

Données additionnelles non sollicitées incidentes secondaires par analyse pangénomique

Les techniques d'analyses pangénomiques (dont font partie certains types d'analyses chromosomiques, le séquençage d'exome et de génome) analysent l'ensemble des données d'un individu (analyse quantitative de l'ensemble des chromosomes pour la puce à ADN, analyse des données de l'ensemble des gènes ou du génome pour l'exome et le génome respectivement) avec une résolution et des limites inhérentes à chaque technique. Il s'agit de techniques globales prescrites « sans a priori » (données générées non ciblées) pour un motif médical avec des rendements qui dépendront de la technique utilisée et de l'indication. L'avantage est de permettre d'utiliser une seule technique sans mise au point spécifique pour différentes indications, puis l'interprétation sera adaptée au cas par cas pour chaque patient. Selon l'indication médicale, les données sont donc analysées de façon globale et/ou en ciblant une région chromosomique ou un groupe de gènes suspectés pour être impliqués dans la pathologie du patient. Un des intérêts d'une analyse pangénomique est de permettre une réanalyse périodique des données en actualisant le champ d'analyse avec l'avancée des connaissances scientifiques. Le but de la prescription d'une analyse pangénomique est d'obtenir un diagnostic permettant d'expliquer l'origine des manifestations cliniques du patient, et le laboratoire fera un compte-rendu de résultat dit primaire (en lien avec le motif de la prescription), qui pourra être positif, négatif et parfois incertain.

Cependant, l'accès à l'ensemble des données d'un individu sans ciblage peut conduire à identifier d'autres problèmes de santé (ou prédispositions à des problèmes de santé qui pourront survenir ou non au cours de sa vie) sans rapport avec l'indication initiale de la prescription, et avec la possibilité que d'autres membres de la famille soient aussi concernés. **Il s'agit de données additionnelles ou données non sollicitées.** Dans certains cas, il peut exister des antécédents personnels qui n'avaient pas été signalés et l'analyse permet de « rattraper » cette information clinique non transmise ; parfois il existe des antécédents familiaux en rapport avec cette découverte qui conduit à la forte probabilité que le patient analysé est à risque d'une affection qui touche déjà d'autre(s) apparenté(s). Dans d'autres cas, il n'y a aucun antécédent personnel et familial qui pouvait faire présager la découverte d'une donnée additionnelle. Le plus souvent, ce type de données confère un risque important mais non systématique de développer une maladie dont l'âge de début et la sévérité peuvent être très variables.

LES TYPES DE DONNÉES ADDITIONNELLES

- **Certaines découvertes additionnelles sont dites actionnables** car elles permettent la mise en place de mesures préventives thérapeutiques et/ou de surveillance pour la personne porteuse et le plus souvent pour sa famille ; dans certains cas, il existe uniquement un intérêt pour le conseil génétique. La probabilité d'identifier de telles données est estimée à environ 1 à 5% selon les études.
- **Certaines découvertes additionnelles sont non actionnables**, c'est-à-dire qu'il n'y aura aucune mesure efficace, en l'état actuel des connaissances, pour éviter ou retarder la survenue d'une pathologie. Il existe peu d'informations actuellement sur la probabilité d'identifier ce type de données.

Voici plusieurs exemples pour illustrer les pathologies et prédispositions pouvant être concernées par ces données additionnelles identifiées par analyses pangénomiques (non exhaustif) :

► Données additionnelles actionnables

- Identification d'une variation pathogène dans le gène *BRCA1* ou *BRCA2* responsable du syndrome de prédisposition au cancer sein/ovaire ;
- Identification d'une variation pathogène dans un des gènes responsables du syndrome de Lynch (prédisposant entre autres à des cancers digestifs notamment le côlon, de l'endomètre, des voies urinaires, des reins, des ovaires, du cerveau et de la prostate) ;
- Identification d'une variation pathogène dans un des gènes responsables de cardiomyopathie (hypertrophique, dilatée, arythmogène) pouvant être responsable d'obstruction à la circulation sanguine, de palpitations, de troubles de conduction et/ou du rythme pouvant aller jusqu'à la mort subite ;
- Identification d'une variation pathogène dans un des gènes responsables d'hypercholestérolémie ;
- Identification d'une variation pathogène dans un des gènes responsables d'effets indésirables graves avec certains médicaments anesthésiques.

Note d'information

Données additionnelles non sollicitées incidentes secondaires par analyse pangénomique

► Données additionnelles permettant exclusivement un conseil génétique

Identification du statut génétique de porteur sain de certaines maladies génétiques qui peut justifier le dépistage de mutations (soit mutations les plus fréquentes d'un gène donné soit analyse plus complète de l'ensemble d'un gène) chez les conjoints et/ou les apparentés. Il peut s'agir d'un statut hétérozygote de variation pathogène pour des maladies autosomiques récessives relativement fréquentes comme pour le gène *CFTR* et ses mutations responsables du tableau sévère qu'est la mucoviscidose ; ou bien il peut s'agir d'une variation pathogène hétérozygote sur le chromosome X chez une patiente entraînant un risque de transmettre une maladie génétique liée au chromosome X principalement à un garçon (nombreuses maladies possibles comme une déficience intellectuelle, une myopathie, une maladie sensorielle...).

► Données additionnelles non actionnables

Identification d'une variation pathogène responsable de neuropathie (nombreuses formes de début et sévérité variables) ou de maladies neurodégénératives sans possibilité de mettre en place des mesures préventives ou curatives pour empêcher ou retarder la survenue de la maladie.

L'IDENTIFICATION DES DONNÉES ADDITIONNELLES

L'identification de ces données additionnelles peut se faire de plusieurs façons :

- **identification par hasard** (donnée incidente ou fortuite) d'une variation génétique ayant un effet délétère dans un gène ou une région chromosomique au cours de l'analyse pour l'indication initiale ;
- **recherche volontaire « active »** (conduisant à utiliser le terme de données secondaires) de variation(s) délétère(s) dans un groupe prédéfini de gènes, associées à des pathologies actionnables (+/- utiles pour le conseil génétique).

A l'heure actuelle, il n'est pas recommandé de rechercher activement des données additionnelles (dites secondaires). En revanche, il n'existe pas de recommandations claires sur l'attitude à adopter vis-à-vis des données additionnelles incidentes pour des pathologies actionnables une fois qu'elles ont été identifiées par hasard lors d'une analyse. Les avis sont partagés :

- certains considèrent qu'il existe une perte de chance de ne pas informer de cette découverte ;
- d'autres considèrent qu'il n'est pas acceptable de rendre un résultat concernant une pathologie ou une prédisposition à une pathologie qui ne rentre pas dans l'indication initiale, d'autant plus si l'information n'a pas été donnée au préalable au patient ou ses représentants légaux au moment de la prescription pour lui (leur) laisser le choix d'accéder ou non à ces informations. De plus, s'il existe un intérêt à rendre un résultat de prédisposition génétique, le principe d'équité devrait conduire à proposer ce type d'analyse à toute la population, ce qui n'est pas réalisable en l'état actuel des ressources disponibles.

Une information préalable à toute prescription d'analyse pangénomique doit donc être donnée par rapport au risque de découvertes fortuites actionnables et le choix du patient doit être mis à la disposition du laboratoire dans une section dédiée du consentement écrit pour analyse des caractéristiques génétiques. En l'absence d'une telle preuve d'information, le laboratoire ne pourra pas rendre un résultat de donnée incidente sur un compte-rendu.

En ce qui concerne les pathologies non actionnables, notamment neurodégénératives, il existe des protocoles de prise en charge spécifiques pour que les apparentés d'un patient atteint puissent accéder à un test génétique (démarche de diagnostic pré-symptomatique encadré dans des centres de génétique déclarés au Ministère de la Santé). Il n'est donc pas envisageable de prévoir de rendre ce type de résultat à l'heure actuelle, a fortiori chez un mineur qui doit pouvoir exprimer ses choix (en général à partir de la majorité sauf cas particuliers) pour des pathologies qui ne font pas l'objet de mesures préventives ou curatives immédiates. En effet, pour ce type de pathologies, le bénéfice est limité, il existe un risque important qu'une telle annonce puisse entraîner des conséquences psychologiques délétères et il n'est pas possible d'y préparer dans de bonnes conditions le patient ou ses représentants légaux.

Les lois de bioéthique ont été révisées le 02/08/2021 et ont ouvert la possibilité au rendu des données additionnelles incidentes. Les décrets d'application sont en attente, ce qui pourra conduire à adapter les modalités d'intégration de ces données dans le parcours d'investigation génétique des patients.

Données additionnelles non sollicitées incidentes secondaires par analyse pangénomique

QUELQUES REMARQUES COMPLÉMENTAIRES

- Il n'y a le plus souvent aucun lien entre la possibilité d'identifier une donnée incidente et le motif de la prescription ni son résultat (positif, négatif ou incertain).
- Au même titre que l'absence de résultat positif n'exclut pas une origine génétique à une maladie investiguée, l'absence de donnée incidente n'exclut pas l'existence de prédisposition(s) non détectée(s). Les données sont analysées en l'état des connaissances et des outils utilisés du moment et il s'agit d'identification fortuite par hasard et non de recherche active.
- S'il existe un résultat positif pour une donnée incidente actionnable avec souhait d'être informé, dès lors que le résultat est rendu, le décret relatif à l'obligation d'informer les apparentés qui pourraient être concernés s'applique, au même titre que pour un résultat primaire positif.
- Afin de participer à la réflexion, il faut savoir qu'une majorité des personnes souhaite spontanément connaître les résultats additionnels d'une analyse pangénomique après une consultation d'information initiale. Néanmoins, dans les familles concernées par ces facteurs de prédisposition génétique, un nombre significatif d'apparentés décide de ne pas réaliser ce type d'examen en raison de l'inquiétude et de l'impact générés par le résultat. Il est donc important de bien discuter de ces éléments lors de la consultation d'information pour mesurer les avantages et les inconvénients et de requestionner le prescripteur si nécessaire afin de faire son choix.
- Tant que le résultat n'est pas rendu, il est possible de changer d'avis et d'en faire part au prescripteur dans un sens comme dans l'autre, y compris jusqu'au jour de la consultation de rendu de résultat. En cas d'hésitation, il est préférable de ne pas souhaiter avoir l'information sur les données incidentes et changer d'avis pour donner son accord plutôt que de recevoir un résultat vis-à-vis duquel on ne se sentirait pas prêt. Si nécessaire, un entretien voire un accompagnement psychologique peut être organisé à tout moment du parcours pour conforter cette décision.
- De la même façon que pour le motif initial de prescription d'une analyse pangénomique, le stockage des données permet théoriquement une réanalyse périodique. Cependant, il ne semble pas raisonnable de prévoir une réanalyse active pour rechercher une donnée additionnelle qui serait alors secondaire. En revanche, on pourrait se retrouver confronté à 2 situations cliniques :
 - une donnée additionnelle incidente pourrait être identifiée lors d'une réanalyse pour le motif initial de prescription de l'analyse, alors que cette donnée n'avait pas été identifiée lors d'analyse(s) précédente(s).
 - la survenue de manifestations cliniques supplémentaires au cours du temps pourrait conduire à une réanalyse des données de façon active pour un autre motif, y compris dans le champ des facteurs génétiques de prédisposition actionnables. Cette réanalyse active serait alors envisageable pour une indication donnée puisqu'on se retrouverait dans une configuration de patient symptomatique.
- Une vidéo a été faite par la filière AnDDI-rares pour aider à accompagner le choix d'être informé ou non de données additionnelles, consultable sur le site internet de la filière (« données secondaires issues du séquençage de génome ») <https://youtu.be/qEhkAXOvU2g>.