

DOSSIER DE PRESSE

« Médecine Génomique & Oncogénétique : Le Futur de la Médecine de Précision »

5^{ème} Congrès de la Société Française de Médecine Prédictive et Personnalisée
27 et 28 Juin 2019
à l'Institut des Cordeliers, Paris

Contact Presse :

Frédérique Impennati & Co pour la SFMPP
fimpennati@impennatiandco.com

Mobile : 33 (0)6 81 00 55 86

Twitter : @Fred_Impennati

Twitter : @SFMPP_

Programme de la conférence de presse

- **Introduction**
Pascal Pujol, Président et Fondateur de la SFMPP, Chef de service Oncogénétique du CHU de Montpellier
David Geneviève, Co-fondateur de la SFMPP et responsable du département génétique médicale, maladies rares et médecine personnalisée au CHU de Montpellier
- ✓ **Tests génétiques en population générale : tests préconceptionnels (maladies récessives pédiatriques sévères), tests présymptomatiques (maladies de l'adulte à gènes actionnables)**
par **Jean-Louis Mandel**, Professeur honoraire au Collège de France, Institut de génétique et de biologie moléculaire et cellulaire, Illkirch-Graffenstaden
et **Bernard Baertschi**, Maître d'enseignement et de recherche à l'Institut d'éthique biomédicale et Département de philosophie de l'Université de Genève.
- ✓ **Médecine génomique -en France et dans le monde- et Plans gouvernementaux : où en sommes-nous ?**
Par **Damian Smedley**, Genomics England, Queen Mary University of London
et **Pascal Pujol**, Président de la SFMPP
- ✓ **Accès à l'innovation en Oncogénomique : tests génétiques et thérapies ciblées**
Par **Thibault de la Motte Rouge** - Praticien Spécialiste en Oncologie médicale - Centre Eugène Marquis, Rennes
- ✓ **Intelligence Artificielle et génomique : un cocktail explosif ?**
Par **Pierre Le Coz**, professeur de philosophie et spécialiste de l'éthique, Université de Marseille

Réflexions éthiques sur le dépistage génétique préconceptionnel en population générale

Par **Jean Louis Mandel**, Department of Translational Medicine and Neurogenetics, IGBMC - CNRS UMR 7104 - Inserm U 1258, Illkirch, France

Bernard Baertschi, 3INSERM Ethics Committee, Paris, France; University of Geneva, Geneva, Switzerland

Et Pascal Pujol, Chef du service Oncogénétique, CHU de Montpellier, Université Montpellier, France et Président de la Société Française de Médecine Prédictive et Personnalisée

INTRODUCTION : CONSIDERATIONS MEDICALES

Les maladies génétiques représentent une des premières causes de mortalité infantile (20 %) et sont responsables d'environ 20 % des hospitalisations de l'enfant^{1,2}. Parmi elles, un grand nombre répond à un mécanisme récessif (plus de 3000 maladies génétiques récessives connues). Dans le cas des maladies autosomiques récessives, les parents, porteurs d'un allèle altéré du gène « récessif », ne sont pas malades car le deuxième allèle est sain. C'est la rencontre des deux allèles mutés d'un même gène qui sera responsable, 1 fois sur 4, de la naissance d'un enfant affecté par la maladie génétique liée à l'altération de ce gène (Figure 1).

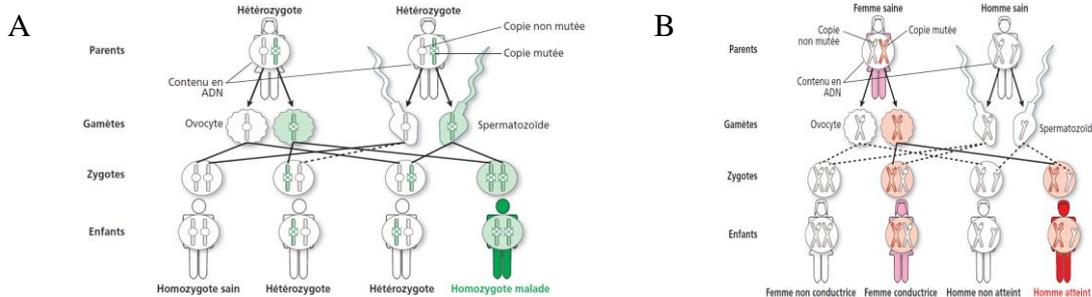


Figure 1 : Mécanismes de transmission des maladies génétiques récessives. (A) Dans le cas des maladies récessives autosomiques, un couple formé de deux parents porteurs sains (chacun est porteur d'un seul allèle muté), a un risque de 1 sur 4 à chaque grossesse d'avoir un enfant (fille ou garçon) affecté par la maladie. **(B)** Dans le cadre des maladies liées au chromosome X, où seule la femme (qui a 2 chromosomes X) est porteuse saine, le risque est de 1 sur 4 à chaque grossesse d'avoir un enfant affecté par la maladie ou 1 sur 2 d'avoir un garçon affecté par la maladie.

On estime à plus de 2 % le nombre de couples concernés par ce risque d'affection génétique récessive autosomique ou liée au chromosome X (soit plus d'un couple sur 50), ce qui représente environ 3 000 naissances par an en France. L'évolution du séquençage à haut débit pangénomique fait que l'on peut aujourd'hui techniquement dépister les couples à risque pour l'ensemble des maladies génétiques récessives.

Grâce aux progrès des connaissances et des technologies, la génétique permet donc de prédire des risques forts de survenue de certaines maladies et de développer des stratégies de dépistage ou de prévention chez les personnes prédisposées. Mais, dans certains cas, la prédiction concerne des maladies particulièrement graves pour lesquelles les possibilités de traitements et/ou la prévention sont encore limités. Un diagnostic prénatal

peut alors être proposé, permettant une interruption médicale de la grossesse si les marqueurs génétiques pertinents sont identifiés chez le fœtus. Caractériser l'anomalie génétique peut aussi permettre de proposer un diagnostic préimplantatoire, avec sélection de l'embryon non atteint qui évitera au couple l'interruption médicale de grossesse.

La mucoviscidose et l'amyotrophie spinale infantile sont aux premiers rangs des pathologies génétiques graves, de transmission récessive autosomique en France avec respectivement 1 personne sur 32 et 1 personne sur 40 porteuses d'une variation génétique qui y prédispose en population générale. L'amyotrophie spinale infantile, dans sa forme majeure (le type 1 concerne 60 % des patients), est une maladie le plus souvent mortelle avant l'âge de 2 ans. Dans les formes les plus modérées, elle se développe dans la petite enfance et engage souvent le pronostic vital est avant l'âge adulte.

Sur un plan technologique et médical, il est aujourd'hui possible de repérer une grande partie des personnes porteuses saines d'une variation génétique délétère mais non malades. C'est est qu'on appelle le dépistage des hétérozygotes ou plus communément dépistage préconceptionnel (DPC).

A l'heure actuelle, ce dépistage est limité en France dans le cadre d'un conseil génétique aux parents et apparentés de patients atteints de maladies génétiques graves de transmission récessive. L'analyse génétique recherche uniquement les variations génétiques du gène impliqué dans la maladie familiale.

La question actuelle posée par l'avancée des connaissances, principalement liée au déploiement des technologies de séquençage haut débit, est donc essentiellement éthique : Doit-on étendre la proposition de dépistage préconceptionnel de plusieurs ou toutes les maladies récessives identifiées et considérées comme graves et incurables à la population générale, à tous les couples désirant des enfants ? La révision des lois de bioéthique et ses états généraux offrent un contexte approprié pour poser cette problématique autant sociétale, « citoyenne », que médicale.

INDICATIONS ACTUELLES DU DEPISTAGE PRECONCEPTIONNEL ET RECOMMANDATIONS

Il est aujourd'hui possible de proposer un dépistage préconceptionnel aux parents d'un enfant atteint de maladie génétique de transmission récessive, afin de leur éviter la naissance d'un second enfant qui serait lui aussi malade, mais également aux apparentés, pour leur éviter la naissance d'un premier enfant atteint. Ce conseil génétique, réalisé dans un cadre médical, est effectué afin de pouvoir proposer un diagnostic prénatal ou un diagnostic préimplantatoire aux couples présentant un risque de 1 sur 4 de transmettre une maladie grave et incurable. Il est recommandé (recommandation HAS et ABM des bonnes pratiques en génétique constitutionnelle à des fins médicales) que ce dépistage des hétérozygotes asymptomatiques soit réalisé dans le cadre d'une consultation individuelle par un médecin exerçant au sein d'une équipe pluridisciplinaire de prise en charge des patients asymptomatiques (Article R. 1131-5 du code de la santé publique).

Mais le conseil génétique réservé au dépistage des seuls couples à risque et non à celui des hétérozygotes ou porteurs sains montre ses limites. En effet, dans 90 % des cas pour la mucoviscidose ou l'amyotrophie spinale, il n'existe pas d'antécédent familial.

Dans certains pays, des tests génétiques préconceptionnels sont proposés à des sous-populations, dans lesquelles la fréquence de variation génétique pour une maladie

donnée est particulièrement élevée (isolat de population, effet fondateur). Israël, le Canada et les États-Unis détectent depuis les années 1970 de manière systématique différentes maladies génétiques de transmission récessive autosomique. Notamment, la maladie de Tay-Sachs chez les couples d'origine juive ashkénaze, population au sein de laquelle on retrouve 1 personne sur 30 porteuse saine d'une variation génétique, susceptible de provoquer cette pathologie très grave, incurable, entraînant une détérioration intellectuelle progressive et une malvoyance, et aboutissant au décès vers l'âge de 15 ans³. Entre 1969 et 1998, 1,3 millions de personnes ont ainsi été testées, près de 50.000 porteurs sains identifiés, et 3.000 grossesses suivies avec la proposition d'un diagnostic prénatal, réduisant ainsi significativement l'incidence de la maladie, notamment au Canada (réduction de plus de 90%).

Le collège américain de gynécologie-obstétrique (ACOG) préconise par ailleurs la prescription de tests préconceptionnels en population générale pour la mucoviscidose, l'amyotrophie spinale infantile et certaines anomalies de l'hémoglobine (drépanocytose, thalassémie) ^{4,5,6}.

Ces dernières décennies, d'autres pays ont engagé des tests préconceptionnels ciblés sur les maladies rares les plus fréquentes dans leurs populations. En 1973, Chypre s'est engagée dans un programme de détection systématique de la bêta-thalassémie, maladie génétique de l'hémoglobine qui, dans ses formes majeures, nécessite des transfusions systématiques pour que l'enfant puisse grandir et vivre. Depuis la mise en place de ce test préconceptionnel, le nombre d'enfants atteints de bêta-thalassémie a chuté pour ne plus toucher aucune naissance depuis 2002⁷. L'expérience similaire de la Sardaigne, aboutit à une réduction de 90% des naissances d'enfants thalassémiques⁸. En parallèle de ces programmes de tests préconceptionnels en population générale, l'espérance et la qualité de vie des malades atteints de ces maladies rares, mieux pris en charge, ont progressé, montrant que développer les tests préconceptionnels ne signifie pas diminuer la recherche ou les moyens de traitement des patients qui naissent et vivent avec un handicap⁹.

En France, le dépistage néonatal de la mucoviscidose est proposé systématiquement à la naissance, et a occasionné seulement 123 refus pour environ 800.000 grossesses en France en 2013. En 2016, 773.559 enfants nés ont été testés en France, parmi eux 4.779 étaient positifs soit 0,62 %, dont 409 présentaient une variation génétique hétérozygote et 127 une variation homozygote. Ces dépistages ont entraîné 506 consultations dans les centres de ressources et de compétence de la mucoviscidose (CRCM) pour dépister 127 malades. Ceci fait clairement poser la question d'étendre le dépistage des hétérozygotes en population générale, sans antécédent familial, au-delà du respect du strict cadre légal actuel du dépistage des hétérozygotes chez les apparentés d'une personne atteinte mais également du cadre réglementaire du dépistage des personnes asymptomatiques qui plus est, mineurs.

A deux reprises, le Comité Consultatif National d'Éthique (CCNE), a rendu des avis^{10,11} réservés vis-à-vis de l'extension du DPC. Mais dans le cadre de sa contribution à la révision de la loi de bioéthique 2018-2019, le CCNE a récemment rendu un nouvel avis (N°129), le 18 septembre 2018, avec la proposition suivante : « Le dépistage génétique préconceptionnel, dont le but est d'éviter une pathologie grave chez un enfant à naître, pourrait être proposé à toutes les personnes en âge de procréer. Ouvrir dans le cadre législatif le dépistage préconceptionnel limiterait aussi deux types de discriminations : (i) le recours, financièrement inaccessible pour certains, à des diagnostics auprès de sociétés privées dénuées de tout accompagnement médical ; (ii) une discrimination entre les familles à

risque, bénéficiant de ce dépistage et celles où une première naissance n'a pas révélé d'altération génétique. »

Le CCNE propose ainsi l'extension du dépistage préconceptionnel sous 6 conditions:

(1) il serait réservé aux seules personnes qui en feraient la demande et réalisé selon les recommandations du Code de santé publique liées à la prescription des tests génétiques. C'est à dire, avec la médiation d'un médecin ou d'un conseiller en génétique, possible sur demande du patient (décret n° 2013-527) ;

(2) une labellisation de ces tests par les instances ad hoc (Agence de la biomédecine (ABM), Haute autorité de santé (HAS)) ;

(3) Enfin, seul un panel de variations génétiques considérées comme responsables de pathologies monogéniques graves, survenant chez l'enfant ou l'adulte jeune, devrait être concerné, selon une liste volontairement restreinte établie et mise à jour par l'ABM ;

(4) sur la base du volontariat, la recherche de variations génétiques dans une liste limitée d'autres gènes dits « actionnables » (environ 60, liste déjà proposée par divers pays) pourrait être effectuée ;

(5) Ce dépistage serait pris en charge par l'assurance maladie comme acte médical de prévention ;

(6) et toujours assorti d'une information et un accompagnement par un personnel compétent et à l'écoute.

La révision actuelle des lois de bioéthique offre ainsi une opportunité de savoir si les avancées technologiques et connaissances actuelles peuvent amener à reconsidérer le dépistage génétique préconceptionnel et ses indications.

CONSIDERATIONS ETHIQUES

• Pour quelles pathologies peut-on proposer des tests génétiques préconceptionnels ?

La réalisation de tests génétiques dans le cadre d'un conseil génétique ne s'applique à l'heure actuelle en France qu'à des pathologies reconnues comme graves et incurables au moment du diagnostic et uniquement en cas d'antécédent familial de cette pathologie.

Si l'application au couple ayant déjà un enfant atteint se fait dans le cadre du diagnostic génétique (identification de variations génétiques chez l'enfant atteint et de leur caractère récessif) et du conseil génétique qui suit, quelle que soit la fréquence de la maladie, l'extension à la famille proche (dépistage en cascade) ne se fait, elle, que pour des pathologies génétiques relativement fréquentes (telles que la mucoviscidose, amyotrophie spinale, beta thalassémie, drépanocytose...) et ne se fait pas pour les maladies les plus rares. Principalement parce que l'on considère que le risque est très faible (en dehors d'unions consanguines, ou de conjoints issus de population où la fréquence de la maladie est particulièrement importante).

En réalité, d'un point de vue légal, il faut noter que rien, dans les lois de bioéthique, n'interdit formellement le dépistage préconceptionnel pour des couples à risque à priori faible.

- **Respect de l'autonomie et du libre-choix des personnes**

L'autonomie fondée sur l'information éclairée des personnes est un prérequis indispensable pour se prémunir de toute dérive et respecter leur libre choix.

Mais interdire l'accès aux tests préconceptionnels en population générale pose justement question sur ce respect de l'autonomie des personnes, dans la mesure où le plus souvent aucun antécédent familial n'existait.

- **Quelles populations sont concernées ?**

Aujourd'hui en France, le dépistage des hétérozygotes est proposé uniquement dans le cadre d'un conseil génétique, si un premier enfant du couple s'est révélé atteint ou si l'on a connaissance d'un apparenté à risque. Or même faible, le risque d'avoir un enfant atteint d'une maladie récessive telle que la mucoviscidose ou l'amyotrophie spinale en population générale ne sont pas nuls. On l'estime à environ 0,5%, à chaque grossesse si on prend en compte l'ensemble des maladies récessives. **L'extension du dépistage préconceptionnel en population générale pourrait donc s'appuyer sur le principe de bienfaisance et de justice.** L'acceptabilité du dépistage préconceptionnel pour le premier enfant paraît dès lors relever plus du seuil médical ou médico-économique que de l'éthique. On pourrait discuter de la possibilité d'autoriser le dépistage préconceptionnel aux couples demandeurs sans antécédents qui le demandent. Idéalement, ce serait pris en charge par la sécurité sociale, ou moyennant un reste à charge de leur part, même si cela crée une inégalité d'accès.

L'existence d'origines ethniques ou de consanguinité augmente les probabilités de certaines pathologies récessives autosomiques et peut justifier un dépistage préconceptionnel dans ces populations. **En France, des tests génétiques préconceptionnels peuvent être proposés aux couples consanguins sans antécédents familiaux pour les deux maladies récessives autosomiques sévères les plus fréquentes (mucoviscidose et amyotrophie spinale infantile).** Un dépistage préconceptionnel plus large, en population générale, pourrait également être étudié, comme c'est aujourd'hui le cas en Belgique ou en Israël. En Israël, ces tests préconceptionnels sont organisés dans le cadre d'une politique publique du ministère de la santé et étendu à l'ensemble de la population avec intention de procréation pour des maladies métaboliques incurables connues dont la fréquence des hétérozygotes s'avère élevée. Même si l'utilisation des origines ethniques permet de proposer un dépistage des hétérozygotes aux individus les plus susceptibles d'être porteur d'une variation génétique (hétérozygote), il apparaît dans la plupart des pays des limites à cette façon de dépister¹².

Enfin, le dépistage néonatal (uniquement pour la drépanocytose) n'est pas totalement basé sur l'origine ethnique mais sur un dépistage équitable en population générale. Certains auteurs pensent que le dépistage de maladies récessives basé sur des considérations ethniques n'est pas équitable et n'est donc pas éthique¹³. Il n'est en fait même pas économiquement justifié si l'on considère l'ensemble des maladies récessives sévères qui débutent dans la petite enfance, car les différences de fréquence dans diverses populations, qui peuvent être fortes si on considère une maladie donnée, s'estompent lorsque l'on considère l'ensemble des maladies^{14,15}.

ÉTATS GÉNÉRAUX DE LA BIOÉTHIQUE ET CONSULTATION CITOYENNE : ENQUÊTE RÉGIONALE EN OCCITANIE

Dans le cadre des états généraux et de la consultation citoyenne organisée par le CCNE, l'avis d'un échantillon de population a été recueilli de Janvier à Avril 2018 sur ces questions de médecine prédictive et de dépistage préconceptionnel. La population interrogée est issue de 3 villes (Montpellier, Nîmes et Mende) et a permis de comparer milieu urbain et rural. Cent quatre-vingt-dix-sept personnes parmi les interrogées (53,2 %) ont répondu au questionnaire (66 à Montpellier, 91 à Nîmes et 40 à Mende).

Résultats : 60,9 % des personnes interrogées dans cette enquête pensent qu'il faut proposer systématiquement un dépistage préconceptionnel aux couples à risque de maladie grave si elle est incurable - 63% des personnes interrogées en milieu urbain vs. 78% en milieu rural. 68% des femmes sont favorables vs. 55,4% des hommes ($p < 0,05$). Ce chiffre reste identique pour la même question si la maladie est grave et qu'il existe des traitements. Des résultats très similaires avaient été obtenus en 2012 dans une enquête menée à Strasbourg auprès de 1460 étudiants des diverses facultés de l'Université (V. Titerlea, J. Laporte et JL Mandel, publication en préparation).

30% des personnes se prononcent pour un **dépistage systématique** en population générale de la mucoviscidose et de l'amyotrophie spinale, 42% ne le souhaitent pas et 28% ne se prononcent pas.

CONSIDÉRATIONS MÉDICO-ÉCONOMIQUES

Une étude médico-économique précise devra évidemment être effectuée pour évaluer le coût du déploiement éventuel des tests génétiques préconceptionnels en population générale. Il faut rappeler que 20 % des hospitalisations de l'enfant sont liées à des maladies génétiques. Le coût des prises en charge des pathologies complexes et des traitements émergents est très élevé pour la société.

A titre indicatif :

- **Coût du dépistage néonatal mucoviscidose :**

1,84 € pour la TIR systématiquement faite à près de 800.000 nouveaux nés (Trypsine immuno-réactive, marqueur sanguin biochimique utilisé pour le dépistage de la mucoviscidose sur buvard),

- 139,91 K€ pour la biologie moléculaire.

Le test génétique pour le diagnostic de la mucoviscidose est ainsi réalisé chez près de 7.000 enfants repérés par le dépistage néonatal pour un diagnostic final de 400 malades.

- **Coût du traitement de la mucoviscidose par Orkambi** (Vertex therapeutics) : environ 14.000 euros par mois soit 169.000 euros pour un an.

- Le coût du dépistage des hétérozygotes en population générale devra être estimé.

▪ **Coûts des conseils génétiques d'apparentés, des diagnostics prénataux et pré-implantatoires, et des interruptions médicales de la grossesse induites**

Le coût du dépistage familial dans le cadre du conseil génétique, de diagnostics prénataux et pré-implantatoires, et d'interruptions médicales de la grossesse induits par les tests génétiques préconceptionnels devront également être pris en compte.

AVIS DE LA SFMPP

Les progrès des connaissances et des technologies en médecine prédictive doivent faire réévaluer l'extension des indications du dépistage préconceptionnel en population générale lors de la révision des lois de bioéthique. L'enquête menée en région lors des débats citoyens des états généraux montre que l'avis de la population est équilibré pour un conseil génétique systématique des apparentés dans les familles touchées par une maladie grave incurable.

La SFMPP souhaite aussi que soit ouverte une réflexion sur les données secondaires issues du séquençage haut débit du génome, en particulier pour le dépistage des hétérozygotes sains en population générale, afin de proposer une harmonisation de la gestion de ces données sur le territoire (équité territoriale) et que la réglementation soit adaptée pour éviter tout risque médico-légal issus de la gestion de ces données.

L'avis 129 du CCNE concernant le DPC va dans le sens d'un souhait d'extension du dépistage préconceptionnel en population générale par souci d'équité et sa prise en charge par l'assurance maladie comme acte médical de prévention. La nécessité de réaliser une étude médico-économique est rappelée. La SFMPP se félicite qu'un avis clair ait été donné sur ce sujet par le CCNE, au moment de la mise en place des plateformes France Médecine Génomique.

La SFMPP attire cependant l'attention sur plusieurs points :

- Le dépistage préconceptionnel en population général ne permettrait pas de « prévenir » tous les risques génétiques », puisqu'il ne concernerait pas le dépistage des variations génétiques *de novo* (variations génétiques survenant de façon accidentelle lors de la conception, présentes chez l'enfant mais absentes chez les parents et ainsi non détectables lors de l'analyse génétique parentale).
- L'état de nos connaissances ne permet pas d'exclure des mécanismes inconnus (donc non dépistés) qui seraient responsables des pathologies citées dans ce texte.
- Les analyses *in silico* peuvent parfois induire un excès de dépistage positifs du fait du manque de connaissances sur les variations génétiques. La SFMPP recommande une grande attention et prudence en ce qui concerne la qualification pathogène ou non des variations.
- Que la combinaison conjointe d'un DPC et de la recherche de variations dans les gènes actionnables lors d'un test de prévention pourrait avoir des conséquences psychologiques complexes chez un couple (détection d'une prédisposition génétique et d'un risque pour la descendance au cours du même test) nécessitant une consultation auprès d'un professionnel de santé connaissant les tenants et

aboutissant du test, de même que ses conséquences pour l'individu et la famille ainsi que d'un accompagnement par un psychologue.

Etant donné, les pertes de chances potentielles pour les personnes porteuses « saines » (hétérozygotes), la SFMPP n'est pas opposée à une évolution de la législation allant vers une ouverture du dépistage préconceptionnel aux personnes bien portantes, informées préalablement et volontaires. Elle préconise cependant un accompagnement médical nécessaire dans ces démarches prédictives ou préventives. En particulier, les personnes sans antécédent familial de maladies génétiques demandant un dépistage préconceptionnel doivent bénéficier d'une information complète et claire sur le test génétique qui sera réalisé dans le respect de la loi, en obtenant un consentement signé. Une étude médico-économique et sociétale apparaît indispensable puisque c'est ici le citoyen et non un malade qui est concerné. Enfin il s'agit d'une démarche individuelle dont les résultats peuvent mettre en jeu une partie du budget de la sécurité sociale, qui est lui fondée sur un principe de solidarité collective.

Mais pour la SFMPP, quatre prérequis sont incontournables pour se prémunir de toutes dérives si une extension du dépistage préconceptionnel en population générale était retenue lors du vote de la révision de la loi de bioéthique.

- L'information éclairée du couple et le respect de l'autonomie des personnes. Le dépistage préconceptionnel ne doit pas devenir obligatoire
- La certitude du caractère délétère de l'anomalie génétique constatée et du risque fort d'apparition de la pathologie
- La notion de gravité et d'incurabilité des pathologies concernées. Celle-ci doit avoir une attention constante au cours du temps pour éviter toute dérive sur ce critère majeur (théorie de « la pente douce »).
- La poursuite des recherches pour améliorer la qualité de vie et trouver un traitement pour les pathologies concernées par le DPC.

BIBLIOGRAPHIE

Kingsmore S. *Comprehensive carrier screening and molecular diagnostic testing for recessive childhood diseases.* *PLoS Curr.* 2012 May 2:e4f9877ab8ffa9

² Ceyhan-Birsoy O, Machini K, Lebo MS, Yu TW, Agrawal PB, Parad RB, Holm IA, McGuire A, Green RC, Beggs AH, Rehm HL. *A curated gene list for reporting results of newborn genomic sequencing.* *Genet Med.* 2017 Jul;19(7):809-818.

³ Kaback, MM *Population-based genetic screening for reproductive counseling: the Tay-Sachs disease model* *EUR J OF PEDIATRICS* (2000) 159, S192-S195, Supplement: 3 DOI: 10.1007/PL00014401

⁴ *Committee Opinion No. 691: Carrier Screening for Genetic Conditions.* *Obstet Gynecol.* 2017 Mar;129(3): e41-e55.

⁵ *Committee Opinion No. 690: Carrier Screening in the Age of Genomic Medicine.* *Obstet Gynecol.* 2017 Mar;129(3): e35-e40.

⁶ *Committee Opinion No. 691 Summary: Carrier Screening for Genetic Conditions.* *Obstet Gynecol.* 2017 Mar;129(3):597-599.

⁷ Nicole E Cousins et al. *Carrier screening for Beta-thalassemia: a review of International practice.* *European Journal of Human Genetics* (2010) 18,1077-1083

⁸ Cao & YW Kan *The Prevention of Thalassemia A.* *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 2013

⁹ Cousins NE et al. *EJHG* 2010 18 p 1077-83, et Borgna-Pignatti C *Haematologica* 2010 95 p345-348

¹⁰ Avis n°83, 25 mars 2004 sur le dépistage généralisé à la mucoviscidose. www.ccne.fr

¹¹ Avis n° 107, sur les problèmes éthiques liés au diagnostic anténatal : le DPN et le DPI. www.ccne.fr

¹² Bevan JL, Lynch JA, Dubriwny TN, et al. *Informed lay preferences for delivery of racially varied pharmacogenomics.* *Genet Med* 2003;5(5): 393-399

¹³ Ross LF. *A re-examination of the use of ethnicity in prenatal carrier testing.* *Am J Med Genet A* 2012;158A (1):19-23

¹⁴ Grody WW. *Where to Draw the Boundaries for Prenatal Carrier Screening.* *JAMA.* 2016 Aug 16;316(7):717-9. doi: 10.1001/jama.2016.10888.

¹⁵ Haque IS, Lazarin GA, Kang HP, Evans EA, Goldberg JD, Wapner RJ. *Modeled Fetal Risk of Genetic Diseases Identified by Expanded Carrier Screening.* *JAM.* 2016 Aug 16 ;316(7) :734-42.

¹⁶ HAS Avis de la CT du 22 juin 2016 Progrès thérapeutique mineur dans la prise en charge de la mucoviscidose, chez les patients âgés de 12 ans et plus, homozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR.

Règles de bonnes pratiques en génétique constitutionnelle à des fins médicales (Hors diagnostic prénatal) https://www.has-sante.fr/portail/plugins/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=c_1360725

Avis du CCNE 129. Septembre 2018

Les plans gouvernementaux en médecine génomique

Par **Pascal Pujol**, Président de la Société Française de Médecine Prédicative et Personnalisée

Il s'agit de programmes de recherche et de santé gouvernementaux dont le but est d'aller vers une médecine de précision. Ils visent à collecter les données génétiques, de l'histoire personnelle et familiale, et souvent du mode de vie ou de l'environnement pour mieux connaître les déterminants de la santé et rechercher des actions préventives pour la maintenir. En cas de maladie, la médecine de précision permet de proposer des solutions thérapeutiques adaptées à la personne dans le cadre d'une médecine personnalisée.

L'idée est de collecter des données à grande échelle pour plus d'un million de personnes, c'est le cas du programme « **All of Us** » pour les Etats Unis ou encore « **Genomics england** » pour l'Angleterre. Il s'agit d'aider à comprendre les déterminants et les traitements possibles de pathologies (comme les maladies chroniques, le cancer et les maladies rares) et d'opérer un retour d'information vers les personnes participantes pour qu'elles en tirent un « bénéfice » pour leur santé.

En pratique les participants remplissent des questionnaires de santé en ligne et des analyses biologiques ou cliniques leur sont proposées.

Les données sont protégées et les personnes anonymisées.

Les chercheurs rechercheront dans les « big data » des profils particuliers qui permettront les avancées médicales dans le domaine de la médecine prédictive et personnalisée. En retour, les participants bénéficieront de données sur leur santé, leur permettant ainsi de mieux savoir comment la maintenir ou même l'améliorer.

État des lieux en Juin 2019 :

- **Aux États-Unis :**

Le programme **All of Us** du NIH (National Institutes of Health) a été créé en 2015 sous le mandat de Barack Obama avec un financement de 130 millions de dollarsⁱ. Le programme de recherche a été lancé pour l'inscription nationale en mai 2018. Le nombre d'inscriptions à la date du premier anniversaire (mai 2019) du lancement était de 187 000ⁱⁱ. Aujourd'hui, 159 000 personnes sont incluses avec échantillons biologiques, 212 000 consentements ont été recueillis, les études génomiques à grande échelle ont débuté (GWAS- Genome-wide association study- et séquençage complet du génome)ⁱⁱⁱ



- **En Angleterre :**

Le projet est géré par Genomics England, une société détenue à 100% et financée par le ministère de la Santé et des Affaires sociales, créée pour exécuter ce projet phare.

Genomics England 100 000 genomes project^{iv}

Aujourd'hui, on compte 122 000 échantillons collectés, 112 000 séquences réalisées et déjà des premiers résultats : près de 25% de renseignements médicalement utiles dans les maladies rares et 50% dans le cancer. 1 million de génomes sont aujourd'hui envisagés.



- **Les alliances internationales en cours :**

Signalons les initiatives internationales visant à regrouper les données génomiques : de l'alliance mondiale « Global Alliance for Genomic Health », du « Matchmaker exchange » (regroupant des données de plus de 100 000 patients issus de 84 pays) et de l'EMBL - European Molecular Biology Laboratory - au niveau européen.

- **En France :**

Le Plan Médecine France Génomique 2025, piloté par AVIESAN et soutenu par l'État, a l'ambition de réaliser 200 000 séquences par an à terme et « doit positionner la France dans le peloton de tête des grands pays engagés dans la médecine génomique »^v.

SEQOia et AURAGEN, deux plateformes (sur les 12 annoncées) de séquençage à très haut débit du génome humain sont aujourd'hui opérationnelles.

Pour permettre la mise en œuvre opérationnelle et la réalisation des examens de séquençage pour les années à venir, les financements alloués aux plateformes seraient de 200 à 300M€.

La production de données débute et l'état des lieux sera présenté par l'ensemble des acteurs lors du deuxième jour du congrès.

Pour rappel, ses objectifs sont de déployer les instruments du parcours de soins génomique et assurer un accès à la médecine génomique pour l'ensemble des personnes concernées. Il s'agit aussi de contribuer à l'émergence rapide d'une filière « médecine génomique ».

Les enjeux des plans gouvernementaux

Un enjeu de santé publique : permettre à un grand nombre de patients de bénéficier, par le séquençage de leur génome, d'une prise en charge diagnostique et thérapeutique personnalisée.

Un enjeu scientifique et médical : par l'exploration moléculaire des pathologies utile au diagnostic ou au traitement du patient en passant par la constitution de bases de données multiples intégrant les données biologiques, cliniques ou environnementales.

Un enjeu technologique : par la convergence entre les sciences numériques, l'IA et les sciences de la santé, la capacité à stocker, transmettre et interpréter des données massives

Un enjeu économique : en termes d'efficience et de coût pour notre système de soin, il s'agit d'éviter l'errance diagnostique et favoriser l'efficacité thérapeutique et de développer une nouvelle filière industrielle, sources d'innovation en santé, de croissance et d'emplois.

i <https://allofus.nih.gov/about/about-all-us-research-program>

ii <https://www.statnews.com/2018/05/01/nih-precision-medicine-all-of-us-enrollment/>

iii Source Josh Denny, 19 juin 2019, ESHG, Göteborg

iv Source Christine Patch, 18 juin 2019, ESHG, Göteborg

v <https://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/recherche-et-innovation/france-genomique>

Quel accès à l'innovation oncogénomique ?

D'après un entretien avec Thibault de La Motte Rouge, Praticien Spécialiste en Oncologie médicale - Centre Eugène Marquis, Rennes

Connaitre l'existence de mutations génétiques devient incontournable dans la lutte contre les cancers. Cela permet de traiter plus efficacement, dans un nombre croissant de cancers. Mais il faut que l'organisation suive, pour permettre un accès équitable de tous les patients à l'innovation oncogénomique.

Le séquençage génétique revêt une importance croissante en cancérologie : son intérêt se révèle déjà incontournable pour analyser son risque de cancer, pour mieux comprendre les mécanismes biologiques menant au cancer et même pour prédire l'efficacité de certains traitements anticancéreux. Connaître certaines mutations de ses gènes, par une analyse génomique réalisée à partir d'une simple prise de sang, peut d'abord constituer un geste de prévention, permettant de se prémunir du risque de certains cancers et sauver sa vie. Des altérations génétiques constitutionnelles, perturbant certains mécanismes de réparation de l'ADN, prédisposent en effet à un risque plus élevé de cancers. C'est le cas de BRCA 1 et BRCA 2, qui figurent parmi les plus de 80 gènes de prédisposition identifiés à ce jour et sont considérés comme des gènes majeurs du risque de développer des cancers du sein et/ou des ovaires. Être porteur d'une telle mutation expose les femmes à un risque 3 à 7 fois supérieur de cancer du sein -à un âge plus précoce- et les hommes à un sur-risque de cancers de la prostate, du sein également, et du pancréas. 15 à 20 % des quelque 4500 cancers isolés de l'ovaire découverts chaque année sont aussi liés à une mutation BRCA.

Connaitre son existence revêt un intérêt individuel incontestable, dans la mesure où l'on peut alors proposer une prise en charge efficace pour surveiller et prévenir l'apparition du cancer : suivi de dépistage renforcé et régulier ou chirurgie prophylactique (mastectomie, ovariectomie). Au-delà du seul individu, la recherche de ces mutations concerne également l'entourage familial, puisqu'elle se transmet sur un mode autosomique dominant, avec une probabilité de 50 %, à la descendance. La loi prévoit d'ailleurs l'obligation pour les malades à qui l'on découvre une telle mutation d'en informer leur entourage familial direct (frères, sœurs, mère, tantes, enfants) et permettre un dépistage présymptomatique des apparentés. L'utilité de ces tests génétiques en cancérologie est telle, qu'elle a justifié leur inscription au plan cancer 2003-2007 et la mise en place d'une filière spécialisée d'oncogénétique. Que ce soit chez une femme souffrant d'un cancer, dont on suspecte qu'il soit lié à une mutation BRCA, ou pour sa parentèle, le dépistage génétique constitutionnel (cf définitions) ne peut être réalisé que par l'un des 26 laboratoires labellisés par l'INCa, auxquels sont adossés 148 services de consultation d'oncogénétique répartis à travers le territoire national. **Plus de 200 000 tests ont été réalisés permettant de détecter 30 000 personnes porteuses d'une mutation.** La demande va régulièrement croissante, selon les rapports d'activité de l'institut national du cancer (+ 15 % de cas index dépistés entre 2015 et 2016, selon le dernier rapport disponible), avec pour conséquence un engorgement dans les laboratoires, et un allongement des délais médians de consultations et de résultats, très inégaux selon les régions.

Un besoin en très forte croissance

Le nombre de personnes éligibles à un diagnostic oncogénétique n'est pas prêt de cesser de croître. Pour les cancers du sein, le dépistage génétique est aujourd'hui limité. Il ne peut être proposé qu'aux femmes déjà malades (cas index) jugées à haut risque, chez qui l'histoire familiale et/ou le type de cancer (triple négatif) fait suspecter une prédisposition. « Mais on estime qu'en se fondant sur ce seul critère familial, 30 à 50 % de femmes atteintes de cancer du sein et de l'ovaireⁱ, échapperaient au dépistage d'une mutation BRCA dont elles sont en réalité porteuses » rappelle le Dr Thibault de La Motte Rouge, spécialiste en oncologie gynécologique et sénologique au Centre Eugène-Marquis à Rennes (Unicancer). Chez certaines patientes, en effet, les antécédents de cancer similaire dans la famille directe sont parfois inexistantes ou insuffisants pour éveiller les soupçons et ouvrir l'indication d'un dépistage génomique. Cela pose légitimement la question d'une limitation d'accès aux tests génétiques, sur la base de critères visiblement imparfaits.

Par ailleurs, contrairement à ce qui a longtemps été pensé, des mutations dans les gènes BRCA n'augmentent pas seulement le risque de cancer du sein et de l'ovaire, mais également d'autres pathologies comme les cancers de prostate et du pancréas.

Connaître ce statut n'a pas seulement un intérêt préventif pour le patient et ses apparentés.

Cela permet également maintenant d'utiliser des traitements anticancéreux ciblés. Ainsi, cela joue directement sur les possibilités thérapeutiques et la survie du patient et devient une nécessité clinique courante, dès lors que l'on dispose de thérapies ciblant précisément une telle altération génétique. **La donne a déjà changé pour les cancers de l'ovaire. Avec 3500 décès par an, ils sont rares, mais parmi des plus meurtriers.** 15 à 20 % sont liés à une mutation BRCA constitutionnelle, 5% à une même mutation exclusivement présente sur la tumeur (mutation dite somatique). Dans les deux cas, ils se révèlent accessibles à un traitement oral par inhibiteurs de PARP (olaparib, niraparib ou rucaparib), d'une rare efficacité. Tellement efficaces, que ces thérapies ciblées ont obtenu une autorisation de mise sur le marché non seulement pour soigner les malades souffrant de cancers des ovaires mutés BRCA en rechute, mais aussi pour l'olaparib en traitement adjuvant, après une première ligne de chimiothérapie. « Habituellement, la survie sans progression de ces cancers se limite à 18-24 mois.

La **plus récente étude**ⁱⁱ parue en décembre dernier dans *le New England Journal of Medicine* montre qu'un traitement d'entretien de deux ans par olaparib, chez des patientes porteuses d'une mutation constitutionnelle BRCA1 ou 2 apporte une amélioration d'au moins trois ans de la survie sans progression (période sans rechute de la maladie). « **C'est considérable**, souligne le Dr Thibault de La Motte Rouge, **je n'ai pas souvenir d'un médicament qui ait permis un tel gain de survie** ».

Depuis 2017, le dépistage génétique doit ainsi être proposé à toute femme à qui l'on diagnostique un cancer de l'ovaire de haut grade, quel que soit son âge.

Assez vite, la même nécessité devrait s'imposer pour les cancers du sein métastatiques, pour lesquels les inhibiteurs de PARP olaparib et talazoparib ont déjà obtenu une AMM européenne en cas d'anomalie BRCA constitutionnelle, mais ne sont pas encore remboursés en France. Permettre leur dépistage génétique pour mieux les traiter impliquerait de réaliser quelque 10 000 tests supplémentaires chaque année.

Très agressifs, touchant plus souvent des femmes jeunes, les cancers triple négatifs (15 % des cancers du sein) sont souvent liés à une mutation BRCA. Pour ceux-ci, contrairement aux cancers du sein hormono-dépendants, il n'existe pas actuellement d'autres traitements que la chimiothérapie. La présence d'une mutation BRCA permet de proposer un traitement par inhibiteur de PARP, à la fois plus efficace et mieux toléré que la chimiothérapie classique. Demain, dépister BRCA se révélera peut-être aussi nécessaire pour les cancers du pancréas, l'un des plus meurtriers, dont l'incidence est en augmentation. Alors que c'est aussi l'un de ceux face auxquels on est des plus démunis aujourd'hui, une étude clinique de phase III (POLO), présentée en début de mois au congrès de l'ASCO (American Society of Clinical Oncology) ouvre un grand espoir, montrant que la même thérapie ciblée (olaparib) en traitement d'entretien (après une ligne de chimiothérapie) administré à des patients atteints d'un cancer du pancréas métastatique lié à une mutation BRCA double leur survie sans progression. « On en est encore au balbutiement. Mais il est évident que la cancérologie du futur, qui, à défaut de guérir, permettra de vivre plus longtemps, s'orientera de plus en plus vers une analyse génétique moléculaire extensive des tumeurs, ne se limitant pas à leur seul examen anatomopathologique » prévient Thibault de La Motte Rouge.

Un remboursement problématique

L'inégalité d'accès aux tests n'est pas seulement due à l'embouteillage présent et à venir des consultations d'oncogénétique et laboratoires aujourd'hui agréés pour les pratiquer. Pour les cancers des ovaires, où la connaissance du statut BRCA engage très vite le choix d'une éventuelle thérapie ciblée post chimiothérapie « on bénéficie heureusement d'un circuit accéléré - plus rapide que les six mois de délai moyen- aux tests et consultations génétiques » rassure l'oncologue. Pour fluidifier la procédure, l'Institut National du Cancer (INCa) a instauré un groupe de travail, qui réfléchit depuis cet hiver à de futures recommandations, dissociant l'analyse, de la consultation génétique à laquelle elle doit en principe systématiquement être associée. « On pourrait s'orienter vers une procédure en deux temps » explique le Dr Thibault de La Motte Rouge, déjà pratiquée ainsi en clinique courante dans les centres experts : « plutôt que de réaliser d'abord une analyse BRCA constitutionnelle, qui nécessite une consultation génétique préalable, il est possible d'analyser directement le statut génétique sur la tumeur prélevée lors de l'intervention chirurgicale, sans tenir compte des antécédents familiaux ou de l'âge de la patiente ». Pour les femmes de plus de 70 ans, si cette analyse ne révèle pas de mutation BRCA, on ne l'adresserait pas systématiquement en consultation d'oncogénétique pour dépister une éventuelle mutation constitutionnelle, contrairement aux plus jeunes. Recommandations nécessaires, mais non suffisantes, alors que les indications cliniques de dépistage génétique vont aller augmentant : « le frein essentiel à un accès équitable de toutes les patientes aux tests génétiques tient avant tout à son mode de financement, qui relève à l'heure actuelle d'un système complexe » prévient Thibault de La Motte Rouge. Les patients n'en ont, eux, aucune idée, dans la mesure où ils ne paient pas ces analyses génétiques de leur poche, mais peuvent-ils réellement toujours en bénéficier quand et comme ils le devraient ? Le financement du dépistage génétique, dont le coût est forfaitairement fixé à 1500 € environ, n'est en effet pas pris en charge par la sécurité sociale, mais assuré par le référentiel des actes innovants hors nomenclature (RIHN) de biologie et d'anatomopathologie. Une enveloppe budgétaire limitée et fermée, gérée par la

Direction générale de l'offre de soins (DGOS) du ministère de la santé. Concrètement, le test est facturé à l'établissement du médecin qui le prescrit. Pour les centres de cancérologie les plus importants, très organisés, c'est relativement simple, de même que pour les gros établissements publics, dans la mesure où ils sont souvent directement adossés à une plateforme d'analyse génomique. Ces dernières gérant de gros volumes de tests sont aussi équipées de technologies de séquençage plus performantes, leur permettant une analyse plus rapide, qui leur « coûtent » de facto moins cher. Mais ils doivent aussi absorber et prendre en charge la facture des patients qui leur sont adressés par des centres ne disposant pas d'accès directs à ces technologies (centre privés, centre hospitaliers généraux, ...). Et le remboursement reversé par l'Etat est loin de couvrir les besoins : « l'an dernier, il couvrait seulement 50 % environ du coût facturé par les établissements, laissant le reste à leur charge. A l'heure des budgets hospitaliers contraints, ce système pourrait donc contribuer de fait à limiter la prescription de tests génétiques » souligne le Dr de La Motte Rouge. La solution ? Obtenir que le dépistage BRCA bénéficie d'une inscription à la nomenclature, et puisse être coté comme un acte médical, « au même titre que l'est un scanner ou un examen biologique par exemple, dont le prix, fixe, comprend à la fois l'examen technique et son interprétation ». Son remboursement dépendrait alors de l'assurance maladie, et non plus d'un budget contraint, manquant à la fois de clarté et de transparence.

« Il va falloir de plus en plus analyser le génome tumoral pour choisir un traitement, dans un nombre croissant de cancers, rappelle l'oncologue. En effet, la majorité des nouveaux traitements anticancéreux qui sont en cours de développement cible des anomalies tumorales précises, mais qui ne sont pas présentes dans tous les cancers. La recherche de la cible dans la tumeur permet de s'assurer que le traitement délivré aura l'efficacité attendue. Dès lors que l'analyse génétique s'impose progressivement en pratique clinique courante, il va bien falloir en modifier l'organisation et le financement, si l'on veut en assurer un accès équitable à tous les patients qui y sont éligibles. »

Définitions

La mutation génétique BRCA est dite **constitutionnelle ou germinale**, lorsqu'elle est présente dans toutes les cellules de l'organisme et confère un risque augmenté de cancers chez la personne porteuse. Dépistable dans un prélèvement sanguin, elle est transmise de manière héréditaire. L'analyse permet de dépister ses éventuels porteurs alors qu'ils ne sont pas malades, pour leur proposer une surveillance et des traitements préventifs. Cela concerne environ 15% des cancers de l'ovaire et 5% des cancers du sein.

La mutation génétique BRCA est dite **somatique** lorsqu'elle est uniquement présente au sein de la tumeur. Elle ne peut pas être transmise dans la famille et n'augmente pas le risque d'autres cancers. C'est le cas pour environ 5 % des cancers de l'ovaire

ⁱ Columbo J Clin Oncol. 2018

ⁱⁱ Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer, Kathleen Moore, M.D., Nicoletta Colombo, M.D. et al. December 27, 2018
N Engl J Med 2018; 379:2495-2505

Intelligence artificielle et génomique : un cocktail explosif ?

D'après un entretien avec Pierre Le Coz, professeur de philosophie et spécialiste de l'éthique, Université de Marseille

Intelligence artificielle et génomique sont en plein essor. L'une et l'autre ouvrent la voie d'un immense champ de connaissances, dont on espère beaucoup sur le plan scientifique, pour mieux prévenir, et guérir peut-être. Mais la combinaison de l'une et de l'autre crée un cocktail potentiellement explosif, qui ne va pas sans poser de questions éthiques...

Elle génère des investissements colossaux, nourrit autant d'espoirs que de fantasmes et soulève une foule de questions. En soi l'intelligence artificielle consiste simplement à faire reproduire par des machines certaines opérations cognitives et mentales. Capable de mémorisation, de reconnaissance faciale, et surtout de calcul à grande vitesse, elle imite l'intelligence humaine, en augmentant considérablement sa puissance. Mais elle est incapable d'imiter *toutes* les opérations d'un cerveau humain : elle n'a pas les qualités si indissociables de notre intelligence que sont l'intuition, l'empathie, la créativité ou l'imagination. « Les quelques créations picturales réalisées par une IA ne sont pour l'instant pas très concluantes », observe Pierre Le Coz, Professeur de philosophie à l'université d'Aix-Marseille, spécialiste d'éthique et co-fondateur de la SFMPP.

Pour pouvoir fonctionner, une intelligence artificielle doit en outre être alimentée par une grande quantité de données. Images, cas cliniques, données de vie réelle captées à partir de nos habitudes alimentaires ou des propos laissés sur un réseau social lié à une maladie, issues des applications de téléphones portables qui enregistrent nombre de pas et fréquence cardiaque....L'essor de la génétique permet d'y ajouter de nombreuses données supplémentaires de type héréditaire. Pour la recherche, l'intérêt de la combinaison intelligence artificielle-génomique est évident. Sans doute, pourra-t-on bientôt, grâce à elle, dégager demain des signes cliniques indicateurs de maladies génétiques, découvrir par exemple des indices qui permettraient de pressentir (sans s'en tenir à la seule histoire familiale des cancers) que telle femme est plus susceptible qu'une autre d'être porteuse d'un variant BRCA1 ? Grâce à sa puissance de calcul, l'intelligence artificielle se révèle en effet capable de détecter des corrélations là où l'humain n'en décèle aucune. On peut même imaginer qu'une IA soit en même temps apte, pourquoi pas, à déceler une prédisposition génétique aux addictions autant qu'un risque cardiaque...

Les frontières floues du partage de données

Intelligence et recherche partageant ce même besoin d'énormes quantités de données, tout est fait pour inciter les patients à en communiquer le plus possible. Les informations de tous ordres se retrouvent stockées dans de grands entrepôts, hébergées dans l'espace virtuel du Cloud, où elles doivent pouvoir servir à d'autres chercheurs que ceux qui les ont initialement collectées. « Là réside le premier problème éthique, explique Pierre le Coz, dès lors que la gestion de ces entrepôts de données est aux mains de grandes sociétés, telles Microsoft, ou Amazon, qui investit 14 milliards de dollars par an dans ce type de recherche, soit un budget 5 fois supérieur au budget total du CNRS. » Si l'on veut développer la recherche, il y a tout intérêt à tirer parti de la puissance de tels entrepôts de données. Le problème est qu'ils ne sont pas forcément astreints aux mêmes

règles de protection des données individuelles, ni de bioéthique. L'Europe a bien commencé à réagir à leur « colonialisme digital », en adoptant en mai 2018 le règlement général sur la protection des données (RGPD), mais sera-ce suffisant ? « Si les médecins ont une déontologie vis à vis de leurs patients, les acteurs privés avec lesquels ils s'associent au bénéfice de la recherche n'y sont, eux, pas contraints, souligne le philosophe. On perçoit bien les risques de dérives, lorsque l'on apprend en août dernier que le géant-privé-américain de l'analyse génétique, 23andMe, a cédé les informations génétiques de ses 5 millions de clients à un grand industriel pharmaceutique britannique. »

La résistance de la société civile à la captation des données individuelles freine la recherche, c'est une réalité. Mais cette méfiance est compréhensible tant il est clair que l'enregistrement de ces données fait peser une menace sur le secret médical. Ce secret médical qui est un pilier de la relation médecin-malade se retrouve déjà fragilisé par le « secret médical partagé ». Or, n'oublions pas qu'il dérive d'un droit à la vie privée qui est un des principes fondamentaux de la Constitution. Que le législateur français interdise l'accès des profils génétiques aux assurances est d'ailleurs bien la preuve qu'avec la génétique, on touche au noyau intime de la personnalité, à des données « hyper-sensibles ».

L'anonymisation des données, toujours mise en avant pour rassurer, n'est que relative. Pour optimiser les capacités d'une intelligence artificielle, il est essentiel d'en savoir le plus possible sur un patient. Plus on anonymise, moins la donnée est pertinente pour la recherche. En outre, dès lors que l'on touche aux données génétiques, l'anonymisation devient difficile: de la couleur des yeux aux prédispositions à certaines maladies, la masse d'informations que génère une personne est telle que l'on peut aisément remonter à la source et la « reprofiler ». Demander une anonymisation totale et irréversible, ce serait rendre la recherche inopérante. Il faut que le patient sache aussi qu'une fois qu'il a confié ses données à la recherche, il ne peut plus les récupérer, elles lui échappent en quelque sorte. Quant à savoir qu'elles deviennent, ce ne sera pas toujours simple : « ce qui donne le vertige, c'est que plus personne ne contrôle réellement le processus » observe Pierre Le Coz. « Lorsque vous allez voir un généticien, il vous demande l'autorisation de conserver vos données aux fins de recherche, en vous donnant le choix de restreindre éventuellement votre consentement à un certain type de recherche (au cancer par exemple). Vous acceptez sur la base d'un consentement exprès et d'une confiance faite au médecin. Quant aux données qui seront transférées dans un pot commun, le patient ne pourra jamais totalement savoir ce qu'il en advient. En l'état actuel, si vous demandiez au médecin ce que sont devenues celles que vous lui avez laissées deux ou trois ans plus tôt, il serait sans doute bien embarrassé pour répondre » détaille Pierre le Coz, qui plaide pour un « consentement dynamique », avec possibilité pour le patient de suivre à intervalles réguliers le sort réservé à ses données individuelles. « J'irais même jusqu'à penser que celui qui se dépossède de ses données devrait avoir droit à un avantage, une forme de rétribution en échange, puisque d'autres s'enrichissent avec. Il faut en tous cas réfléchir à une manière d'apporter une gratification à ceux qui prennent le risque de confier leurs données à la recherche »

Le risque de déshumanisation

Second problème éthique que pose l'automatisation de la médecine, à travers l'aventure conjointe de l'intelligence artificielle et de la génomique : la déshumanisation. L'intelligence

artificielle est forcément réductionniste. Pour trouver et établir des corrélations entre des centaines, de milliers de données, elle élimine la singularité et ne considère plus l'individu que comme l'échantillon d'une population. « La recherche n'est pas un but en soi, l'homme n'est pas un objet que l'on peut instrumentaliser : il ne doit pas être considéré comme un moyen, mais une fin en soi » met en garde le philosophe. « Ce qui fait la dignité de la médecine est justement de ne pas traiter la personne comme l'échantillon d'une population statistique, mais comme une valeur absolue. Si l'individu se trouve réduit à un agglomérat de données multiples, la relation avec le médecin devient de plus en plus facultative, diminuant le temps consacré à l'auscultation, l'écoute, la palpation. Pour que la médecine puisse survivre à ce tsunami, où l'IA et le plan « France génomique 2025 » vont redistribuer les cartes du soin et de la recherche, il est capital qu'elle garde son centre de gravité, ce trépied fondateur de la médecine hippocratique : « diagnostic-pronostic-thérapeutique ». La médecine se trouverait amputée d'une de ses dimensions consubstantielles si elle permettait à l'intelligence artificielle de produire beaucoup de savoir mais peu de solutions. En certains cas ce savoir n'irait pas sans une certaine violence psychique, s'il consiste seulement à vous annoncer que vous avez toutes les chances de mourir à tel âge, dès lors que vous habitez dans une ville de X habitants, avec X heures d'ensoleillement, pratiquez X heures de sport et que votre génome compte X mutations. Voire, pourquoi pas, carrément absurde, face à une corrélation du type « un mangeur de chocolat a plus de risques d'avoir un cancer du rein ». D'ores et déjà, il n'est pas rare que la génétique génère une somme de connaissances dont on ne sait que faire.

S'il faut reconnaître à l'IA cet avantage de pouvoir déceler des corrélations entre des données qui nous avaient échappé, permettant de proposer une analyse plus précise et des options thérapeutiques, il ne faut pas oublier qu'il lui manquera toujours ce qu'apportent observation, palpation et interrogatoire du patient. A l'aise dans la complexité, une intelligence artificielle est en difficulté face à ce qui est simple. La médecine, elle, nécessite une intelligence contextuelle, intuitive et même émotionnelle : l'émotion naissant des messages que nous percevons et qui nous connectent à nos valeurs éthiques (sollicitude, humanité, dignité...). L'intelligence artificielle n'a pas d'éthique, ni ne peut en avoir, car elle n'a pas d'émotions. Elle ne peut que produire du renseignement, mais pas d'information : « Une information n'est pas seulement un renseignement. Pour qu'il y ait information, il faut qu'il y ait en plus du *renseignement*, une *relation* avec le patient, les yeux dans les yeux au cours de l'interrogatoire.

L'IA ne peut donc se passer de l'homme, des informations qu'il possède et qu'elle ne pourra jamais produire d'elle-même. Enfin, quand bien même le diagnostic gagnera sans doute en précision, à mesure que les données fournies grâce à l'intelligence gagneront en robustesse, il faudra toujours un humain qui s'en fasse l'intermédiaire et le pédagogue auprès du patient. Si l'on veut que la médecine sorte gagnante et grandie de l'apport de l'intelligence artificielle, « il va donc falloir sceller une forme de pacte avec les automates, conclut Pierre Le Coz. Nous avons besoin l'un de l'autre, étant entendu que le couple homme machine sera toujours meilleur que l'homme seul ou la machine seule. »