

Dilemmes éthiques en Génétique

Dr Marguerite Hureauux

MD PhD

Département de Médecine Génomique

Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris

17/10/24



Plan

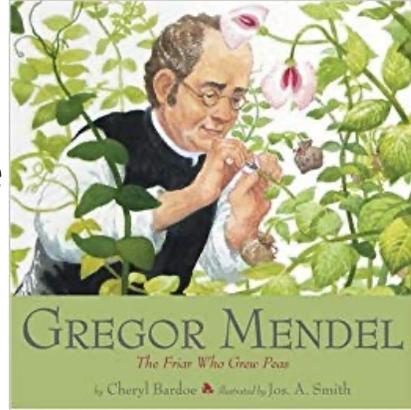
- Généralités et notions fondamentales
- Encadrement juridique de la Génétique
- Les tests génétiques à visée médicale
- Dilemmes en génétique : cas pratiques x 3
- Autres applications : tests génétique pour connaitre son origine? Tests de paternité? Tests de prédictions?

Plan

- Généralités et notions fondamentales
- Encadrement légal de la Génétique
- Les tests génétiques à visée médicale
- Dilemmes en génétique : cas pratiques x 3
- Autres applications : tests génétique pour connaitre son origine? Tests de paternité? Tests de prédictions?

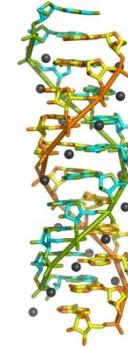
De la génétique aux tests Génétiques (1)

1865
Lois de l'hérédité
Gregor Mendel

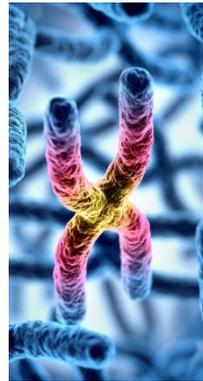


1953
Structure de la double hélice de l'ADN

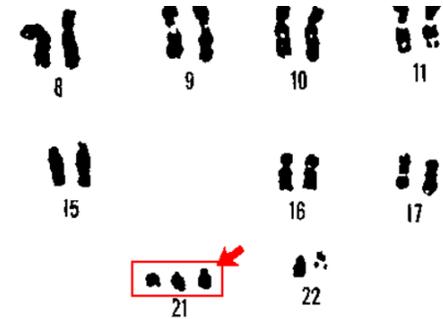
**James Watson,
Francis Cricks,
Maurice Wilkins**



1902
Le chromosome est le support de l'hérédité
Walter Sutton



1958
Trisomie 21
**Raymond Turpin,
Jérôme Lejeune,
Marthe Gauthier**



De la génétique aux tests Génétiques (2)

1961

Le code génétique déchiffré

François Jacob,
Jacques Monod,
André Lwoff



1986

Lancement du programme de séquençage entier du génome humain
« Human Genome Project »

1990

1^{er} succès partiel thérapie génique atteinte déficit immunitaire
Alain Fischer



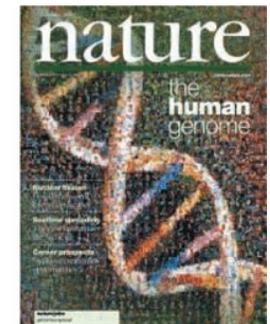
Années 2000

Séquençage du génome humain terminé : **3 Milliards de paires de bases**
20 000 gènes identifié chez l'homme (1 à 2% du génome)
Le séquençage a duré 10 ans et a couté > 2 milliards de dollars
Aujourd'hui, coût de 1000 euros , durée 15 jours



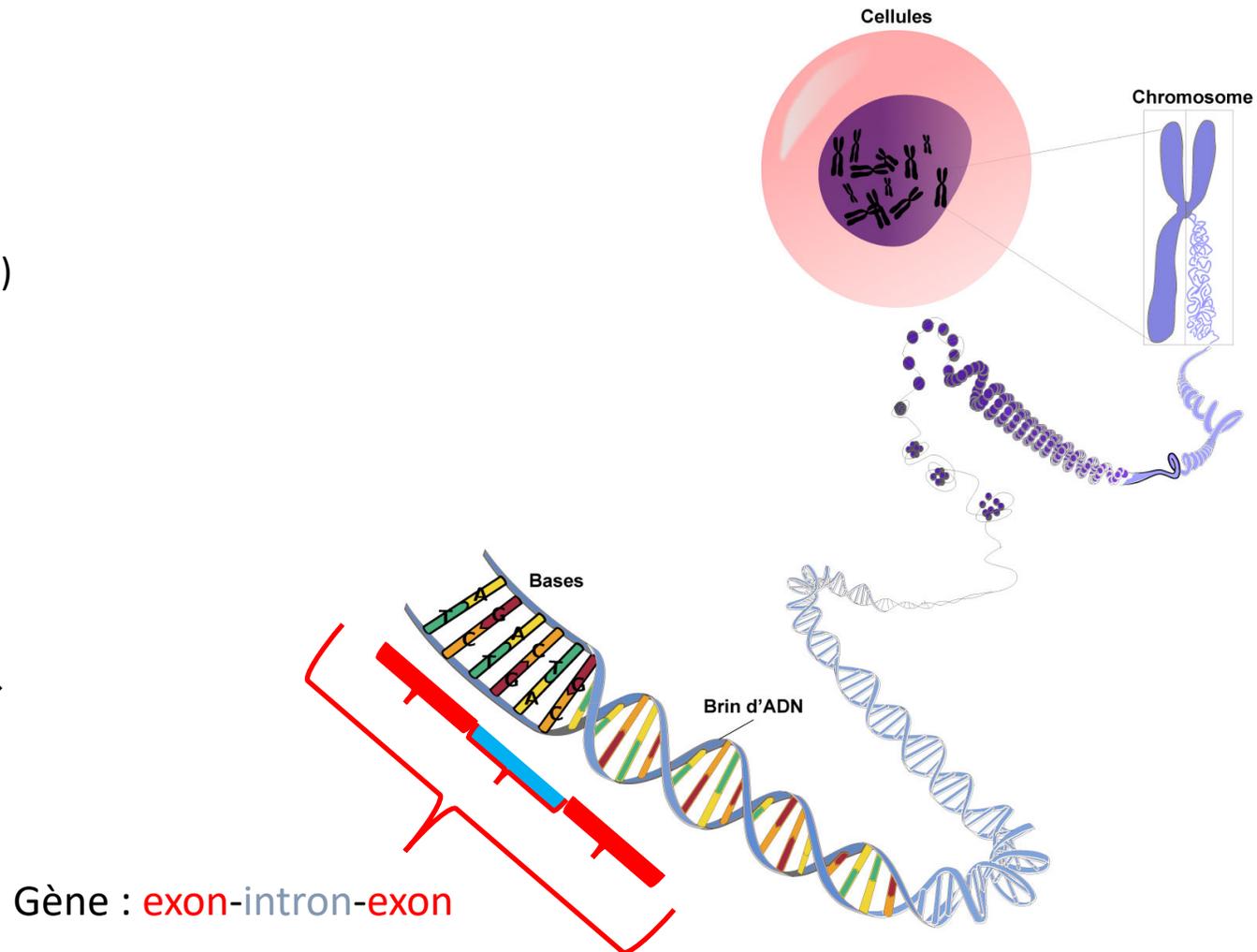
Années 2020

Amélioration continue des techniques et augmentation des indications
Meilleure prise en charge (ciblé → exome PFMG2025)
Développement des services de génétiques, de nouveaux métiers (conseillers en génétique, bio-informaticiens, médecins et biologistes généticiens)



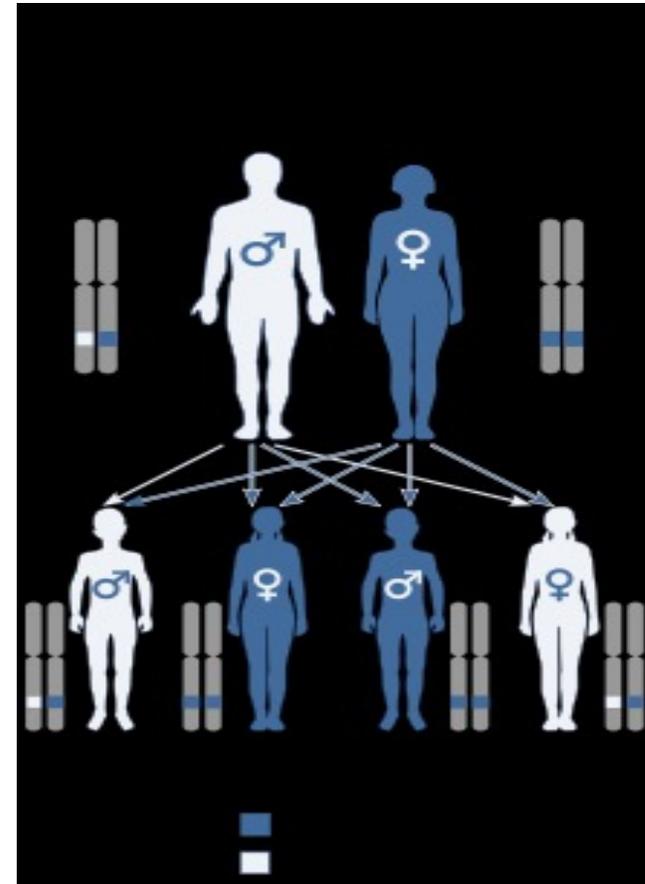
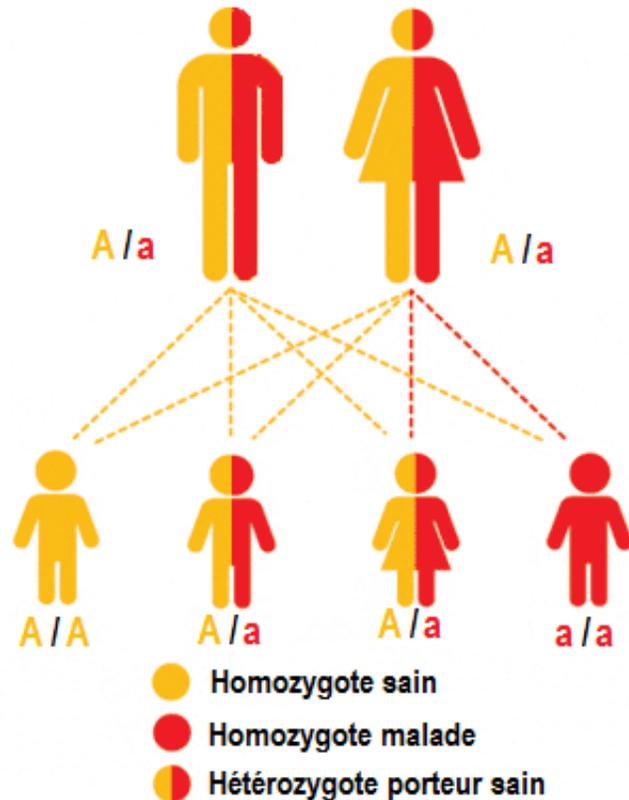
Gènes et chromosomes

- **Cellules** 100 000 milliards (étoiles dans la galaxie: 250 000 milliards)
- **Noyau**
- **46 chromosomes** : molécules d'ADN condensé, et de protéines (23 paires)
- **Gène** : unité de base de l'hérédité. Fragment de locus déterminé d'une séquence d'ADN (20 000 gènes codants)
- **Allèle d'un gène** : version variable d'un même gène (le plus souvent 2 formes) AATTCCGG > AATTCGGG
- **Le génotype définit le phénotype** → Exemple : couleur des cheveux, groupe sanguin = phénotype



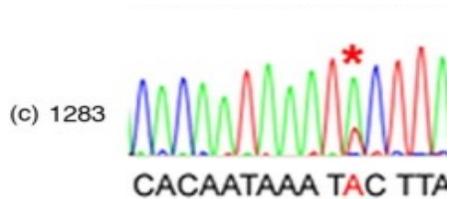
Hérédité mendélienne

- Hérédité : la transmission des caractères héréditaires d'une génération à l'autre
- Récessive ou dominante
- Autosomique ou liée à l'X



Polymorphismes, variants et mutations

- Nous avons tous des millions de variants dans notre génome: 4 à 5 millions de variants
- Hérités, ou *de novo* → dynamisme du génome, rôle évolutif: 1~2 de novo/ génération
- Info génétique : définitive, immuable, transmissible, et parfois héritée, certitude/susceptibilité?



Séquence de référence: cacaataaattctta
séquence du patient ---: cacaataaatactta

Polymorphisme? bénin, différences phénotypiques
(couleur de yeux, taille etc)



-----> Variant de signification inconnue = VSI

Mutation = « variant pathogène »?



Pénétrance et Expressivité clinique, prédisposition

- **Pénétrance** : $P(M/mut)$
- **Expressivité variable** : degré de sévérité de la maladie
 - Maladie de Huntington, AD : pénétrance complète : 100% des mut CAG ont la maladie, expressivité clinique peu variable (démence, chorée) mais phénomène avec anticipation
 - Neurofibromatose de Recklinghausen, AD : pénétrance complète : 100% des mut NF1 ont la maladie, expressivité très variable (tâches café au lait → neurofibromes intracérébraux et cutanés sévères)
- **Facteur de prédisposition** : sur-risque/population générale de développer un maladie/cancer (BRCA1 et 2...)
- **Mosaïcisme** : présence d'une double population de gamètes (mt/wt): personnes non porteuses en apparence de la mutation peuvent **avoir plusieurs enfants atteints** (NF1, maladies liées à l'X DMD).

Dilemmes génétiques

VSI

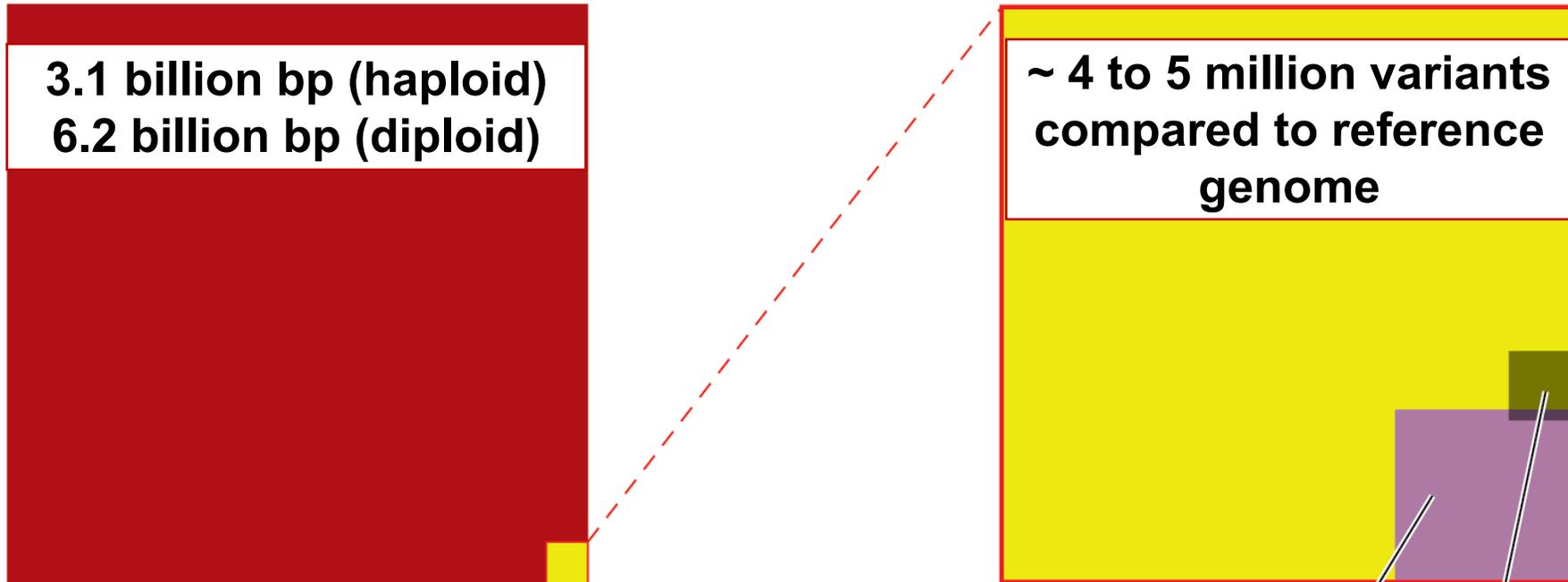
Pénétrance incomplète

Expressivité clinique variable

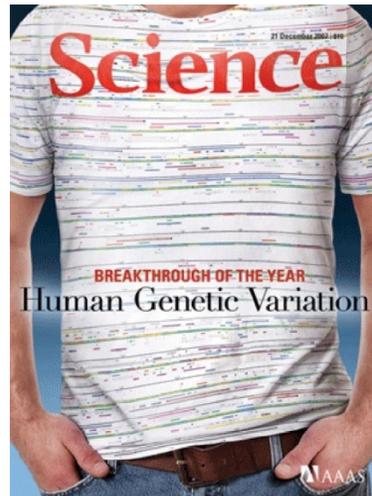
Facteurs de prédisposition

Mosaïcisme...

Variabilité importante du génome humain nucléaire



~200,000 rare or private variants



- ~ 20 000 variants in exons of genes
- ~ 100 LoF variants
- ~ 50 reported disease-causing mutations
- 1-2 de novo coding mutations

Plan

- Généralités et notions fondamentales
- **Encadrement juridique de la Génétique**
- Les tests génétiques à visée médicale
- Dilemmes en génétique : cas pratiques x 3
- Autres applications : tests génétique pour connaitre son origine? Tests de paternité? Tests de prédictions?

Encadrement juridique de la génétique en France



Le mot **bioéthique** est constitué de deux racines : "bio" signifiant "vivant" et "éthique" "ce qui est bon pour l'homme".

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.



7 août 2004

JOURNAL OFFICIEL DE LA RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Texte 1 sur 92

LOIS

LOI n° 2004-800 du 6 août 2004
relative à la bioéthique (1)

8 juillet 2011

JOURNAL OFFICIEL DE LA RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

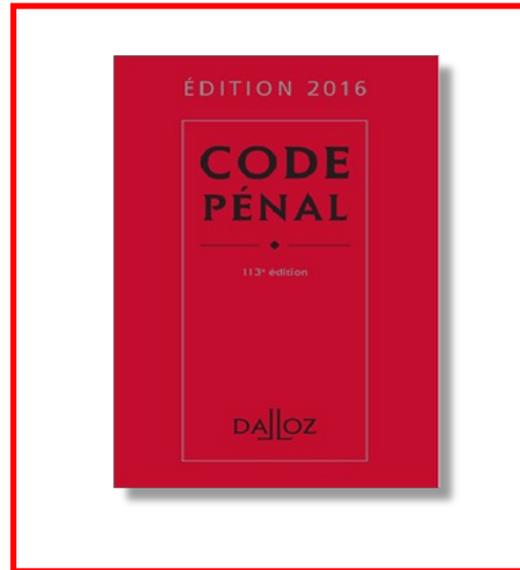
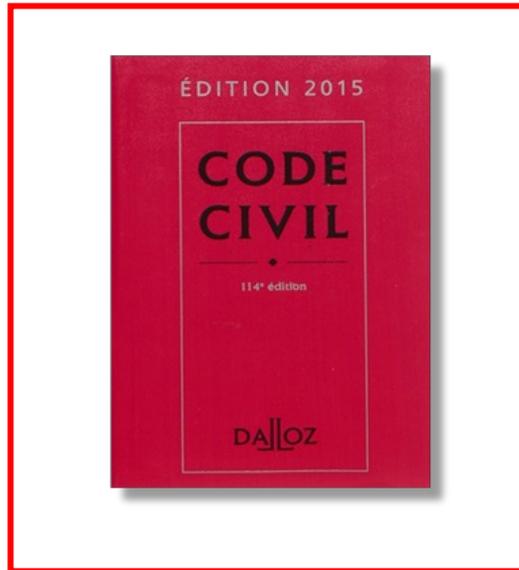
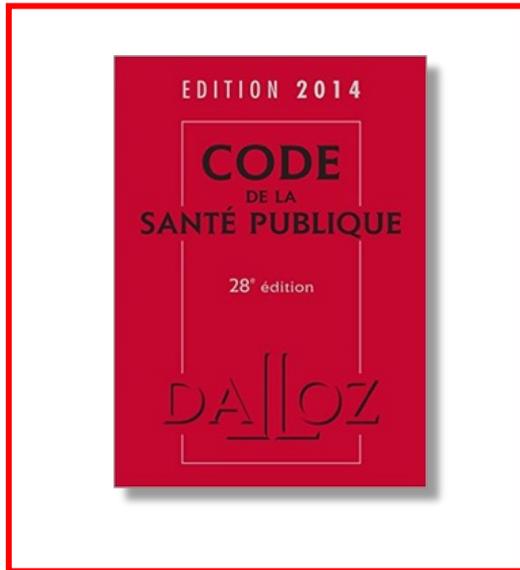
Texte 1 sur 163

LOIS

LOI n° 2011-814 du 7 juillet 2011
relative à la bioéthique (1)

Encadrement juridique de la génétique en France

Le droit bioéthique qui s'applique aux examens génétiques figure dans 3 codes



Encadrement juridique de la génétique en France



Article L.1130-1

L'examen des caractéristiques génétiques **constitutionnelles** consiste à analyser les caractéristiques génétiques d'une personne héritées ou acquises à un stade précoce du développement prénatal. Cet examen est soumis à **l'article 16-10 du code civil**.

Article L.1130-2

L'examen des caractéristiques génétiques **somatiques** consiste à rechercher et à analyser les caractéristiques génétiques dont le caractère hérité ou transmissible est en première intention inconnu. Lorsque les résultats de ces examens sont susceptibles de révéler des caractéristiques mentionnées à l'article L. 1130-1 ou rendent nécessaire la réalisation d'examens mentionnés au même article, la personne est invitée à se rendre à une consultation chez un médecin qualifié en génétique pour une prise en charge réalisée dans les conditions fixées au chapitre Ier du présent titre. La personne est informée de la possibilité d'une telle orientation avant la réalisation d'un examen destiné à analyser ses caractéristiques génétiques somatiques et susceptible de révéler des caractéristiques génétiques constitutionnelles.

Encadrement juridique de la génétique en France



Article 16-10 du CODE CIVIL

L'examen des caractéristiques génétiques constitutionnelles d'une personne ne peut être entrepris qu'à des fins médicales ou de recherche scientifique. Il est subordonné au consentement exprès de la personne, recueilli par écrit préalablement à la réalisation de l'examen.

Le consentement est recueilli après que la personne a été dûment informée :

- 1. De la nature de l'examen ;*
- 2. De l'indication de l'examen, s'il s'agit de finalités médicales, ou de son objectif, s'il s'agit de recherches scientifiques ;*
- 3. Le cas échéant, de la possibilité que l'examen révèle incidemment des caractéristiques génétiques sans relation avec son indication initiale ou avec son objectif initial mais dont la connaissance permettrait à la personne ou aux membres de sa famille de bénéficier de mesures de prévention, y compris de conseil en génétique, ou de soins ;*
- 4. De la possibilité de refuser la révélation des résultats de l'examen de caractéristiques génétiques sans relation avec l'indication initiale ou l'objectif initial de l'examen ainsi que des risques qu'un refus ferait courir aux membres de sa famille potentiellement concernés, dans le cas où une anomalie génétique pouvant être responsable d'une affection grave justifiant de mesures de prévention, y compris de conseil génétique, ou de soins serait diagnostiquée.*

Le consentement est révocable en tout ou partie, sans forme et à tout moment.

Tout démarchage à caractère publicitaire portant sur l'examen des caractéristiques génétiques constitutionnelles d'une personne est interdit. »

Encadrement juridique de la génétique en France

Article L1131-3



Seuls sont habilités à procéder à des examens des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales les praticiens agréés à cet effet par l'Agence de la Biomédecine.

Article L1131-2-1



Les examens des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales ne peuvent être pratiqués que dans des laboratoires de biologie médicale autorisés à cet effet par l'Agence Régionale de Santé.



Encadrement juridique de la génétique

La **convention d'Oviedo** est le seul **instrument juridique international contraignant** en matière de bioéthique.

Elle s'inspire très largement des lois françaises de bioéthique.

COUNCIL OF EUROPE



CONSEIL DE L'EUROPE

COUNCIL OF EUROPE



CONSEIL DE L'EUROPE

Série des traités européens - n° 164

Convention pour la protection des Droits de l'Homme et de la dignité de l'être humain à l'égard des applications de la biologie et de la médecine: Convention sur les Droits de l'Homme et la biomédecine

Oviedo, 4.IV.1997

Encadrement juridique de la génétique



Convention pour la protection des Droits de l'Homme et de la dignité de l'être humain à l'égard des applications de la biologie et de la médecine: Convention sur les Droits de l'Homme et la biomédecine

Oviedo, 4.IV.1997

Chapitre IV – Génome humain

Article 11 – Non-discrimination

Toute forme de discrimination à l'encontre d'une personne en raison de son patrimoine génétique est interdite.

Article 12 – Tests génétiques prédictifs

Il ne pourra être procédé à des tests prédictifs de maladies génétiques ou permettant soit d'identifier le sujet comme porteur d'un gène responsable d'une maladie soit de détecter une prédisposition ou une susceptibilité génétique à une maladie qu'à des fins médicales ou de recherche médicale, et sous réserve d'un conseil génétique approprié.

Article 13 – Interventions sur le génome humain

Une intervention ayant pour objet de modifier le génome humain ne peut être entreprise que pour des raisons préventives, diagnostiques ou thérapeutiques et seulement si elle n'a pas pour but d'introduire une modification dans le génome de la descendance.

Article 14 – Non-sélection du sexe

L'utilisation des techniques d'assistance médicale à la procréation n'est pas admise pour choisir le sexe de l'enfant à naître, sauf en vue d'éviter une maladie héréditaire grave liée au sexe.

Plan

- Généralités et notions fondamentales
- Encadrement légal de la Génétique
- **Les tests génétiques à visée médicale**
- Dilemmes en génétique : cas pratiques x 3
- Autres applications : tests génétique pour connaitre son origine? Tests de paternité? Tests de prédictions?

Les tests génétiques à visée médicale

Test génétique = **analyse des caractéristiques génétiques** d'une personne

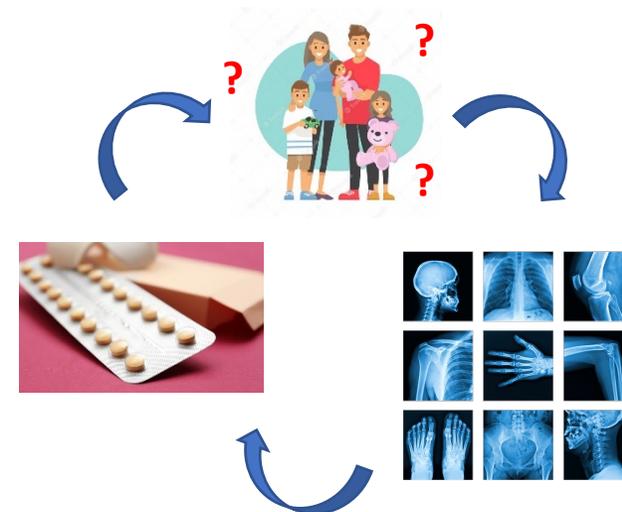
→ identifier une anomalie génétique = « variation » pouvant être à l'origine d'une maladie ou pouvant être un facteur favorisant cette maladie s'il est associé à d'autres facteurs (génétiques, environnementaux..).

→ Résultat du test :

- confirmation du Diagnostic
- rôle prédictif en renseignant sur les risques de développer une maladie : anténatal, cancer

Intérêts:

- transmission à la descendance
- adaptation des traitements
- mesures (surveillance régulière de l'apparition des symptômes, contrôle TA...)

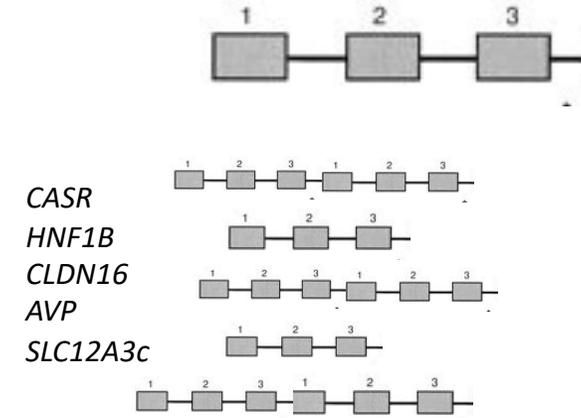


Les tests génétiques : 20 ans de révolution technologique

- Séquençage Sanger (1977) : 1 gène, exon par exon, technique ciblée/de confirmation



- 2010: Séquençage de nouvelle génération = NGS : panel de gènes (50aine à 200 gènes)
- Routine diagnostique



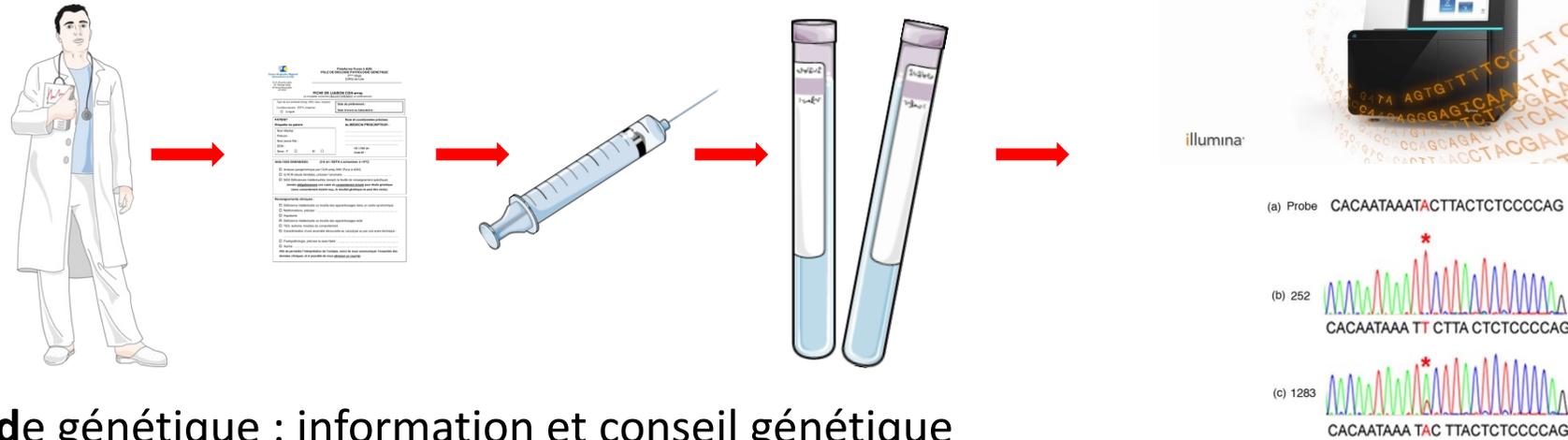
- Depuis 2020 : Exome = Whole exome/genome sequencing WES/WGS
- Plan France Médecine Génomique PFMG2025
- Liste de préindications retenues
- Accessible après RCP spécialisée
- Plateformes nationales SeqoiA et Auragen

- **1 à 2 % génome**
- **Tous les gènes codant pour des protéines**
- **20 000 gènes**

→ **Médecine personnalisée/génomique**



Etapes de réalisation d'un test de génétique



1. **Consultation de génétique :** information et conseil génétique
2. Recueil du **consentement libre et éclairé**
3. Prélèvement d'un échantillon corporel
4. Analyse génétique = étude de l'ADN ou des chromosomes
5. **Interprétation des résultats :** étape longue et difficile, confrontation clinique – génétique, littérature, bases de données de personnes « non malades ». Résultat rendu par le prescripteur
6. **Consultation de rendu et conseil génétique :** aider le patient à mieux comprendre les implications des résultats pour sa santé et celle de sa famille, et à prendre des décisions, y compris pour des choix en matière de procréation.

Quelques exemples

- Maladies génétiques les plus fréquentes
 - La mucoviscidose : 1 naissance sur 3 000
 - La myopathie : 1 naissance sur 4 000
 - Le groupe des maladies caractérisées par les retard mentaux : 1 enfant sur 200
- Prénatal ou post-natal, enfant et adultes

Difficultés et limites d'un test génétique

- Très peu de matériel nécessaire pour réaliser un test génétique
- Mais...difficultés : qualité, fiabilité du test, et l'interprétation du résultat
 - Ex 1 : mut identifiée, connue, pathogène pour un dépistage présymptomatique : quand arrivera la maladie et quelle sera sa sévérité? **pénétrance et expressivité variable**
 - Ex 2 : problème des **VSI** = Variations de Signification Inconnue : rôle pathogène? difficile à expliquer
 - Ex 3 : mut identifié chez l'enfant : rien chez les parents, erreur de prélèvement pour le père? **fausse paternité? De novo?**

Plan

- Généralités et notions fondamentales
- Encadrement légal de la Génétique
- Les tests génétiques à visée médicale
- **Dilemmes en génétique : cas pratiques x 3**
- Autres applications : tests génétique pour connaitre son origine? Tests de paternité? Tests de prédictions?

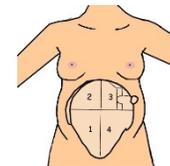
Cas 1 : Syndrome de Bartter anténatal transitoire lié à *MAGED2*

- Perte rénale de sel à début anténatal → Hydramnios très important au T2 (index liquide amniotique >35 cm, N < 25 cm en fin de G)
- Risque élevé de perte foétale/grande prématurité
- Risque maternel
- Mutations gène *MAGED2* (chX)

Si survie à la période anténatale et néonatale → évolution normale possible

/!\ Dilemmes éthiques :

Quelques cas décrits avec malformation cardiaques, neurologiques associées
Vécu des mères : antécédents de pertes foétales tardives, grossesses à risque
Demande d'IMG recevable?

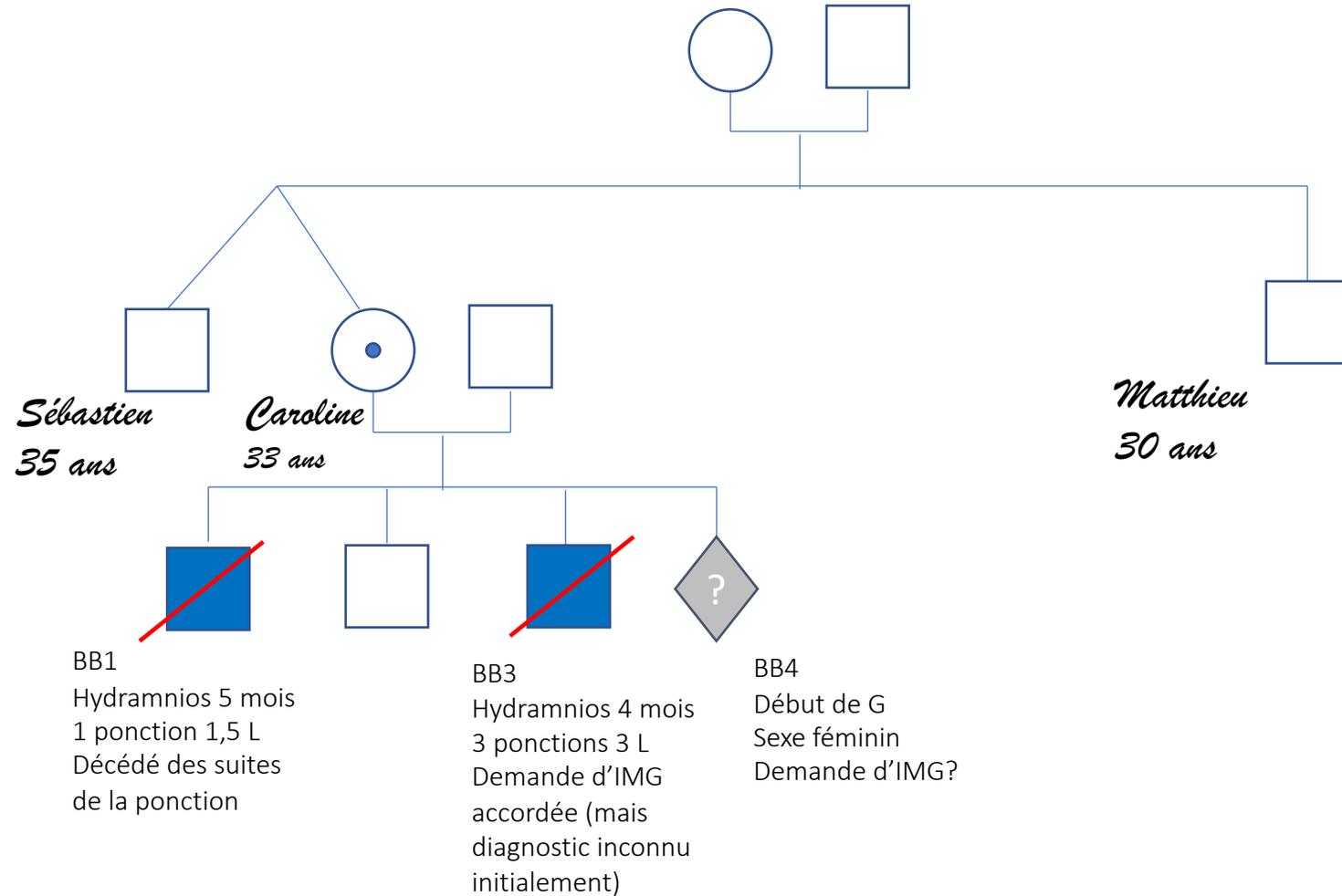


Laghmani et al, 2016, New Eng J Med
Hureaux et al, 2024, Genetics in Med



Cas 1 : suite

Famille N...



Cas 1 : Exemple de discussion

>> Bonjour à tous,

On a de plus en plus de demandes de DPI qui nous posent questions, et j'aurais voulu votre avis sur celui-ci:

je suis un petit garçon d'un an d'âge corrigé, né à 6 mois de G

découverte d'un hydramnios majeur à 24 SA avec rupture de la poche des eaux au décours du drainage.

une hospitalisation assez simple finalement: intubé seulement quelques heures, pas de troubles ioniques, pas de mouvements de natrémie, KT prolongé 51 jours car petite entéropathie, 1 infection sur KT

mutation MAGED2

un petit garçon qui va très bien

une maman très stressée qui a vécu difficilement sa grossesse et l'hospitalisation de son fils

ils sont maintenant demandeurs d'un DPN

leur dossier a déjà été présenté au RCPDPN avec **un avis plutôt défavorable (et refus de demande d'IMG)**. Seule la néonatalogie y est favorable (risques de la prématurité, PEC plus lourde du fait du bartter avec plus de bilans et KT plus longtemps).

Nous avons revu en consultation pluridisciplinaire les parents pour bien leur exposer les choses. **Ils maintiennent leur demande de DPN.**

Est ce que vous avez déjà été confrontés à ce genre de demande ? quel est votre avis ?

merci

bonne journée

Dr AB

Cas 1 : Exemple de discussion

Réponse 1 >>

Bonjour,

Je crois, comme tu le suggères, que ces situations anténatales complexes **vont se multiplier dans les années à venir.**

Ceci étant dit, pas d'expérience sur cette question [dans notre hôpital].

Même si je comprends les arguments développés par les néonats, je serai également de votre avis.

En effet, compte tenu - notamment - du caractère le plus souvent transitoire des symptômes. Je n'ai pas la conviction que l'on se trouve devant une maladie incurable et "d'une particulière gravité"

Amicalement

- Loi : recevabilité IMG si pathologie « grave ou incurable »

V

Cas 1 : Exemple de discussion

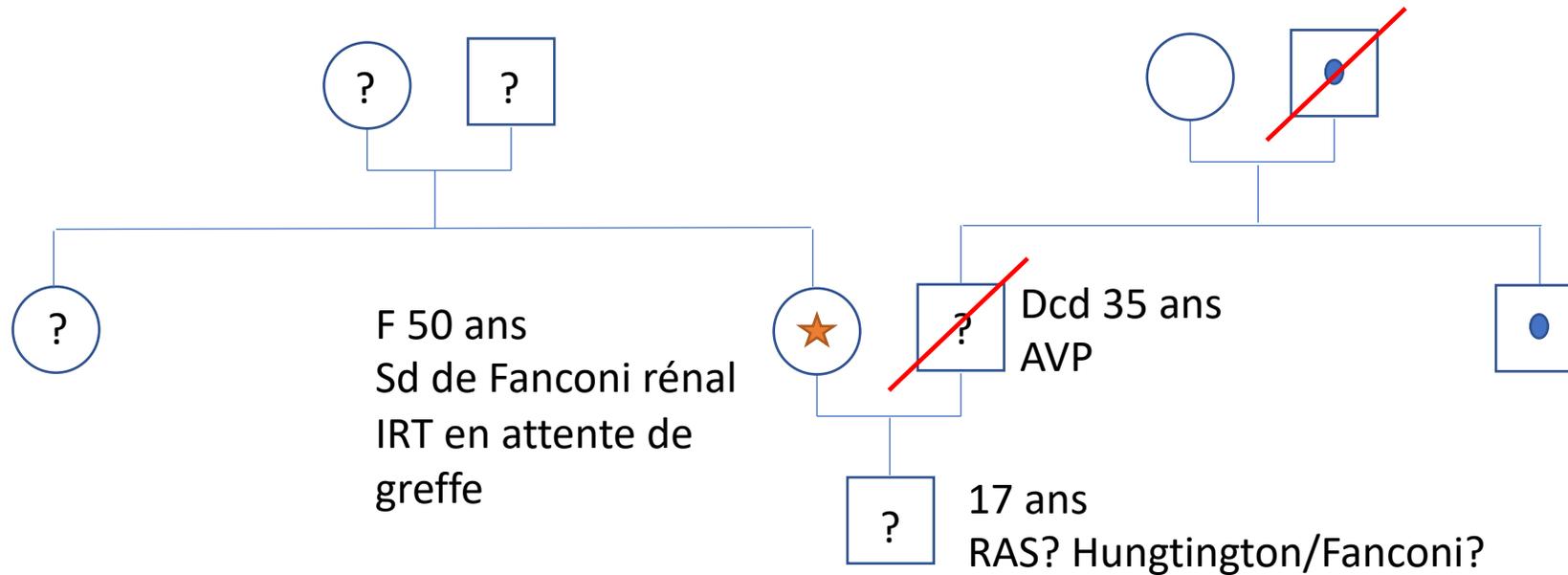
Réponse 2 >>

Le plus important il me semble est que les pédiatres puissent trouver le temps de participer aux réunions des CPDPN pour **faire part de leur expérience** dans la prise en charge des patients, et **de voir les familles** pour "travailler" les demandes avec eux et **avec l'aide des autres intervenants.**

Amicalement à tous

L

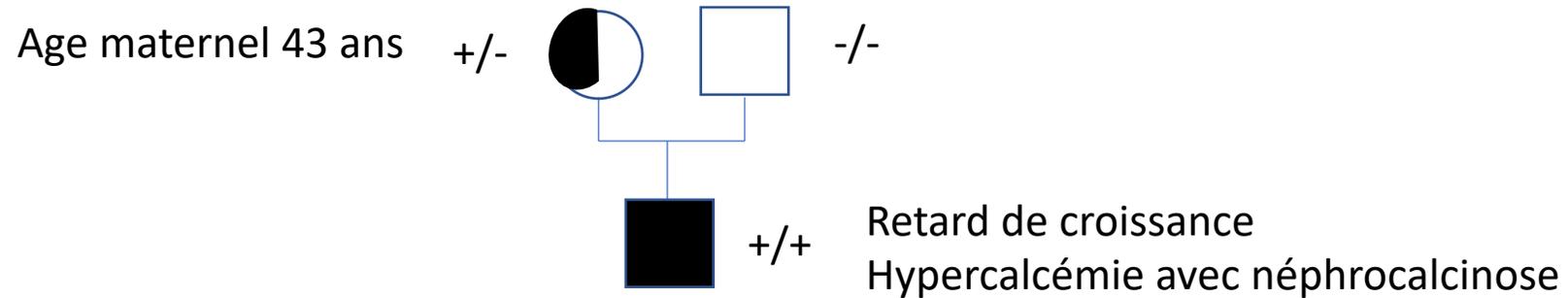
Cas 2 : 2 pathologies génétiques



- Chorée de Huntington
- ★ VSI dans nouveau gène de sd de Fanconi rénal GATM possiblement accessible à un traitement

- Coségrégation de 2 maladies
- Son fils de 17 ans: stress Maladie de Huntington (Triplet CAG, AD avec anticipation) du côté paternel, refus de sa mère de test génétique chez son fils
- Mais: nécessité de confirmer que c'est ce nouveau gène, dépister les apparentés car risque de transplantation rénale à l'âge adulte si atteint

Cas 3 : fausse paternité ?



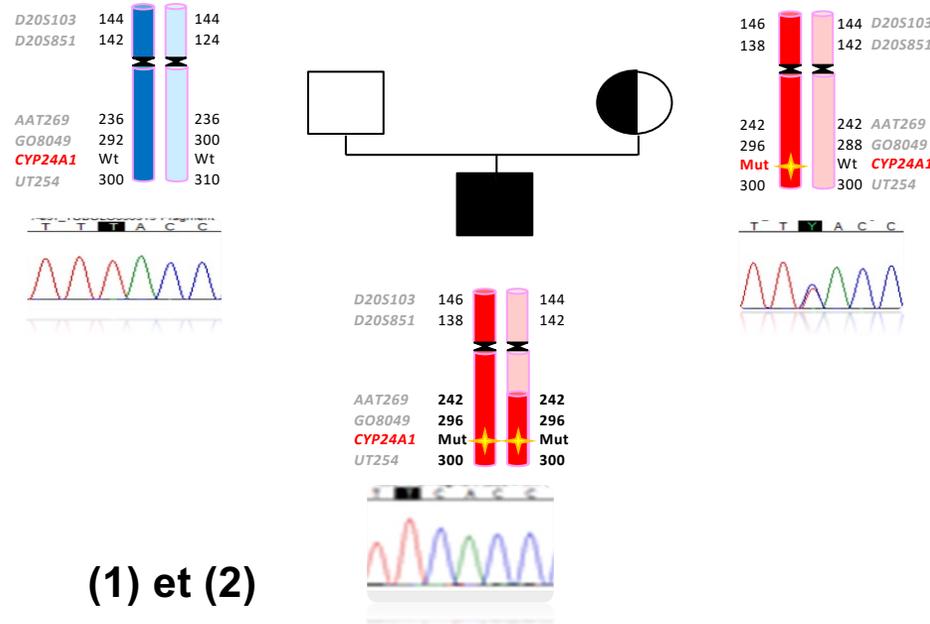
- Enfant homozygote *CYP24A1* , mère hétérozygote, père non muté
- Parents avec bonnes connaissances en génétique: demande du père en aparté pour savoir si on peut faire quelque chose
- Coté labo: nous testons la paternité en 1^{er}, on voit qu'elle est validée, on se demande quel est le mécanisme génétique sous jacent dans cette famille?

Cas 3 : fausse paternité ?

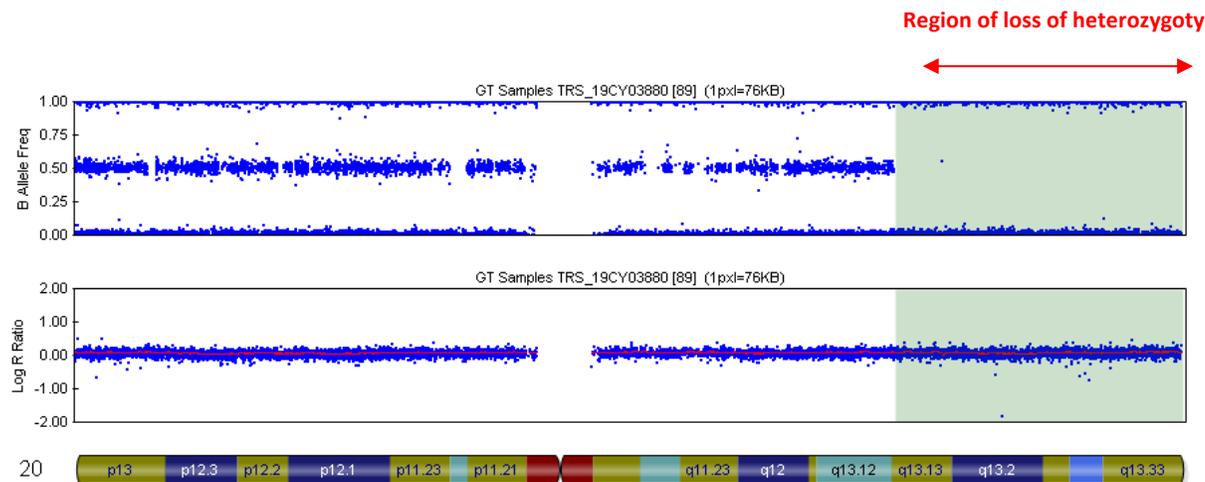
(1) NGS confirmed by Sanger :
CYP24A1: c.1126T>C;
 p.L409S, classe 5
 [Schlingmann et al]

(2) Microsatellite analysis :
 Suspicion of isodisomic region
 of 20q on 3 contiguous STR

(3) SNP-array: confirmation de
 l'isodisomie 20q



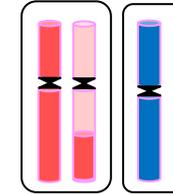
(1) et (2)



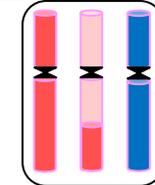
(3)

Mécanisme UPD(20)mat

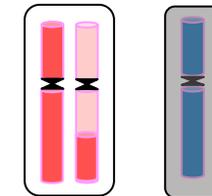
1. Gamete : Maternal Non Disjunction
 in meiosis I with crossover



2. Trisomic cell at first zygote stage



3. Trisomic rescue at early zygote stage



No paternal
 contribution of chr20
 Hetero-isodisomy

Plan

- Généralités et notions fondamentales
- Encadrement légal de la Génétique
- Les tests génétiques à visée médicale
- Dilemmes en génétique : cas pratiques x 3
- **Autres applications : tests génétique pour connaitre son origine? Tests de paternité? Tests de prédictions?**

Autres applications : tests génétique pour connaitre son origine? Tests de paternité? Tests de prédictions?

MyHeritage DNA

Présente

Les Groupes Génétiques

Identifiez vos origines parmi plus de 2100 régions géographiques



Business Insider

<https://www.businessinsider.com> > ... · Traduire cette page

Murderer Identified by at-Home DNA Test Decades After ...

19 mai 2023 — It took 55 years and an at-home **DNA test**, but US Marshals have finally closed a cold case after decades of tracking a **murderer** who killed his parents and ...



Genome Medical

<https://www.genomemedical.com> > ... · Traduire cette page

Preconception Genetic Testing

Preconception carrier testing, also known as carrier **screening**, is a **test** that analyzes a person's **DNA** to see if they are a carrier for a **genetic** condition.

En conclusion...

- Avancées spectaculaires des technologies parallèlement à la baisse des coûts + augmentation des indications
- Nous serons tous un jour où l'autre confronté à la génétique → avènement de la médecine personnalisée/génomique
- Nombreux dilemmes soulevés et réflexion éthique nécessaire
- Information et connaissance → compréhension → réflexion

Merci

