoir réinterpréter ces données implique plus de temps pour les professionnels, le besoin de plus de professionnels et pose des problèmes en termes de qui doit être responsable du suivi. En outre, il est exprimé que cette nouvelle analyse pose problème au niveau du stockage des données et dans le besoin d'obtenir le consentement des patients. Il est

aussi exprimé que l'annonce de ces résultats et l'accompagnement du patient supposent une situation très complexe.

Toutes les problématiques identifiées par les professionnels mais concernant les patients sont au niveau des possibles conséquences pour eux. Ces conséquences, il est exprimé que vont être différents « en fonction du niveau de compréhension du patient » et sont surtout psychiques. Il existe un « risque de poids psychologique » à cause de l'incertitude rendue, qui peut provoquer de l'inquiétude, de l'angoisse... Ces VUS conduisent vers une situation « d'attente » où la patience est l'unique solution pour le patient et sa famille. Parfois, le fait de se trouver avec une VUS peut aussi concerner la famille du patient en faisant en sorte qu'ils se soumettent aussi à de nouveaux tests génétiques ce qui peut aussi entraîner des conséquences psychologiques.

#### Encadrement proposé

On trouve aussi un consensus de tous les professionnels interrogés sur le besoin d'encadrer cette question dans le PFMG et dans la médecine génomique en générale. On identifie six points clés dans les discours sur l'encadrement proposé :

1. Besoin d'une réflexion en amont sur les régions que l'on veut étudier afin de cibler au maximum.
2. Les patients doivent être informés de cette possibilité dans la consultation génétique (pas de consensus en ce qui concerne la tenue ou non d'une consultation génétique avant chaque examen génétique). Les patients, au moment de signer leur consentement, doivent avoir connaissance de cette possibilité et cela doit être précisé dans ce consentement.
3. La réinterprétation des données doit être faite par le CAD, qui doit réaliser cette tâche « périodiquement » et sous condition d'avoir le consentement des patients.
4. Il n'y a pas de réponse claire sur quelles VUS doivent être rendues au patient.
5. Il est proposé que chaque clinicien fasse un « choix » sur l'information à transmettre au patient et la « responsabilité » qu'on lui donne pour qu'il la gère. Dans certains cas les professionnels doivent trouver un équilibre entre « l'autonomie du patient » et son « niveau de compréhension ».
6. Besoin d'accompagner les patients et leurs familles.

Dans le tableau 6 on trouve spécifié quelle recommandation a été faite par chaque professionnel.

Tableau 6 : Analyse de l'encadrement proposé sur les variants de signification inconnue

	P1	P2	P3	P4	P5
Encadrement dans PFMG	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Recommandation 1	Oui	Non	Non	Non	Oui
Recommandation 2	Oui	Oui	Non	Non	Non
Recommandation 3	Non	Oui	Non	Non	Non
Recommandation 4	Oui	Non	Oui	Non	Oui
Recommandation 5	Non	Non	Oui	Non	Non
Recommandation 6	Non	Non	Non	Oui	Oui

**Légende :**

Oui : a fait la recommandation  
 Non : n'a pas fait la recommandation

### 3.2.5 Capacité de ré-identification des données

#### Problématiques identifiées

Dans la figure 4 on trouve représenté toutes les problématiques identifiées par les professionnels interrogés qui dérivent de la capacité de ré-identification des données et dans le tableau 7 on trouve spécifié quelle problématique a été identifiée par chaque professionnel.

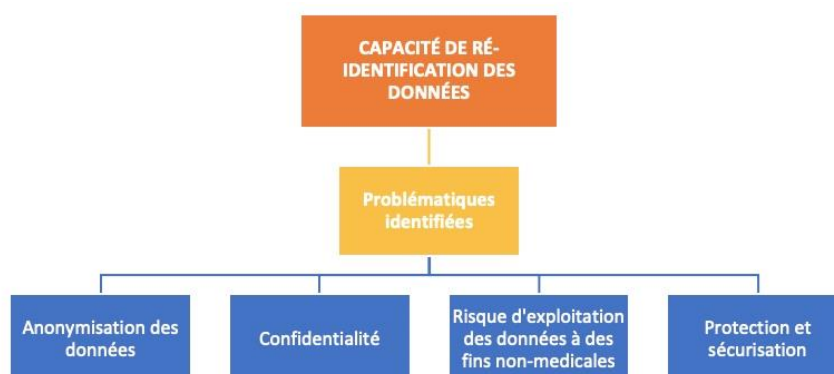


Figure 4. Problématiques identifiées présentées par la capacité de ré-identification des données

Tableau 7 : Analyse des problématiques identifiées présentées par la capacité de ré-identification des données

	P1	P2	P3	P4	P5
Anonymisation des données	Oui	Oui	Oui	Non	Oui
Confidentialité	Oui	Oui	Oui	Non	Non
Risque d'exploitation des données à des fins non-médicales	Oui	Non	Oui	Non	Oui
Protection et sécurisation	Oui	Oui	Oui	Non	Oui

**Légende :**

Oui : en a parlé pendant l'entretien

Non : n'en a pas parlé pendant

l'entretien

Dans le problème identifié autour de l'anonymisation des données, on trouve une divergence de discours. D'un côté, il a été reconnu que les données génétiques et génomiques ne sont pas anonymes mais que cela n'est pas un problème spécifique de la génétique mais du soin en général. D'un autre côté on trouve des arguments qui soutiennent qu'il est difficile de faire rentrer ces données dans l'anonymat et que cela pose problème au PFMG puisqu'il existe une volonté ferme de construire de grandes bases de données à des fins de recherche. On trouve aussi un troisième discours, lequel assure d'abord que ces données génétiques sont anonymes mais qui ensuite conclut qu'il n'est pas possible de préserver l'anonymat de ces données et ajoute qu'il existe un besoin dans le cadre du soin qu'elles ne soient pas anonymes afin de pouvoir identifier le patient correspondant. Ce fait de ne pas pouvoir garantir l'anonymat des données générées pose problème au regard de la loi. En outre, il est exprimé qu'il existe le risque que ces données soient exploitées par des tiers à des fins non médicales (notamment assurances et banques). Aussi, certains discours affirment que les données génétiques sont des « données sensibles » qui méritent une protection spéciale et une sécurisation plus élevée. Mais on trouve aussi un discours différent qui commence par mettre en doute le fait que ces données méritent une protection spéciale par rapport à d'autres données médicales, et finit par dire que ce sont les données prédictives qui méritent plus de protection. On trouve donc, une distinction spéciale pour les données pré-symptomatiques qui est soutenue aussi par plusieurs professionnels interrogés.

On arrive à un consensus sur le fait que les données génétiques et génomiques, ou une partie d'entre elles, méritent une plus grande protection et sécurisation. Le problème se pose sur le comment pour les sécuriser et les protéger. Un grand doute est exprimé dans les différents discours quant à cette protection et à la façon d'y arriver.

### Encadrement proposé

Les participants sont tous d'accord sur le besoin d'encadrer la protection des données dans le PFMG et dans la médecine génomique en général, mais ils ne font pas de recommandations. Ils reconnaissent le besoin d'une protection plus élevée pour ces données, mais ils expriment un doute sur la façon dont s'y prendre et son application dans le PFMG. On trouve dans certains discours une ignorance sur la façon dont cela va être fait dans le PFMG mais une certitude sur le fait que cette question est déjà pensée ; « Comment le font-ils ? Je ne sais pas, mais en tout cas les choses sont pensées pour protéger le patient », et qu'il existe une grande volonté de sécuriser « en tout cas, il y a un gros souci de protéger les données, cela est certain ». On trouve donc une attitude de confiance vis-à-vis du PFMG. On trouve aussi un autre discours qui affirme que c'est la sécurisation générale du soin qui va sécuriser ces données, la loi actuelle, mais l'on ne sait dire de quelle façon. On trouve précisé que cela doit être encadré au niveau du CAD (Collecteur Analyseur de Données du PFMG).

### 3.2.6 Recommandations sur le circuit des résultats, la consultation génétique, le temps de réflexion et l'accompagnement psychologique

#### Circuit des résultats

Avec l'arrivée du PFMG il existe un consensus sur le fait qu'il ne faut pas changer le circuit de résultats actuel des examens génétiques (P1, P3, P5). L'on exprime qu'il est nécessaire que le professionnel qui prescrit l'examen soit aussi celui qui rend les résultats et qu'il soit expert en génétique (P1, P3, P4, P5). Mais il est précisé qu'il existe certains cas où il est nécessaire qu'un médecin spécialiste de la maladie prescrive et rende les résultats, et qu'il y ait aussi un médecin spécialisé en génétique pour qu'il aborde la partie génétique. L'on parle donc de multidisciplinarité (P2, P3, P4). Jusqu'à présent seuls des médecins prescrivent l'examen et rendent les résultats, mais avec l'arrivée de la médecine génomique il est exprimé qu'une évolution des métiers sera nécessaire (P1, P2, P5) ; les consultants en génétiques auraient plus de responsabilités (P1, P2, P5) et les médecins devraient être formés davantage afin de pouvoir répondre aux nouvelles questions posées par les patients (P2). Il est même souhaité, dans certains cas, que la multidisciplinarité s'étende au-delà des médecins et les consultants en génétiques, et que d'autres professionnels tels que des psychologues puisse intervenir (P1, P4, P5).

Une coordination entre laboratoire et service clinique apparaît primordiale afin de pouvoir réfléchir et prendre des décisions ensemble (P1, P3, P5). Cette réflexion et décision doit se faire autour de « ce que l'on veut regarder » et « ce que l'on va rendre » et doit être faite en amont (P1, P3, P5). Il existe « un besoin de règles claires pour le labo » qui est exprimé puisque c'est le laboratoire qui va faire

l'examen et va rendre le diagnostic au clinicien (P1, P3). Dans ce moment-là il va procéder à un premier tri de l'information à rendre au clinicien, et après, le clinicien va à faire un deuxième tri avant de rendre les résultats au patient (P3). Mais ce lien entre laboratoire-clinicien considéré comme « très important » dans ce processus de circuit de résultats avec le PFMG risque de se déformer à cause du fait que les examens de séquençage ne se feront pas dans les laboratoires de diagnostic, mais dans les plateformes (P1, P5). Une connexion nouvelle se rajoute qui est le lien entre plateforme-laboratoire. Ce fait suscite des doutes chez les professionnels sur la façon dont cela va se passer ; « Ça serait en vidéoconférence ? (...) on va perdre en qualité, et aussi en contact humain et relation... », « Je ne sais plus comment cela se passera si les analyses sont faites sur les plateformes et qu'après elles sont transmises aux biologistes... » (P1, P5).

En outre, il y a consensus sur le fait qu'avec le PFMG et l'arrivée de la médecine génomique la frontière entre le soin et la recherche va changer ; « Il va y avoir un vrai continuum soins-recherche avec une frontière très poreuse », « les données qui vont se recueillir dans le cadre du soin vont permettre de faire de la recherche, et c'est explicitement formulé de cette façon dans le PFMG » (P1, P2, P3, P5). Ce changement fait que les professionnels doivent bien expliquer la différence entre soins et recherche pour ne pas confondre les patients, « On doit très bien expliquer que ça n'a rien à voir avec la démarche qui est en cours... », « Je pense que cela peut porter à confusion parce qu'on reçoit une pratique de soins, où se pose un diagnostic, mais on ouvre la porte de la recherche... » (P1).

### Consultation génétique

Il n'existe pas de consensus sur le besoin d'une consultation génétique avant la réalisation d'un examen génétique ou non (P1, P2, P3, P4, P5). D'un côté certains professionnels expriment qu'il est nécessaire de faire une consultation génétique avant chaque examen génétique indépendamment du type d'examen (P1, P4, P5). D'un autre côté, d'autres professionnels pensent que la consultation génétique est nécessaire en fonction du type d'examen ou de la situation ; ils défendent qu'on a besoin d'une consultation génétique avant des examens de séquençage de génome et exome mais que cela n'est pas nécessaire avant un examen de panel de gènes ciblés (P2). Une autre position est qu'on a besoin d'une consultation génétique seulement quand on est dans une situation de génétique constitutionnelle (P3).

Normalement, il n'est pas nécessaire de changer le modèle de consultation génétique, on peut rester dans « une consultation génétique traditionnelle » mais il s'agirait alors de consultations plus longues à cause de la grande quantité d'information générée (P1, P5). Il est exprimé qu'il existe un risque de saturation d'information pour les patients et que c'est pour cette raison qu'il est nécessaire de former



les professionnels sur la façon de gérer ces consultations (P1, P5). Le médecin, qui doit être expert en génétique, doit réfléchir attentivement sur comment diriger ces consultations, et doit informer le patient de la possibilité de trouver des découvertes incidentes, secondaires et variants de signification inconnue (P2, P3). Il est exprimé qu'il est nécessaire de poser en amont la question aux patients pour savoir s'ils veulent ces informations ou non et il est proposé de reposer la question dans le moment du rendement des résultats puisqu'il s'écoule parfois beaucoup de temps entre cette première consultation génétique et le moment de rendement des résultats, et les patients peuvent changer d'avis (P1). Aussi, pour les participants l'on doit informer de la possibilité d'avoir des résultats négatifs et l'on doit décider de la façon dont se passe le rendu des résultats (dans une consultation, par téléphone ou par courrier) (P1). On trouve un consensus sur la préférence de rendre les résultats dans une consultation post-test et sur le fait qu'elle soit faite à la fois à l'oral et à l'écrit, liée au dossier médical du patient (P1, P2, P4, P5).

Dans la première consultation, la consultation pre-test, est le moment où le patient va donner son consentement pour se soumettre à l'examen. Il est exprimé que le temps dédié au consentement va aussi augmenter (P1, P5) et que ce consentement doit expliciter la question des découvertes incidentes et secondaires (dans le cas où l'on décide de les chercher) et aussi la question de la réinterprétation des données (P1, P2). La proposition du modèle du « consentement dynamique » est laissée de côté puisque ce consentement permet de redemander le consentement aux personnes à chaque fois, et celles-ci peuvent changer d'avis (P1).

Il existe un doute sur la façon dont gérer ces consultations avec les enfants, quelle information devrait leur être donnée et le besoin d'avoir les deux parents en consultation pour qu'il n'existe pas le risque d'un biais d'information (P1).

La complexité, la variété et la densité de l'information qui va être donnée aux patients dans ces consultations a été reconnue (P1, P2, P3, P4, P5); « ce n'est pas toujours facile pour le patient de saisir cette information génomique, parce que derrière cette information il y a des attentes », « ce sont des choses assez denses, il va avoir accès à beaucoup de données potentielles, des données différentes, des données auxquelles on peut avoir accès, des données qui vont juste permettre du conseil génétique... » , « C'est compliqué pour le patient de partir avec ces résultats, ils partent avec une mutation, une espèce de chiffre, de lettre, ce n'est pas toujours facile... Ils demandent s'il y a d'autres patients... », « Ce sont des résultats très individualisés et très abstraits pour le patient... ». Ce fait a porté à se poser la question sur la nécessité de mettre à disposition un temps de réflexion ou un accompagnement psychologique dans le cadre de ces examens (P1, P2, P3, P4, P5).

### Temps de réflexion

Il n'existe pas de consensus sur cette proposition (P1, P3, P4, P5). D'un côté, certains professionnels expriment qu'un temps de réflexion doit toujours être proposé dans le cadre des examens en médecine génomique (P1, P4), d'un autre côté d'autres expriment que cela dépend de la situation du patient à qui l'on propose cela (P2, P3), et la dernière vision est que ce temps doit toujours être proposé dans la mesure du possible mais que cela ne va pas être possible à chaque fois (P5). Un temps de réflexion implique plus de temps, lequel dans certaines situations comme dans le cadre du cancer est une ressource limitée et un élément qui joue contre le patient, cela implique aussi une deuxième consultation, faire revenir la personne une deuxième fois, plus d'organisation... par conséquent le temps de réflexion est vu par certains professionnels comme une « complication sur le terrain » (P1, P2, P5).

Il existe un consensus sur le fait que la réflexion doit être en amont (P1, P2, P3, P5). Mais certains expriment que la réflexion est nécessaire pour réfléchir attentivement à toutes les étapes qui concernent le parcours de l'examen (P1, P4, P5), et d'autres que toute la réflexion doit être de décider si l'on veut savoir ou non les données incidentes et/ou secondaires puisqu'elles expriment que dans le cadre de la clinique, les patients n'auront jamais tendance à négliger l'examen compte tenu de l'importance du diagnostic et du traitement dans leur cas (P2, P3).

### Accompagnement psychologique

On ne trouve pas non plus de consensus sur le fait de proposer ou non un accompagnement psychologique au patient et à sa famille (P1, P2, P3, P4, P5). D'un côté il est exprimé que la proposition d'un accompagnement psychologique est nécessaire et même obligatoire dans le contexte de ces examens-là (P2, P4, P5) en disant qu'il existe une « obligation des professionnels d'accompagner les patients », et d'un autre côté l'on trouve qu'un accompagnement psychologique dépend de la situation en disant que c'est seulement dans des « situations complexes » où l'on doit le proposer et que c'est toujours positif d'avoir un psychologue dans le service de génétique mais que ce n'est pas obligatoire (P1, P3).

Les arguments qui soutiennent la proposition d'un accompagnement psychologique sont la grande quantité d'information qui est donnée aux patients (P1, P4, P5), le besoin de travailler sur l'appréhension des attentes du diagnostic (P1, P4), la complexité des résultats qui sont rendus, les conséquences qui peut comporter cette annonce aux patients avec des réactions qui peuvent être « inattendues » (P1), le besoin de « collectivité » qui naît chez les patients au moment du rendu des

résultats (P1) et l'impact familial qui peut avoir (P1, P2, P4, P5). Aussi est exprimé que dans ce cadre- là le travail du psychologue est important au niveau de patient mais aussi au niveau de la communication médecin-patient (P1).

Cet accompagnement est proposé de le dissocier de la consultation génétique, et de le proposer avant l'examen et après l'examen, qui peut être juste au moment du rendement des résultats ou un temps après (P5).

### 3.2.7 Compatibilité de la loi actuelle

Dans l'étude sur la compatibilité de la loi actuelle en France avec le PFMG deux positions sont adoptées ; d'un côté certains professionnels sont d'accord avec l'existence d'une compatibilité de la loi avec la mise en place de la pratique de la médecine génomique et par un autre côté certains professionnels expriment qu'il n'existe pas une compatibilité de la loi. Dans le tableau 8 on trouve spécifié quels professionnels sont en faveur d'une compatibilité de la loi et quels sont en contre.

Les arguments qui ressortent de la non compatibilité de la loi font référence à l'article 16-10 du code civil qui interdit les données incidentes et les données secondaires (dans le tableau 8 on trouve spécifié quels professionnels font référence à cet article). Ce fait est présenté comme un « retard de la loi » et porte à un « besoin de changer la loi » (dans le tableau 8 on trouve spécifié quels professionnels sont en faveur de changer la loi et quels sont en contre). Mais dans ce changement de la loi on ne trouve pas non plus de consensus, puisque d'un côté il est exprimé que ce changement doit aller vers la permission de donner des données incidentes et secondaires et d'un autre côté on trouve exprimé un doute sur quelle direction doit prendre ce changement ; « mais après comment la faire bouger... ce qui est compliqué c'est que les avis qui sont donnés par les uns et les autres sont différents. Par exemple, l'Agence de la Biomédecine dit non, pas de données secondaires, on va réduire au maximum des données incidentes et le dernier avis du Comité Consultatif national d'Éthique propose des études pilotes en population générale. Donc il y a des écarts aussi selon les organismes. Dans les recommandations il y a des écarts... ». En plus, en dehors de cette partie de la loi, il est exprimé un besoin de faire évoluer la loi et de « l'encadrer de manière stricte » comme cela est fait par exemple dans le cas du diagnostic pré symptomatique.

Dans les arguments en faveur de la compatibilité de la loi actuelle avec la démarche du PFMG on trouve d'un côté une méconnaissance de l'article 16-10 et une mise en doute sur l'interprétation faite de cet article : « il faudra réellement bien savoir cela, parce que c'est l'un des problèmes des juristes, les gens

ne sont jamais d'accord sur l'interprétation et je n'ai jamais entendu dire ça » et d'un autre côté comme une condition pour mettre en œuvre ce PFMG : « je pense que oui, sinon je pense qu'on ne ferait pas ce plan, sinon on ne serait pas à la porte de ce plan ».

Tableau 8 : Analyse sur la compatibilité de la loi actuel avec PFMG

	P1	P2	P3	P4	P5
Incompatibilité de la loi actuelle	Oui	Oui	Non	Non	Oui
Reference à l'Article 16-10 du code civil	Oui	Oui	Oui	Non	Non
Besoin de changer la loi	Oui	Oui	Non	Non	Oui

Légende :

Oui : en a parlé pendant l'entretien  
Non : n'en a pas parlé pendant l'entretien

# Troisième partie : Discussion

---

## Chapitre 1 : Discussion de l'étude

### 1.1. Limites de l'étude

Notre recherche s'est intéressée à la mise en place de la médecine génomique et ses conséquences sur la pratique clinique, actuellement débattue en France mais aussi à l'international. En plus des difficultés actuelles, le développement de la médecine génomique va conduire les patients comme les professionnels à faire face à de nouveaux enjeux, de plus en plus fréquents. La gestion de ces nouveaux enjeux n'est aujourd'hui pas consensuelle, puisque chaque professionnel adopte une stratégie différente face à une des problématiques précédemment citées (découvertes fortuites, découvertes secondaires, variants de signification inconnue, et confidentialité des données). Nous avons donc réalisé des entretiens avec les professionnels concernés par la médecine génomique, afin de recueillir et étudier leurs positions sur ces problématiques, alors même que certains d'entre eux n'y sont pas encore confrontés dans leur pratique. La particularité de nos entretiens réside donc sur le fait que nous avons demandé aux professionnels de s'exprimer sur des problématiques auxquelles ils seront confrontés de plus en plus à l'avenir (mais pas nécessairement aujourd'hui), avec l'arrivée de la médecine génomique. Ainsi, les personnes interrogées ont dû anticiper et se projeter sur leur activité professionnelle future pour répondre lors de nos entretiens. Et cette anticipation peut présenter des difficultés comme la difficulté de se projeter dans une situation pas encore vécue ou la difficulté d'avoir une réflexion initiée ou un discours formé sur des problématiques à laquelle ils n'ont pas encore été confrontés.

### 1.2. Discussion de la méthodologie

L'échantillon des professionnels interrogés n'est pas représentatif puisque seulement cinq entretiens ont été réalisés. Cependant, le but de l'étude était de faire une étude qualitative, non quantitative. Notre objectif était d'avoir l'échantillon le plus diversifié possible et d'interroger des professionnels concernés qui présentant des profils différents afin de pouvoir avoir différents points de vue et une vision plus large sur le sujet. Nous avons interrogé un représentant de chaque profil de professionnel que nous avons fixé au préalable, Cependant il aurait été intéressant d'interroger plus de professionnels de chaque groupe afin de pouvoir observer les convergences et les divergences dans les discours des professionnels du même secteur et pouvoir ainsi avoir des nouvelles données.

La grille d'entretien à partir de laquelle nous avons conduit les entretiens comportait des questions très ouvertes, ce qui a permis aux professionnels de construire leur propre discours sur le sujet mais qui a posé également des difficultés. Dans certains cas nous avons dû faire des relances pendant les entretiens afin que les professionnels interrogés puissent répondre aux questions. Concernant l'analyse horizontale des discours nous avons rencontrés parfois des difficultés pour trouver les points clés communs des différents discours.

De plus, le fait d'utiliser la même grille d'entretien pour tous les professionnels interrogés fait que dans certains cas le professionnel ne se sentait pas concerné par la question posée car celle-ci n'était pas directement liée à sa pratique quotidienne.

Nous devons préciser qu'il existe un risque de biais dans notre analyse qualitative à cause de notre manque d'expérience dans le domaine même si nous avons essayé d'être le plus objectif possible et de laisser de côté nos propres représentations sur le sujet. En plus, le fait d'un manque de maîtrise parfaite de la langue française peut avoir aussi limitée l'analyse et l'expression écrite du mémoire.

## **Chapitre 2 : Discussion des résultats**

### **2.1. Quelles attentes de la médecine génomique ?**

Tous les experts qui ont participé à notre étude sont d'accord sur le fait que le PFMG est un moyen et une opportunité pour accéder à la médecine génomique.

Le premier axe de l'entretien concernait la vision globale des professionnels interrogés sur la mise en place du PFMG. Dans cette partie, une trajectoire commune peut être observée dans tous les discours ; dans un premier temps on retrouve un discours positif, en effet les professionnels reconnaissent tous les bénéfices pouvant être apportés par le PFMG. Dans ce premier temps, le discours observé est très enthousiaste, vécu avec beaucoup d'espoir. Cependant, les différents arguments rapportés divergent et des doutes sur l'avenir apparaissent, pour finalement aboutir à un discours plein d'incertitudes.

L'espoir et l'incertitude sont retrouvés dans tous les arguments des professionnels interrogés ainsi que dans la littérature sur la médecine génomique (24)(25). Ces deux sentiments alternent constamment dans les différents discours. La médecine génomique est vécue comme une source d'espoir (24), comme une possibilité de pouvoir faire progresser la connaissance, comme une ouverture vers de

nouveaux horizons pour des maladies qui à ce jour ne connaissent pas la guérison. De plus, elle est considérée comme un outil permettant une médecine plus personnalisée (10). Cependant, le contexte dans lequel se trouve la médecine génomique est plein d'incertitudes (25). Cette incertitude concerne les résultats des examens et leur interprétation médicale, en raison des connaissances encore limitées en génétique mais aussi du retentissement de ces résultats sur les patients et leurs familles (25). La médecine génomique est considérée comme une partie de la médecine émergente (9), sans précédents. Les besoins et les attentes de la société par rapport à cette nouvelle forme de médecine ne sont pas encore clairement identifiés, tout comme ses éventuelles conséquences. L'évolution de la société par rapport à ces techniques (57) est aujourd'hui encore imprévisible.

## **2.2. Discussion sur les enjeux de la médecine génomique**

Les découvertes incidentes sont identifiées dans les discours des professionnels comme étant un des principaux enjeux de la médecine génomique. Et son incidence risque d'augmenter avec l'arrivée du PFMG. Les différentes personnes interrogées disent être confrontées aux problématiques qui dérivent de ces découvertes incidentes. Ces découvertes incidentes ne sont pas une particularité spécifique à la génétique; elles existent également dans d'autres domaines médicaux (45)(53)(52). Cependant, le potentiel de prédiction des découvertes incidentes, tout comme leur capacité de dépasser la dimension familiale, est considéré comme « un objet d'étude différent » (55), et constituent des enjeux éthiques spécifiques.

En revanche, les découvertes secondaires n'impliquent pas les mêmes enjeux. Bien que recherchées de manières actives, leurs données ne sont pas liées à la question clinique. L'ACMG a par exemple recommandé de rechercher des données secondaires en étudiant un panel de 59 gènes de manière routinière dans des examens de séquençage génétique (51). A la différence des données incidentes, ces données ne sont donc pas retrouvées de manière fortuite. Mais elles soulèvent de nouveaux problématiques auxquels vont être confrontés les différents acteurs de ce médecine génomique. Dans notre revue de la littérature, nous avons pu observer qu'il existe une ambiguïté sémantique fréquente concernant les concepts de « découvertes incidentes » et de « découvertes secondaires » (17)(45)(51)(52). Une ambiguïté qui est également présente dans le PFMG (66). C'est pour cette raison que l'Agence de la Biomédecine est en train de publier des nouvelles définitions de ces deux concepts. Cette confusion des concepts a pu aussi être observée dans les résultats de notre recherche. Des cinq professionnels interrogés, seulement deux ont fait une distinction claire entre les données additionnelles trouvées de manière incidente et des données additionnelles secondaires recherchées

activement. Cette confusion ou méconnaissance des concepts a peut-être influencé nos résultats, certains professionnels interrogés ayant fait référence à ces deux concepts par un même terme.

Les variants de signification inconnue sont aussi identifiées comme un enjeu posé par la médecine génomique. Elles sont identifiées comme un vrai défi (46) pour les professionnels mais aussi pour les patients et leurs familles. Il existe un discours commun concernant les VUS, considérées comme des variants génétiques dont il n'est pas certain qu'elles soient pathogènes. Mais ces variants de signification inconnue sont perçues comme une « piste » de recherche pouvant conduire à la réponse ou à la compréhension d'une question clinique. Ce discours de la « piste » est accompagné d'un gros sentiment d'espoir et de confiance envers la recherche et les progrès de la science en générale. Dans la littérature, les variants de signification inconnue sont ainsi présentées comme un grand défi (46), et identifiées par tous les professionnels interrogés comme un des enjeux de la médecine génomique, ce qui n'est pourtant pas le cas dans le PFMG (66). Cette différence de perception entre les professionnels d'un côté et le PFMG de l'autre pose question. S'agit-il d'un oubli « volontaire » du PFMG afin de faciliter la recherche scientifique, en évitant de statuer ou d'encadrer la découverte de variants de signification inconnue ?

Enfin, la confidentialité des données produites par les examens de séquençage constitue également un enjeu posé par la médecine génomique, à la fois dans la littérature (52)(57)(66)(69) mais aussi dans le PFMG (66). La grande quantité des données produites vont être stockées puis potentiellement exploitées à des fins diagnostiques ou de recherche (66)(57). Du fait de la non garantie de l'anonymat (66) des patients et de la capacité de ré-identification des données (22)(35), comment garantir la confidentialité des données des patients (63) ? Cependant, cette problématique n'a pas toujours été identifiée par les experts interrogés dans notre étude. Ainsi, un changement de discours dans l'argumentation de deux des experts a été observé pendant l'entretien. Certains mettent même en doute que les données génétiques et génomiques doivent être considérées comme des données sensibles, d'autres estiment que ces données ne méritent pas un niveau de protection et de sécurisation spéciale, certains pensent aussi qu'aucun problème n'est apparu en termes de confidentialité des données. Est-ce que ce discours met en évidence le manque de réflexion de certains professionnels ? Ou alors s'agit-il de convictions plus profondes ? A la différence des enjeux précédemment abordés, la confidentialité des données n'est pas identifiée par tous les professionnels comme une problématique de la médecine génomique. A défaut, ces entretiens auront peut-être été le moyen d'initier la réflexion sur cette thématique....



### 2.3. Discussion sur l'encadrement proposé

Comme nous l'avons présenté dans la partie contexte de ce travail, il n'existe pas de consensus sur la manière de gérer les découvertes incidentes (56)(36)(47)(57), les découvertes secondaires (17)(56)(36), les variants de signification inconnue (41), ainsi que la sécurité et la confidentialité des données (66)(69)(57). Cette absence de consensus est à l'origine de stratégies différentes adoptées par chaque laboratoire et service face à la gestion de ces enjeux. Par conséquent, certaines décisions peuvent parfois reposer uniquement sur la subjectivité des professionnels (46).

Avec la mise en place du PFMG et la probable augmentation de l'incidence de ces enjeux, les professionnels interrogés reconnaissent tous le besoin d'arriver à un consensus et la nécessité d'un encadrement par le PFMG. Cette observation valide ainsi notre première hypothèse. Les recommandations faites par les experts concernant l'encadrement de ces problématiques dans le PFMG valident notre deuxième et troisième hypothèse. S'il existe certains points de convergence dans les discours des différents professionnels, il n'a pas été observé de consensus sur certains sujets, notamment :

- la nécessité ou non d'une consultation génétique avant de réaliser un examen génétique
- la nécessité ou non d'une discussion avec le patient concernant l'information à lui transmettre en cas de découverte de données additionnelles, et le respect de sa décision le cas échéant
- l'information préalable à délivrer au patient au sujet d'éventuelles découvertes de données additionnelles, y compris les données pour lesquelles il n'existe pas de possibilité d'action médicale
- le besoin de proposer un temps de réflexion aux patients avant de signer le consentement
- le besoin de proposer un accompagnement psychologique aux patients et leurs familles

Mais comment confier de telles informations à un patient souvent vulnérable à ce moment particulier de la prise en charge ? Le patient est-il en mesure de prendre des décisions de manière autonome sur des problématiques dont ni le médecin ni le patient lui-même ne maîtrisent réellement les conséquences ?

Pour les professionnels, il est difficile de trouver l'équilibre entre le respect de l'autonomie du patient d'une part, et la responsabilité médicale ainsi que la protection du patient d'autre part. Ces dernières années, un changement semble avoir lieu. Le paternalisme médical est peu à peu abandonné au profit d'une implication croissante des patients. Ces derniers sont sollicités en vue d'une participation active aux décisions de santé les concernant, renforçant « l'autonomisation des patients » ou « patient empowerment » en anglais (84)(85).

Dans le cadre de la génétique médicale et la médecine génomique, on observe également un désir des patients et de la société en générale d'une plus grande information et d'une plus grande autonomie dans leurs prises de décisions (26). Les patients reconnaissent le haut degré du niveau de l'information, la quantité importante d'information qui peut parfois être délivrée, l'incertitude et les conséquences que peut provoquer cette information, ainsi que la difficulté rencontrée lors de la prise de décision. Malgré ces difficultés, les patients semblent exprimer le désir voire la nécessité d'une plus grande information et d'une participation plus active aux décisions relatives à leur état de santé (26).

Certains des experts interrogés ont exprimé dans leur discours le sentiment d'une société qui veut aujourd'hui « tout savoir » et qu'il existe « une obligation pour les professionnels de les accompagner ». Les professionnels qui soutiennent cette idée sont ceux en faveur :

- de la consultation génétique systématique avant de réaliser un test génétique afin de communiquer aux patients l'information détaillée relative à l'examen et leurs possibles conséquences
- de la discussion avec les patients concernant les données incidentes, secondaires et les variants de signification inconnue, dont l'avis doit être respecté
- de la proposition systématique d'un temps de réflexion avant signature du consentement
- d'un accompagnement psychologique

D'autres professionnels expriment dans leur discours la volonté de protéger les patients, au détriment parfois de l'autonomie de ces derniers. Les arguments mis en avant par ces professionnels sont :

- la quantité importante d'informations qui existe dans le champ de la génétique
- l'incertitude des résultats, des conduites à tenir, et des possibilités thérapeutiques
- le retentissement psychologique également incertain et qui peut prendre au dépourvue les patients (26)
- la responsabilité des médecins de toujours pour qu'il soit possible d'améliorer l'état de santé des patients, ce qui ne peut être garantie pour certaines données génétiques

Par ailleurs, il a aussi été observé une position intermédiaire dans le discours de certains professionnels, qui consiste à adapter l'information et l'autonomie du patient au cas par cas.

Par ailleurs, les entretiens réalisés et l'étude du PFMG mettent en évidence le peu d'intérêt à proposer un encadrement permettant de garantir une protection et une confidentialité des données. L'absence de recommandations à ce sujet pourrait provenir d'un manque de réflexion des professionnels mais

aussi de l'aspect relativement nouveau de cette problématique (52). De plus, il s'agit d'un enjeu auquel les professionnels ne sont pas directement confrontés directement dans leur pratique de routine.

Enfin, il est possible que les recommandations faites par les experts du PFMG soient plus proches des recommandations existantes en Europe, faites par l'ESHG (17). Il existe une volonté d'être plus prudent et de cibler au maximum tous les examens de NGS, par rapport aux recommandations américaines faites par l'ACMG (51)(49) qui semblent plus libérales pour favoriser la recherche de plus de gènes sans forcément tenir compte des conséquences pour l'individu et de sa vulnérabilité à ce moment de la prise en charge.

#### **2.4. Discussion sur la compatibilité du PFMG avec la loi existante**

Il existe de grandes divergences dans les discours des experts sur la compatibilité de la loi actuelle avec le PFMG : certains pensent que le PFMG est compatible avec la loi actuelle, d'autres estiment qu'une réforme de la loi est nécessaire.

Comme précisé dans la première partie de notre travail, il existe actuellement en France une contradiction dans la loi au sujet des données incidentes et secondaires. En effet, l'article 16-10 du Code Civil (56) n'autorise ni de rendre les résultats de données incidentes ni la recherche des données secondaires (36). Cependant, l'arrêté du 27 mai 2013 (36) reconnaît la possibilité de découvertes incidentes.

Ainsi, les personnes interrogées pour qui le PFMG est non compatible avec la loi font référence à l'article 16-10 du Code Civil. Cette incompatibilité avec la loi est mentionnée par deux des professionnels interrogés, les autres trois indiquant n'avoir aucune connaissance de cette interdiction. Cette méconnaissance de la loi pourrait expliquer que les résultats des données additionnelles soient rendus aux patients depuis longtemps lors des consultations en France. Mais la loi n'aurait-elle pas besoin d'être réformée, modernisée, afin de proposer un cadre légal compatible avec les pratiques médicales de son époque et les progrès du 21<sup>ème</sup> siècle ? Certains experts défendent un changement partiel de la loi qui porterait uniquement sur les données incidentes et secondaires, alors que d'autres sont en faveur d'une révision plus profonde de la loi afin d'encadrer l'évolution de la médecine génomique dans sa globalité.

D'une certaine manière, l'étude du cadre juridique a permis de valider notre dernière hypothèse d'une incompatibilité du PFMG avec la loi française actuelle. Et cette incompatibilité légale est

double : premièrement, elle fait référence aux données incidentes dont les résultats ne peuvent théoriquement pas être rendus aux patients en France, et aux données secondaires qui ne peuvent normalement être recherchées, bien que ces deux pratiques soient courantes dans certains laboratoires et services hospitaliers depuis longtemps. Certains des experts interrogés ont même précisé que les consentements proposés pour les plateformes informatiques ne mentionnent à aucun moment les concepts de données incidentes et secondaires. Deuxièmement, l'incompatibilité légale fait référence à l'absence de règles claires et au besoin d'encadrement légal spécifique pour certains points du processus, comme par exemple qui la réalisation des examens de NGS.

Enfin, les recommandations en train d'être émises par l'Agence de la Biomédecine ne sont pas non plus en faveur de la légalisation des pratiques autour des données additionnelles. Si l'Agence de Biomédecine se positionne contre l'exploitation de ces données additionnelles, il ne s'agira peut-être plus de moderniser la loi... mais au contraire de rappeler aux professionnels leurs droits et leurs devoirs en conformité avec la loi. Où est l'intérêt des patients ?

## **2.5. Un discours lié à la pratique de leur métier ?**

Notre étude repose sur l'interrogatoire d'un échantillon de personnes concernées et travaillant sur la génétique, mais ces professionnels ont eu des formations différentes aboutissant à des métiers et des profils différents.

Cette singularité a rendu possible d'étudier une même problématique par l'intermédiaire de prismes variés. Si certaines convergences d'idées ont été identifiées, un nombre considérable des divergences sont apparues, sans consensus possible sur plusieurs thématiques. Ces divergences d'idée résultent-elles d'opinions intrinsèques à l'individu (éducation, croyance, milieu socio-culturel) ou sont-elles le fruit de la formation et du parcours professionnel de chacun ?

Bien que la diversité d'opinions dans les discours est une caractéristique de notre objet d'étude, notre analyse horizontale et l'utilisation de la théorie des ensembles ont permis de mettre en évidence certaines valeurs communes présentes dans les discours du consultant en génétique, du psychologue et du président de l'association des patients.

Dans les discours de ces trois professionnels, la place du patient apparaît centrale et omniprésente. Ces professionnels s'intéressent à l'implication des patients et de leurs familles dans la démarche de mise en place du PFMG. Ils évoquent plus longuement et précisément les conséquences psychologiques possibles que les enjeux de la médecine génomique peuvent provoquer chez les

patients. Ce sont également les seuls qui abordent les possibles conséquences pouvant toucher les familles des patients. Ils sont enfin les seuls parlant d'une consultation génétique obligatoire avant la réalisation de tout examen génétique. Selon eux, cela permettrait d'aborder avec le patient les informations qu'il souhaitera connaître au moment du rendu des résultats. Ils considèrent qu'un temps de réflexion doit toujours être proposé et s'intéressent d'avantage à l'accompagnement proposé aux patients et à leur famille.

## **2.6. Un discours lié à la préoccupation de leur métier ?**

Il paraît logique de penser que les différentes perspectives que nous avons explorées en interrogeant les différents experts sont influencées par leur formation professionnelle et l'exercice de leur métier. Alors, est-ce que le discours des personnes interrogées est aussi influencé par d'autres éléments que leur formation professionnelle et l'exercice de leur métier ? Car chaque professionnel a aussi sa propre représentation sur le sujet, qui se construit en fonction de la personnalité de l'individu et du contexte de la confrontation avec ce sujet.

Point important, nous avons eu l'impression dans certains cas que les professionnels ne se sentaient pas concernés par la question posée lors des entretiens réalisés. Ils ont parfois décidé de ne répondre à la question ou ils ont demandé des informations supplémentaires. Nous avons également pu observer un discours assez pauvre sur certaines thématiques comme celle de l'encadrement proposé pour la confidentialité des données ou celle d'aborder avec les patients et leur famille les possibles conséquences des résultats génétiques. Ces deux exemples illustrent bien la difficulté des professionnels à dépasser les préoccupations qui concernent leurs propres pratiques. Il n'existe pas de réflexion sur l'encadrement des processus de sécurisation et protection des données dans le PFMG car ce n'est pas un problème auquel vont être confrontés de manière routinière les professionnels interrogés. Il en va de même concernant les possibles conséquences des techniques de NGS sur les patients et leurs familles qui n'occupent pas une place importante dans les discours du biologiste médicale ou du médecin, peut-être car cela ne les concerne pas directement.

Ainsi, nos résultats permettent de conclure qu'il existe une difficulté pour les professionnels à réfléchir et à construire un discours sur une thématique à laquelle ils ne sont pas confrontés dans leur exercice professionnel. Cela conforte notre méthodologie qui visait à étudier une même thématique en s'intéressant à des profils professionnels différents, permettant de recueillir des points de vue différents. Notre travail met également en évidence la nécessité d'une multidisciplinarité.

Pouvons-nous identifier dans les résultats de l'étude une réflexion sur le principe éthique de justice ? Nous pouvons parler de l'entretien avec le psychologue, qui était le plus long et dense de tous les entretiens. Le discours du psychologue est le plus complet de tous les discours analysés car il exprime une réflexion importante et soulève beaucoup de nouvelles questions. Il aborde les différents points de vue des acteurs concernées : ceux du laboratoire, des cliniciens, des patients, des familles de patients, son propre point de vue de en tant que psychologue, mais aussi celui de la société en générale. Mais en abordant le point de vue des différents protagonistes, le psychologue ne fait-il pas part d'une préoccupation liée à sa propre profession ?

## **2.7. Quelle est la place des patients dans ce discours ?**

Dans des entretiens, certains professionnels ont mis en doute que l'intérêt des patients faisait partie des objectifs principaux du PFMG. Et cela malgré le fait que patients et familles aient été impliqués dans la mise en œuvre de ce plan, comme indiqué dans la démarche du PFMG (66).

Déjà évoqué précédemment, la place des patients occupe d'avantage certains discours que d'autres. L'importance donnée à la place des patients peut varier en fonction du profil professionnel de la personne interrogée. La discussion sur la place que doit occuper le patient dans le contexte de la médecine génomique fait écho au respect du principe d'autonomie du patient. Plusieurs difficultés ont été identifiées lors des entretiens réalisés : quel degré d'information faut-il donner au patient ? quelles conséquences (psychologiques, pratiques) pour le patient qui reçoit l'information ? après qu'il ait reçu l'information, la décision doit-elle être laissée au patient ?

Au début de cette discussion, la volonté des patients et de la société d'en finir avec le paternalisme médical a déjà été évoquée, tout comme le désir de responsabilité des patients concernant la gestion de l'information et la prise de décision (26). Cependant, la quantité d'information délivrée et sa complexité font que sa compréhension n'est pas toujours simple, même pour les experts (41)(17). De plus, certains patients ne souhaitent pas se voir confier de responsabilité s'éloignent et préfèrent rester dans un système relationnel plus proche du paternalisme médicale (86). Certains des experts interrogés dans notre étude ont proposé d'adapter pour chaque patient la responsabilité donnée en fonction de leur niveau de compréhension. Mais comment évaluer objectivement ce niveau de compréhension ? En fonction de quels critères ? N'est-ce pas aussi une forme de paternalisme de décider qui peut recevoir quel degré d'information ?

Le niveau de responsabilité confié aux patients se trouve aussi confronté avec la responsabilité médicale. Pour certains professionnels, il peut s'avérer difficile de respecter la décision du patient de ne pas vouloir connaître une découverte incidente alors qu'existe une possible action médicale. Car certains médecins pensent que leur responsabilité est de toujours œuvrer à l'amélioration de la santé de leurs patients. Cette difficulté, est exprimée par les professionnels, à l'origine parfois d'un sentiment de culpabilité. Et cette culpabilité est alimentée par les conséquences des décisions prises par les patients. Cet enjeu de la « responsabilité » renvoie aussi à la controverse qui a eu lieu quand l'ACMG a publié les recommandations sur la recherche active « obligatoire » de la liste des 59 gènes en routine dans tous les examens de génome ou exome complet (58)(45). Cette recommandation avait été jugée comme une violation des principes éthiques tels que le principe d'autonomie du patient et le droit de ne pas savoir (53). Elle avait conduit à une actualisation des recommandations et à la possibilité pour les patients de se soustraire à l'analyse de ces gènes (51)(53)(43).

Comment considérer le fait de divulguer une découverte incidente qui impliquerait une action médicale sachant que le patient a exprimé une volonté de ne pas vouloir savoir ? En cas de non-respect de la volonté du patient, peut-on parler d'une violation des principes éthiques ?

## Conclusion

---

Les résultats de cette étude ne permettent pas de tirer des conclusions définitives mais permettent de faire une exploration des différents points de vue de certains des acteurs principaux concernés par la problématique de recherche abordée et d'identifier certains points clés pouvant servir de base à une réflexion future.

Cinq entretiens à des professionnels de profils différents qui sont concernés par le sujet ont été réalisés et la formation d'un discours commun à partir des réflexions des différents experts a été faite en spécifiant les points de convergence et de divergence existants.

Avec la mise en place du Plan France Médecine Génomique 2025 la France ouvre les portes à la médecine génomique, une partie de la médecine qui est émergente et qui génère beaucoup d'attentes, en plus de créer de nouveaux défis et de nouvelles situations pour les professionnels, les patients et leurs familles et la société en général. L'arrivée de la médecine génomique va supposer quatre grands enjeux tels que les découvertes incidentes, les découvertes secondaires, les variants de signification inconnue et la confidentialité des données, ainsi que de nombreuses problématiques qui dérivent de ce sujet et qui ont été identifiées dans le cadre de cette étude. En outre, l'absence de consensus des experts sur la façon de gérer ces questions a été identifiée avec la réalisation de plusieurs entretiens qui reflètent le manque d'accord qu'il existe aujourd'hui en France et aussi à l'international.

Nous rappelons que la question de recherche abordée dans ce mémoire était la suivante : Découvertes incidentes, découvertes secondaires, variants de signification inconnue et confidentialité des données : comment est gérée l'incertitude présentée par la médecine génomique dans le Plan France Génomique 2025 ? La réalisation de cette étude ne nous a pas permis de répondre à la question posée. Nos résultats nous ont conduit à identifier un manque d'encadrement sur la gestion de ces questions dans le PFMG, un manque de consensus sur l'encadrement proposé par les experts concernés interrogés et qu'il existe actuellement dans la loi française une incompatibilité relative à ces questions avec la mise en place du PFMG.

La science avance à une vitesse telle que parfois les propres experts et la société dans son ensemble n'ont pas le temps d'assimiler et de savoir comment faire face à ces changements. Ce progrès



scientifique avance parfois plus vite que la réflexion éthique et la réflexion du cadre législatif. Il existe aujourd'hui un besoin d'arriver à avoir un consensus et d'homogénéiser la gestion de ces questions, en plus d'un encadrement dans le PFMG et dans la loi. Nous proposons que pour arriver à ce consensus, une réflexion éthique autour de l'autonomie du patient est nécessaire ; une réflexion où l'on équilibre la responsabilité médicale et le respect de l'autonomie des patients, où l'on établit non seulement quelles responsabilités peuvent adopter les patients mais aussi celles qu'ils sont disposés à adopter. Il est également nécessaire de réfléchir à l'accompagnement que doivent offrir les experts aux patients et à leurs familles afin de faire face à ces nouveaux conflits. En outre, nous proposons que cette réflexion soit menée à bien en instaurant un dialogue entre les différents acteurs concernés.

## Liste des principales abréviations

---

ABM : Agence de la Biomédecine

ACMG : American College of Medical Genetics and Genomics

ADN : Acide désoxyribonucléique

ARN : Acide ribonucléique

AMP : Association for Molecular Pathology

CCNE : Comité Consultatif National d’Ethique

ESHG : European Society of Human Genetics

HAS : Haute Autorité de Santé

NGS : Next Generation Sequencing

OPESCT : Office parlementaire d’évaluation des choix scientifiques et technologiques

PFMG : Plan France Médecine Génomique

VUS : Variants de signification inconnue

WES : Whole Exome Sequencing

WGS : Whole Genome Sequencing

## Bibliographie

---

1. Kessler C. Genomics and Precision Medicine: Implications for Critical Care. AACN Adv Crit Care. 2018;29(1):28-35.
2. Epstein CJ. Medical Genetics in the Genomic Medicine of the 21st Century. Am J Hum Genet. sept 2006;79(3):434-8.
3. National Human Genome Research Institute. International Consortium Completes Human Genome Project. [cité le 27 avr 2019]; Disponible: <https://www.genome.gov/11006929/2003-release-international-consortium-completes-hgp>
4. Watson JD, Crick FHC. Molecular Structure of Nucleic Acids: A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid. Nature. avr 1953;171(4356):737.
5. Guttmacher AE, Collins FS. Welcome to the Genomic Era. N Engl J Med. 4 sept 2003;349(10):996-8.
6. MEDECINE : Définition de MEDECINE [En ligne]. [cité le 6 mai 2019]. Disponible: <https://www.cnrtl.fr/definition/medecine>
7. [En ligne]. Larousse É. Définitions : génome - Dictionnaire de français Larousse; [cité le 6 mai 2019]. Disponible: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/g%C3%A9nome/36594>
8. ESHG. Information about the Committee and Publications [En ligne]. Disponible: <https://www.eshg.org/fileadmin/www.eshg.org/documents/UKGenomicMedicineLords.pdf>
9. [En ligne]. National Human Genome Research Institute. Genomics and Medicine; [cité le 6 mai 2019]. Disponible: <https://www.genome.gov/health/Genomics-and-Medicine>
10. Hamburg MA, Collins FS. The Path to Personalized Medicine. N Engl J Med. 22 juill 2010;363(4):301-4.
11. Sanger F, Nicklen S, Coulson AR. DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. Proc Natl Acad Sci U S A. déc 1977;74(12):5463-7.
12. Chial, H. DNA Sequencing Technologies Key to the Human Genome Project. Nature [En ligne]. [cité le 3 juin 2019]; Disponible: <https://www.nature.com/scitable/topicpage/dna-sequencing-technologies-key-to-the-human-828>
13. Plöthner M, Frank M, von der Schulenburg J-MG. Cost analysis of whole genome sequencing in German clinical practice. Eur J Health Econ. 1 juin 2017;18(5):623-33.

14. Nimwegen KJM van, Soest RA van, Veltman JA, Nelen MR, Wilt GJ van der, Vissers LELM, et al. Is the \$1000 Genome as Near as We Think? A Cost Analysis of Next-Generation Sequencing. *Clin Chem*. 1 nov 2016;62(11):1458-64.
15. Mardis ER. Next-Generation DNA Sequencing Methods. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 1 sept 2008;9(1):387-402.
16. Gomes A, Korf B. Chapter 5 - Genetic Testing Techniques. Dans: Robin NH, Farmer MB, rédacteurs. *Pediatric Cancer Genetics* [En ligne]. Elsevier; 2018 [cité le 6 mai 2019]. p. 47-64. Disponible: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323485555000053>
17. van El CG CG, Cornel MC, Borry P, Hastings RJ, Fellmann F, Hodgson SV, et al. Whole-genome sequencing in health care. *Eur J Hum Genet*. juin 2013;21(6):580-4.
18. International Human Genome Sequencing Consortium. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature*. févr 2001;409(6822):860.
19. Ayuso C, Millán JM, Mancheño M, Dal-Ré R. Informed consent for whole-genome sequencing studies in the clinical setting. Proposed recommendations on essential content and process. *Eur J Hum Genet*. oct 2013;21(10):1054-9.
20. CNIL. Rapports annuels [En ligne]. [cité le 2 mai 2019]. Disponible: <https://www.cnil.fr/fr/mediatheque/rapports-annuels>
21. Inserm. Enjeux sociétaux des tests génétiques [En ligne]. [cité le 4 mai 2019]. Disponible: [http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/107/Chapitre\\_12.html#tab12.III](http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/107/Chapitre_12.html#tab12.III)
22. Kohane, Hsing M, Kong SW. Taxonomizing, sizing, and overcoming the incidentalome. *Genet MedGenet MedGenet Med*. 2012;14:399-404.
23. Wright C, PHG Foundation. Next steps in the sequence: the implications of whole genome sequencing for health in the UK. Cambridge : PHG Foundation; 2011.
24. Rial-Sebbag E. Médecine et génétique humaine [En ligne]. ERES; 2018 [cité le 25 oct 2018]. Disponible: <https://www.cairn.info/traité-de-bioéthique-iv--9782749260839-page-193.htm>
25. Malzac P. Les techniques de séquençage de nouvelle génération. *Laennec*. 12 juill 2016;Tome 64(3):6-17.
26. Townsend A, Adam S, Birch PH, Lohn Z, Rousseau F, Friedman JM. « I want to know what's in Pandora's Box »: comparing stakeholder perspectives on incidental findings in clinical whole genomic sequencing. *Am J Med Genet A*. oct 2012;158A(10):2519-25.

27. Luque Bernal RM, Buitrago Bejarano RJ. Assessoria genética: uma prática que estimula a eugenia? Rev Cienc Salud. 31 janv 2018;16(1):10.
28. Wertz D.C. et al. Les problèmes éthiques rencontrés en génétique médicale [En ligne]. [cité le 3 avr 2019]. Disponible: [https://www.who.int/genomics/publications/en/ethical\\_issuesin\\_medgenetics%20report\\_french.pdf](https://www.who.int/genomics/publications/en/ethical_issuesin_medgenetics%20report_french.pdf)
29. Douay S. Tests génétiques en entreprise. Rev Int Droit Econ. 2003;t. XVII, 2(2):233-72.
30. Pfeiffer NL, Veach PM, LeRoy BS. An investigation of genetic counselors' discussion of genetic discrimination with cancer risk patients. J Genet Couns. oct 2003;12(5):419-38.
31. Haga SB. Chapter 34 - Overview of Policy, Ethical and Social Considerations in Genomic and Personalized Medicine. Dans: Ginsburg GS, Willard HF, rédacteurs. Genomic and Personalized Medicine (Second Edition) [En ligne]. Academic Press; 2013 [cité le 7 mai 2019]. p. 392-404. Disponible: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123822277000343>
32. Haga SB. Chapter 18 - Genome Policy Considerations for Genomic Medicine. Dans: Ginsburg GS, Willard HF, rédacteurs. Essentials of Genomic and Personalized Medicine [En ligne]. San Diego : Academic Press; 2010 [cité le 7 mai 2019]. p. 209-22. Disponible: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123749345000180>
33. International Human Genome Sequencing Consortium. Finishing the euchromatic sequence of the human genome. Nature. oct 2004;431(7011):931.
34. The 1000 Genomes Project Consortium. A global reference for human genetic variation. Nature. oct 2015;526(7571):68-74.
35. [En ligne]. CNIL. RGPD : de quoi parle-t-on ?; [cité le 9 mai 2019]. Disponible: <https://www.cnil.fr/fr/rgpd-de-quoi-parle-t-on>
36. 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.
37. Article R1131-5. Code de la santé publique.
38. Eur J Hum Genet. Genetic testing in asymptomatic minors: recommendations of the European Society of Human Genetics. Eur J Hum Genet. juin 2009;17(6):720-1.
39. Malzac P. Renoncer au secret dans l'intérêt d'un tiers ? Secret et information familiale en génétique médicale [En ligne]. ERES; 2013 [cité le 30 avr 2019]. Disponible: <https://www-cairn-info.sirius.parisdescartes.fr/peut-on-vraiment-se-passer-du-secret--9782749239330-page-153.htm>
40. LOI n° 2011-814 du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique.

41. O'Daniel JM, McLaughlin HM, Amendola LM, Bale SJ, Berg JS, Bick D, et al. A survey of current practices for genomic sequencing test interpretation and reporting processes in US laboratories. *Genet Med*. mai 2017;19(5):575-82.
42. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. mai 2015;17(5):405-23.
43. Kalia SS, Adelman K, Bale SJ, Chung WK, Eng C, Evans JP, 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*. févr 2017;19(2):249-55.
44. Berg JS, Khoury MJ, Evans JP. Deploying whole genome sequencing in clinical practice and public health: Meeting the challenge one bin at a time. *Genet Med*. 9 mai 2011;13:499-504.
45. Green RC, Berg JS, Grody WW, Kalia SS, Korf BR, Martin CL, et al. ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet*. juill 2013;15(7):565-74.
46. Vears F, et al. Reporting practices for variants of uncertain significance from next generation sequencing technologies. *ScienceDirect*. oct 2017;Pages 553-558.
47. Claustres M, Kožich V, Dequeker E, Fowler B, Hehir-Kwa JY, Miller K, et al. Recommendations for reporting results of diagnostic genetic testing (biochemical, cytogenetic and molecular genetic). *Eur J Hum Genet*. févr 2014;22(2):160-70.
48. Saelaert M, Mertes H, Baere ED, Devisch I. Incidental or secondary findings: an integrative and patient-inclusive approach to the current debate. *Eur J Hum Genet*. oct 2018;26(10):1424.
49. Hehir-Kwa JY. Towards a European consensus for reporting incidental findings during clinical NGS testing. *Eur J Hum Genet*. déc 2015;23(12):1601-6.
50. Otten E, Plantiga M, Birnie E. Is there a duty to recontact in light of new genetic technologies? A systematic review of the literature. *Genet Med*. août 2015;17(8):668-78.
51. ACMG Board of Directors. ACMG policy statement: updated recommendations regarding analysis and reporting of secondary findings in clinical genome-scale sequencing. *Genet Med*. janv 2015;17(1):68-9.
52. Christenhusz GM, Devriendt K, Dierickx K. Secondary variants – in defense of a more fitting term in the incidental findings debate. *Eur J Hum Genet*. déc 2013;21(12):1331-4.
53. Burke W, Matheny Antommara AH, Bennett R, Botkin J, Clayton EW, Henderson GE, et al. Recommendations for returning genomic incidental findings? We need to talk! *Genet Med Off J Am Coll*

Med Genet [En ligne]. nov 2013 [cité le 10 avr 2019];15(11). Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3832423/>

54. May T. On the justifiability of ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing. *J Law Med Ethics J Am Soc Law Med Ethics*. 2015;43(1):134-42.

55. Pommier R. Les découvertes fortuites en médecine diagnostique [En ligne]. ERES; 2018 [cité le 10 mai 2019]. Disponible: <https://www.cairn.info/traité-de-bioéthique-iv--9782749260839-page-363.htm>

56. Article 16-10. Code civil.

57. Laviolle B, Perche O, Gueyffier F, Bégué É, Bilbault P, Espérou H, et al. Apport de la génomique dans la médecine de demain, applications cliniques et enjeux. *Therapies*. 1 févr 2019;74(1):1-8.

58. Scheuner MT, Peredo J, Benkendorf J, Bowdish B, Feldman G, Fleisher L, et al. Reporting genomic secondary findings: ACMG members weigh in. *Genet Med*. janv 2015;17(1):27-35.

59. Townsend A, Adam S, Birch PH, Friedman JM. Paternalism and the ACMG recommendations on genomic incidental findings: patients seen but not heard. *Genet Med*. 5 sept 2013;15:751-2.

60. Fischer C, Engel C, Sutter C, Zachariae S, Schmutzler R, Meindl A, et al. BRCA1/2 testing: uptake, phenocopies, and strategies to improve detection rates in initially negative families. *Clin Genet*. nov 2012;82(5):478-83.

61. Thauvin-Robinet C, Thevenon J, Nambot S, Delanne J, Kuentz P, Bruel A-L, et al. 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*. 24 avr 2019;1.

62. [En ligne]. Genomic and Immunotherapy Medical Institute. Contrats de recherche et financements en cours; [cité le 3 juin 2019]. Disponible: <http://www.gimi-institute.org/recherche/activites-de-linstitut/projets-de-recherche.html>

63. [En ligne]. CNIL. Les données génétiques : premier titre de la nouvelle collection Point CNIL; [cité le 5 mai 2019]. Disponible: <https://www.cnil.fr/fr/les-donnees-genetiques-premier-titre-de-la-nouvelle-collection-point-cnil>

64. Laubard J. Chapitre 6. Utilisation des banques de données et de matériel biologique dans la recherche scientifique : l'expérience islandaise en regard du droit international de la bioéthique. *J Int Bioéthique*. 2003;Vol. 14(3):93-120.

65. LOI n° 2018-493 du 20 juin 2018 relative à la protection des données personnelles.

66. Plan-France-médecine-génomique-2025.pdf [En ligne]. [cité le 11 janv 2019]. Disponible: <https://presse.inserm.fr/wp-content/uploads/2016/06/Plan-France-me%cc%81decine-ge%cc%81nomique-2025.pdf>
67. Chatellier G, Varlet V, Blachier-Poisson C, Beslay N, Behier J-M, Braunstein D, et al. "Big data" and "open data": What kind of access should researchers enjoy? *Therapies*. 1 févr 2016;71(1):107-14.
68. Erlich Y, Shor T, Pe'er I, Carmi S. Identity inference of genomic data using long-range familial searches. *Science*. 9 nov 2018;362(6415):690-4.
69. Etats généraux de la bioéthique [En ligne]. Examens génétiques et médecine génomique; [cité le 5 mai 2019]. Disponible: <https://etatsgenerauxdelabioethique.fr/pages/examens-genetiques-et-medecine-genomique>
70. Règlement (UE) 2016/679 du Parlement européen et du Conseil du 27 avril 2016 relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données, et abrogeant la directive 95/46/CE (règlement général sur la protection des données) (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) [En ligne]. OJ L, 32016R0679 4 mai 2016. Disponible: <http://data.europa.eu/eli/reg/2016/679/oj/fra>
71. Resta RG. The Historical Perspective: Sheldon Reed and 50 Years of Genetic Counseling. *J Genet Couns*. déc 1997;6(4):375-7.
72. Bordet C, Spentchian M, Héron D. Le conseil génétique. *Contraste*. 6 avr 2018;N° 47(1):31-57.
73. Article R1131-4. Code de la santé publique.
74. Loi n° 94-653 du 29 juillet 1994 relative au respect du corps humain.
75. Loi n° 94-654 du 29 juillet 1994 relative au don et à l'utilisation des éléments et produits du corps humain, à l'assistance médicale à la procréation et au diagnostic prénatal.
76. Génétique médicale : ADN, hérédité, tests - Agence biomédecine [En ligne]. Encadrer la génétique médicale : les textes de référence; [cité le 22 mars 2019]. Disponible: <https://genetique-medicale.fr/la-genetique-medicale-un-savoir-faire-organise/les-textes-de-reference/article/encadrer-la-genetique-medicale-les-textes-de-reference>
77. Loi n° 2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique.
78. Article 226-25. Code pénal.
79. Loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés.
80. Article 16-13. Code civil.



81. Article 225-1. Code pénal.
82. Article L1132-1. Code du travail.
83. Article L1141-1. Code de la santé publique.
84. Rashid A, Thomas V, Shaw T, Leng G. Patient and Public Involvement in the Development of Healthcare Guidance: An Overview of Current Methods and Future Challenges. *The Patient.* 2017;10(3):277-82.
85. Vrangbaek K. Patient involvement in Danish health care. *J Health Organ Manag.* 2015;29(5):611-24.
86. Ducournau P. Droits des usagers, droits et usagers. *Inf Soc.* 18 mai 2010;n° 158(2):90-8.

## Table des figures

---

Figure 1. Problématiques identifiées présentées par les découvertes incidentes.....	41
Figure 2. Problématiques identifiées présentées par les découvertes secondaires .....	45
Figure 3. Problématiques identifiées présentées par les variants de signification inconnue .....	48
Figure 4. Problématiques identifiées présentées par la capacité de ré-identification des données ....	51

## Table des tableaux

---

Tableau 1 : Analyse des problématiques identifiées présentées par les découvertes incidentes .....	41
Dans le tableau 2 on trouve spécifié quelle recommandation a été faite par chaque professionnel...	44
Tableau 2 : Analyse de l'encadrement proposé sur les découvertes incidentes .....	44
Tableau 3 : Analyse des problématiques identifiées présentées par les découvertes secondaires .....	45
Dans le tableau 4 on trouve spécifié quelle recommandation a été faite par chaque professionnel...	47
Tableau 4 : Analyse de l'encadrement proposé sur les découvertes secondaires .....	47
Tableau 5 : Analyse des problématiques identifiées présentées par les variants de signification inconnue .....	49
Dans le tableau 6 on trouve spécifié quelle recommandation a été faite par chaque professionnel...	50
Tableau 6 : Analyse de l'encadrement proposé sur les variants de signification inconnue .....	51
Tableau 7 : Analyse des problématiques identifiées présentées par la capacité de ré-identification des données.....	52
Tableau 8 : Analyse sur la compatibilité de la loi actuel avec PFMG .....	58

# Annexes

---

## Annexe 1 : Grille d'entretien

- 1) Que pensez-vous du plan France médecine génomique en générale ?
- 2) Est-ce que va à changer quelque chose dans votre pratique ?
- 3) Est-ce que va à changer la frontière entre le soin et la recherche ?
- 4) Pensez-vous qu'une consultation génétique soit nécessaire\obligatoire avant de faire le séquençage ?
- 5) Pensez-vous qu'un temps de réflexion soit nécessaire\obligatoire avant de signer le consentement pour faire le séquençage ?
- 6) Pensez-vous que la proposition d'un accompagnement psychologique soit nécessaire\doive être obligatoire pour les patients qui vont se soumettre à un examen génétique ?
- 7) Comment voyez-vous le circuit des résultats ? (Qui, où, et comment)
- 8) Selon vous, quels problèmes apparaissent avec les découvertes incidentes/fortuites ? Pour les patients ? Pour les professionnels ? Doivent-elles faire l'objet d'un encadrement par le plan France médecine génomique ? Si oui, comment ?
- 9) Selon vous, quels problèmes apparaissent avec les découvertes secondaires ? Pour les patients ? Pour les professionnels ? Doivent-elles faire l'objet d'un encadrement par le plan France médecine génomique ? Si oui, comment ?
- 10) Selon vous, quels problèmes apparaissent avec les variances de signification inconnue ? Pour les patients ? Pour les professionnels ? Doivent-elles faire l'objet d'un encadrement par plan France médecine génomique ? Si oui, comment ?
- 11) Selon vous, quels problèmes apparaissent à cause de la non garantie d'anonymisation des données ? Pour les patients ? Pour les professionnels ? Doit-elle faire l'objet d'un encadrement par le plan France médecine génomique ? Si oui, comment ?
- 12) Est-ce que la loi actuelle est compatible avec plan France médecine génomique ?
- 13) Si NON → qu'est que on devrait changer ?