

# GENETIQUE et SOCIETE: LA MEDECINE GENOMIQUE PESONNALISEE PREDIRE OU MEDIRE ?



**Imagine, Institut des Maladies Génétiques**

## **QU'EST-CE QU'UN TEST GENETIQUE?**

**Un « fort grossissement » de l'ADN pour en caractériser la constitution génétique précise dans un gène donné (25.000 gènes)**

- **transmis, par une simple prise de sang (génétique dite « constitutionnelle »)**
- **non transmis: tumeur ou biopsie (génétique « somatique »)**

## **MEDECINE GENOMIQUE DE PRECISION, UNE AVANCEE INDISPUTABLE**

- **Faire le diagnostic d'une maladie déclarée**
- **Prédire/prévenir la survenue d'une maladie chez un sujet à risque (pré-symptomatique)**
- **Dépister une maladie au stade de fœtus/embryon dans une famille à risque (DPN, DPI)**
- **Dépister les couples à risque d'être porteurs sains au vu de leurs antécédents familiaux**
- **Anticiper les avantages/inconvénients des traitements innovants (pharmaco-génomique)**
- **500.000 tests/an en France**

## LA MEDECINE GENOMIQUE PERSONNALISEE/DE PRECISION POURQUOI Y A-T-IL DEBAT ?

- Les régions transcrites, d'intérêt médical sont connues et peuvent être testées
- Le séquençage à haut débit (NGS) permet l'exploration simultanée de centaines de gènes
- Coûts d'exploitation en chute libre
- 8000 maladies, 25.000 gènes, bientôt une-plusieurs maladies/gène (hétérogénéité génétique)

### MAIS...

- D'innombrables variants de l'ADN sont de signification inconnue (*VOUS*)
- Non expliqués/non contrôlés, les tests génétiques peuvent causer un désastre sanitaire
- Fraude aux médicaments génériques : 750.000 morts/an
- Le techniquement possible est-il *ipso facto* économiquement/éthiquement souhaitable?
- Le *business friendly* est-il adapté à la médecine génomique personnalisée? (*23 and Me*)

## **LES LOIS DE BIOETHIQUE REGULENT L'USAGE DES TESTS GENETIQUES EN FRANCE**

- **Recommandations et bonnes pratiques édictées par les agences de régulation**
- **Agence de la Biomédecine (ABM) et Haute Autorité de Santé**
- **Tests génétiques précédés et suivis de consultations *ad hoc* pour informer patients et familles des bénéfices, doutes et possibles conséquences des tests (suivi, évolution, apparentés, IMG) . Diagnostic pré-symptomatique sur mineur interdit**
- **Consentement éclairé, Révision des Lois de Bioéthique repoussée à fin 2019**

**LES TESTS GENETIQUES NE SONT PAS SEULEMENT UNE AFFAIRE D'ORDINATEURS NI DE SEQUENCEURS, MAIS DE DIALOGUE, D'HUMANITE, DE TEMPS CONSENTI, D'EXPLICATION, DE SOUTIEN PAR DES PROFESSIONNELS ENTRAINES, POUR EVITER LES DERIVES COMMERCIALES**

**- CE QUI EST AUTORISE ET EN SERVICE**

**- LES INNOVATIONS**

**- LES MENACES SOCIETALES**

## **CE QUI EST AUTORISE ET EN SERVICE (I)**

### **LES TESTS GENETIQUES DIAGNOSTICS CHEZ LES PATIENTS**

- **Cancers familiaux , maladies cardiovasculaires, maladies débutant dans l'enfance**
- **L'institut Imagine a conçu des panels pour tester des gènes connus de maladies**
- **30 panels/entrée clinique: « *mon enfant est épileptique, autiste, retardé, malvoyant, sourd* »**
- **Indiscutable, car la démarche est diagnostique: obligation de moyens opposable**
- **Excellente couverture, profondeur, qualité de capture, coût/efficacité (40-95% diagnostics)**
- **Pas de risque de découvertes fortuites, mises à jour régulières en lien avec les chercheurs**
- **Accès aux plateformes d'Imagine (génomique, bio-informatique, entrepôt de données)**

## **CE QUI EST AUTORISE ET EN SERVICE (II) LE DIAGNOSTIC PRENATAL et PREIMPLANTATOIRE**

- **Un couple à risque de transmettre une affection d'une particulière gravité peut, s'il le souhaite, demander un diagnostic prénatal ou préimplantatoire**
- **Pour dépister les fœtus et embryons fécondés *in vitro* atteints avant leur implantation**
- **L'affection doit être héréditaire (récidive: 25-50%), d'une particulière gravité et incurable**
- **De nombreuses affections de fréquence variable sont éligibles**
- **Les agences contrôlent l'activité des centres autorisés.**
- **DPI: grossesses/cycle<30%.. Paris, Montpellier, Strasbourg, Nantes, Grenoble**



## CE QUI EST AUTORISÉ ET EN SERVICE (III) TESTS GÉNÉTIQUES PRÉSYMPTOMATIQUES

- Tests génétiques proposés à des individus asymptomatiques, à risque de développer une maladie à début tardif au vu de leurs antécédents familiaux
- Discutable en l'absence de mesures préventives ou curatives
- Est-ce prédire ou médire? Chorée de Huntington: 92% d'abandon de la démarche.

ΤΕΙΡΕΣΙΑΣ φεῦ φεῦ, φρονεῖν ὡς δεινὸν ἔνθα μὴ τέλη λύη φρονοῦντι

*« Oie, oie, il est terrible de savoir, quand ce savoir ne sert de rien à celui qui le reçoit »*

Œdipe Roi, Sophocle, 316-7

כִּי בָרַב חֲכָמָה, רַב-כָּעַס; וַיִּוְסִיף דַּעַת, יוֹסִיף מְכָא

L'Ecclésiaste (Kohelet) 1, 18

## TESTS GENETIQUES PRESYMPTOMATIQUES AUX USA

- **Le Center of Disease Control du NIH (CDC-USA) a édicté des règles pour évaluer la pertinence de nouveaux tests (ACCE model: analytical, clinical and ethical relevance)**
- **Critères fondés sur l'évaluation de la valeur prédictive et de la puissance des tests**
- **Un doublement du risque est considéré comme une valeur acceptable, mais ce seuil varie en fonction de la sévérité et de l'impact**
- **Le test pré-symptomatique doit être utile *i.e* « *actionable* »**
- **Oncologie: améliorer la prévention/détection est considéré comme une mesure pertinente**

## **CE QUI EST AUTORISE ET EN SERVICE (IV) LES TESTS PREDICTIFS EN ONCOLOGIE**

- **Proposés aux apparentés d'un sujet présentant une forme héréditaire de cancer**
- **Expression variable de la maladie (pénétrance incomplète)**
- **CCR non-polyposique (HNPCC, Lynch): expression des mutations MMR < 70 ans: 40-70%**
- **Expression des mutations BRCA1 ou BRCA2 <70 ans dans 40-85% (10% en général)**
- **Cancer de l'ovaire dans 10-60% (1% en population générale)**
- **La détection d'un risque conduit à un suivi précoce et rigoureux, mastectomie bilatérale**
- **USA : 50% des MASTECTOMIES BILATERALES SONT BASEES SUR DES VOUS !!!**

## **INNOVATIONS (I): DIAGNOSTIC PRENATAL NON INVASIF (DPNI)**

- **Test sur l'ADN fœtal circulant dans le sang maternel, par simple prise de sang**
- **Il dispense de la biopsie de chorion ou de la ponction de liquide amniotique**
- **Diagnostic du sexe fœtal dans les affections liées au ch. X (1/2 garçon est atteint)**
- **Groupe Rhésus fœtal chez les femmes enceintes Rhésus-négatif**
- **Trisomies 13, 21 et 18, achondroplasie, mucoviscidose**

**PAR SA SIMPLICITE, CE TEST CONSTITUE UNE SERIEUSE MENACE QUI INQUIETE L'ABM  
LE DPNI POUR DES MOTIFS NON MEDICAUX EST PROHIBE (« choix du sexe »)**

## INNOVATIONS (II): DEPISTAGE DES PORTEURS SAINS DE MALADIES

- test génétique chez l'un puis l'autre futur conjoint, pour identifier les couples à risque
- donner naissance à un enfant malade d'une affection dont ils ne se savent pas porteurs sains
- couples ignorant leur statut, sans antécédent personnel ou familial
- offrir un choix reproductif informé
- affections récessives (RA, RLX), mais pas dominantes ni *de novo*
- « carrier testing » techniquement possible *modulo VOUS* et l'hétérogénéité allélique
- risque de stigmatisation des populations à risque (Tays-Sachs, Thalassémie, Drépanocytose)
- Opinion massivement favorable (>80%) mais agences et politiques réticents

## **INNOVATIONS (II): DEPISTAGE DES PORTEURS SAINS**

- **une démarche individuelle, volontaire, non coercitive visant à offrir un choix informé,**
- **évitant le premier cas, d'autant que les promesses de guérison n'ont pas été tenues**
- **test simultané des futurs conjoints pour réduire l'anxiété des couples +/-**
- **la révision de la Loi de Bioéthique 2018-2019 pourrait autoriser des études pilotes pour des affections recessives fréquentes, graves et incurables**
- **l'accusation de démarche eugénique est-elle fondée?**

**« L'eugénisme peut être désigné comme l'ensemble des méthodes et pratiques visant à améliorer le patrimoine génétique de l'espèce humaine.**

**Il peut être le fruit d'une politique délibérément menée par un État et contraire à la dignité humaine.**

**Il peut aussi être le résultat collectif d'une somme de décisions individuelles convergentes prises par les futurs parents, dans une société où primerait la recherche de « l'enfant parfait", ou du moins indemne de nombreuses affections graves »**

**Conseil d'État, *La révision des lois de bioéthique. Étude adoptée par l'assemblée générale plénière le 9 avril 2009*,  
La Documentation française, 2009, p. 40**

## INNOVATIONS (III): PHARMACOGENOMIQUE

- tests génétiques prédisant l'efficacité, les effets adverses et la toxicité de nouvelles drogues
- variants génétiques modifiant l'assimilation, la transformation, le catabolisme de la drogue
- une trentaine de tests prévoyant la toxicité des chimiothérapies (sein, colon), des anti-rétroviraux contre HIV, la prédisposition HLA à la toxicité de certains médicaments (abacavir)
- concept de « *test compagnon* »: un « package » nouveau médicament + son test prédictif
- au total: 50-100.000 patients/an bénéficient de ces tests et de prescriptions *ad hoc* fondées sur des génotypes précis (*i.e* mutations EGFR en réponse au gefitinib dans le cancer du poumon)



## MENACE SOCIETALE (I) : UNE HECATOMBE D'IMG « AU BENEFICE DU DOUTE »

- près de 14.000 array-CGH/an, y compris sur signes d'appels échographiques
- la CGH détecte des remaniements chromosomiques mineurs (100x plus petits/caryotypes)
- **nombreuses IMG sur la base de CGH variants de signification inconnue (VOUS)**
- le risque de sur-interpréter les variants en prénatal croît avec le nombre de variants testés
- **risque d'hécatombe d'IMG « au bénéfice du doute »**. Idem pour le « carrier screening »

**LA SAGESSE VOUDRAIT DE TESTER MOINS (ET NON DAVANTAGE) DE VARIANTS EN PRENATAL**

**IDEM POUR LE « CARRIER SCREENING »**

## MENACE SOCIETALE(II) : LA MEDICINE PREDICTIVE EST SURVENDUE

- beaucoup de gènes de prédisposition aux maladies communes (GWAS, asthme, diabète..) mais aucun n'est assez fiable pour être transféré en clinique
- **la VPP d'un variant singulier est i) faible, ii) pertinente en population, pas individuellement**
- une profonde incompréhension, crédulité/naïveté de l'opinion, qui bénéficie au marché
- un variant génétique est difficile à interpréter sans contrepartie clinique
- « *Tout ce que je sais, je l'ai appris par des comparaisons* », Champollion
- possible évolution dans le futur, par combinaison de variants, accroissant la VPP des tests
- exemple: *predictive risk factors* (PRS): 200 variants (SNP) répartis aléatoirement identifient 10% de femmes à haut risque de cancer du sein non familial. Cancer de prostate.

## MENACE SOCIETALE(III) : «L'EXOME CLINIQUE », UN SAVOIR *TOXIQUE* ?

- les panels testant les gènes connus réduisent les «dommages collatéraux»
- une réponse unique, non équivoque est l'exception; l'incertitude est la règle
- pourtant, forte pression en faveur du séquençage global (WES, WGS)
- sous la pression du marché et même de généticiens rêvant d'accès libre aux tests, sans médecins, ni conseillers génétiques, avec des ordinateurs et des machines
- protéger les usagers de cette menace n'est pas « paternalisme » ni « corporatisme »
- risque majeur de *conclusion inappropriée, de découvertes fortuites non souhaitées:*
- *« Toxic knowledge » !*  
« *I found myself with a lethal condition: I am perfectly healthy !* » James Lupsky  
Baylor College, Hoston , Texas

## **MENACE SOCIETALE (IV) : « FAKE NEWS », FAUX PROPHETES, FAUX DEVOTS**

- **imposteurs et « plumes » bien payés et ignorants manipulent l'opinion**
- **fausses promesses, abus de confiance, forces de l'argent pour « booster » le marché**
- **donateurs/investisseurs/lecteurs/KOL naïfs et crédules croient *mordicus* aux « avions renifleurs »**
- **l'impunité est la règle, car les parieurs du capital risk sont préparés à perdre de l'argent**
- **la séquence : « fake news-information mal intentionnée-fraude » reste impunie.  
Tout le monde y trouve son compte, sauf..**
- **exemples: *transhumanisme, mot de la mort, ciseaux moléculaires, CrispR Casp9* et ses « *off-targets* »**











## MENACE SOCIETALE (V) : LE « FLIRT » GENOMIQUE et EUGENISME

- les différences génomiques entre groupes humains vont -elles « booster » un néo-eugénisme « scientifique » ?
- si oui, ces différences contribueront-elles à « hiérarchiser » les humains?
- Il n'existe pas d'ethnies « pures », pas de frontières entre les groupes humains
- dans l'actuel contexte de tension relative aux flux migratoires, notre science pourrait être récupérée, exploitée à des fins politiques pour servir des **causes identitaires**.
- nul, qu'ils/elles soient scientifiques ou citoyens, ne peut ignorer l'impact sociétal potentiel de la génomique ni la possible perversion de la génomique personnalisée.

וּמֵעֵץ, הַדַּעַת טוֹב וְרָע--לֹא תֹאכַל

« *L'arbre de la connaissance du bien et du mal* »

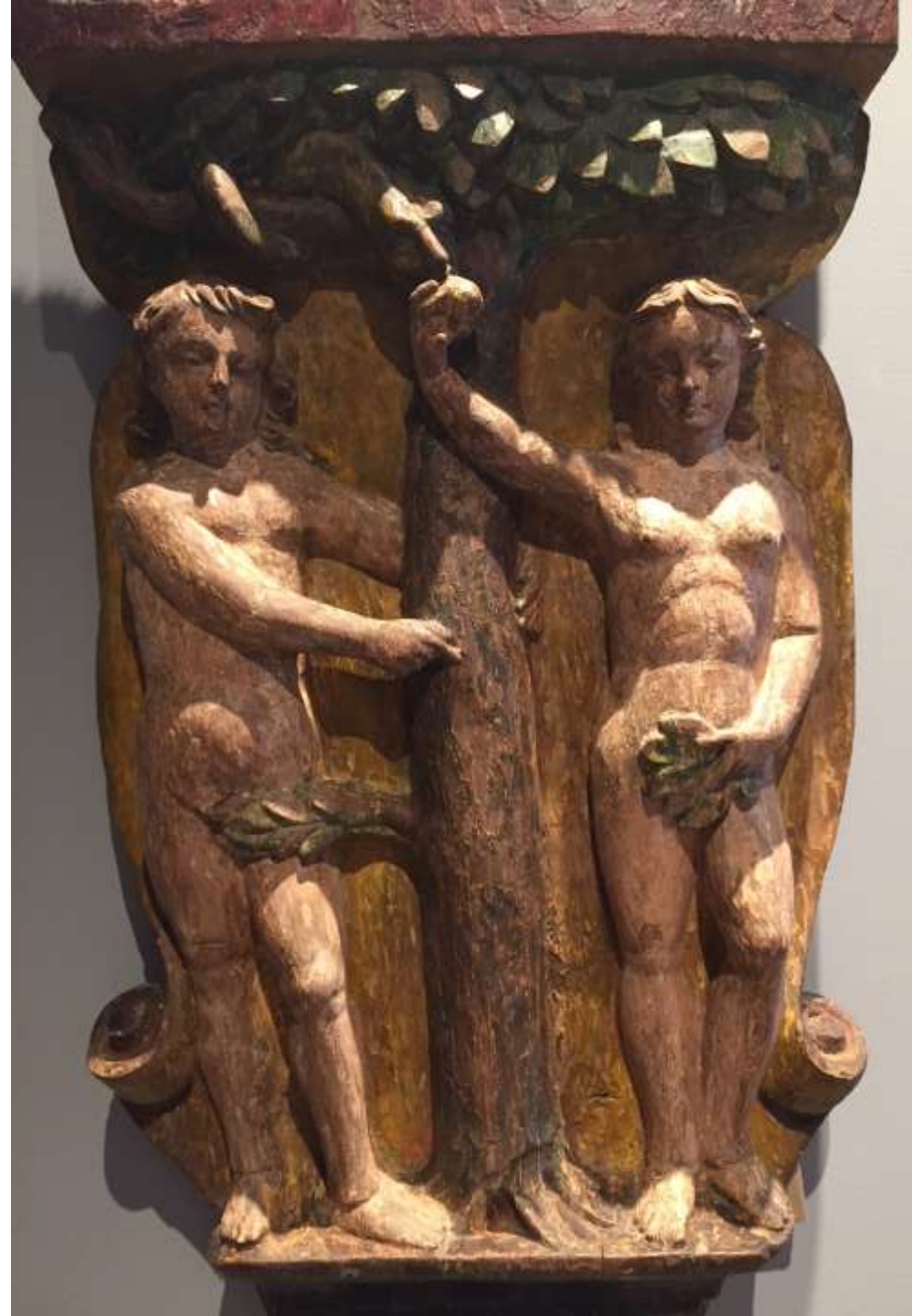
« *L'arbre de la connaissance **bonne et mauvaise*** »

Berechit-Genèse ch.2

« *La science n'est pas bonne ou mauvaise,  
elle est bonne et mauvaise à la fois* »

H. Atlan, La science est-elle bonne ou mauvaise?

*Merci ..*



**Support Team**  
Clinical development,  
regulatory, technology transfer,  
administration

**Platforms : NGS, bioinfo,**  
Cell imaging, animal facilities

**Pharma/Biotech**  
Alexion, Inatherys,  
Genomic Vision

**Patients**  
Families, patient's organizations  
>35,000 consultations each year



**Conference space**  
For congresses,  
education program

**Researchers**  
25 research teams  
10 core facilities

**Biobank**  
>90,000 samples

**Physicians**  
12 Reference Centres  
7 Clinical Units  
3 Clinical Facilities (CIC, Database)

**Atrium**