



SÉQUENCER EN ROUTINE LE GÉNOME ENTIER DES PATIENTS ? UNE RÉFLEXION JURIDIQUE

*ROUTINE SEQUENCING OF PATIENTS' ENTIRE GENOME?
SOME LEGAL THOUGHTS*

Par Ch. NOIVILLE*

RÉSUMÉ

Avec les évolutions techniques considérables qu'il a connues ces dernières années, le séquençage du génome humain irrigue de manière croissante les pratiques médicales et la recherche en santé. En France, le très récent plan « France médecine génomique 2025 » vise ainsi à mettre en place une filière médicale et industrielle s'appuyant sur le séquençage du génome des patients en vue de développer la médecine de précision. Si les promesses sont multiples, les interrogations le sont aussi qui, sans être intrinsèquement nouvelles pour la plupart, sont démultipliées par la puissance des techniques actuelles de séquençage et par les masses de données plus que jamais considérables produites.

MOTS-CLÉS

ADN, Génome humain, Séquençage, Consentement, Big data.

ABSTRACT

As our developed societies enter the era of genomic medicine, as they promise a democratized access to whole genome sequencing for our benefit, they have to face a slew of ethical and legal questions. Drawing on the french « Plan France médecine génomique 2025 », the present article outlines some of these salient issues.

KEYWORDS

DNA, Human genome, Sequencing, Consent, Big data.

DR CNRS, UMR CNRS-Université Paris 8103, France
16 rue de l'Abbé Carton, 75014 Paris - christine.noiville@gmail.com
L'auteur remercie F. Le Thimonier, A. De Guerra, A. Cambon-Thomsen, H. Esperou, C. Bourgain, F. Nowak et P. Boucher.
L'article date de novembre 2016.

Le séquençage du génome humain constituait, voilà 30 ans, un de ces chantiers de Titan qui conduisit les Etats industrialisés à investir des milliards pour obtenir un premier déchiffrement de l'ADN. Depuis lors, ce n'est un secret pour personne, les techniques sont devenues autrement plus puissantes, plus rapides (on parle de séquençage à haut ou très haut débit) et moins coûteuses (du moins proportionnellement à ce que l'on est capable de déchiffrer), marquant un fulgurant changement d'échelle. Au-delà des tests génétiques ciblés sur un ou plusieurs gènes et permettant d'identifier une susceptibilité ou une anomalie ou d'adapter un traitement, le séquençage concerne des régions toujours plus vastes du génome. Mieux, l'horizon désormais recherché est de séquençer de plus en plus « en routine » le génome entier des individus, à des fins médicales et de recherche en santé(1).

Le phénomène n'est certes pas nouveau à proprement parler. Ces dernières décennies ont en effet été constituées de par le monde de très nombreux et vastes ensembles de données génétiques pour la recherche. On pense notamment aux grandes biobanques dites « populationnelles » du Royaume-Uni ou d'Estonie ou aux projets de séquençage étudiant de grandes cohortes de malades(2). Ce sont toutefois des projets plus ambitieux encore qui voient aujourd'hui le jour. Ainsi des programmes

(1) Comme l'expliquent les Académies de médecine et des technologies dans un récent avis commun, « seul le séquençage du génome entier permet d'avoir une vision exhaustive de l'exome (c'est-à-dire les parties de l'ADN qui codent les protéines, c'est nous qui ajoutons). De plus, l'analyse du génome complet délivre beaucoup plus d'informations capitales pour la régulation génique que celle de l'exome seul, et de meilleure qualité, même si actuellement on ne sait pas encore toutes les analyser et les comprendre ». V. Académie de médecine et Académie des technologies, *Rapport et recommandations sur la mise en œuvre en France des techniques de séquençage de nouvelle génération*, Paris, 2016.

(2) Voir Bellivier F. et Noiville Ch., *Les biobanques*, PUF, Que sais-je ?, 2009.

« 100.000 génomes » en Grande-Bretagne(3), « Precision Medicine » aux Etats-Unis(4), ou d'autres au Québec ou en Chine. Tous visent à regrouper la séquence entière des génomes de grands ensembles de populations pour mesurer leur hétérogénéité génétique. Tous visent aussi à intégrer le séquençage « génome entier » dans les pratiques médicales, en le systématisant, en premier lieu pour les patients atteints de cancers ou de maladies rares. En France, ce nouveau paradigme fait également son chemin avec le récent plan « France médecine génomique 2025 »(5). Son objectif est d'intégrer le séquençage en routine dans le parcours de soin(6). Il s'agira de prélever les patients, d'en séquencer le génome entier, d'en tirer des données qui permettront au médecin d'affiner son diagnostic et d'adapter le traitement, puis de conserver ces données pour constituer, plus en aval donc, le support de nouvelles recherches susceptibles d'améliorer notre compréhension des grandes maladies. Même si les promesses en jeu sont nombreuses, il y a du reste un certain paradoxe à cette montée en puissance de la génétique dans les pratiques et politiques de santé : plus on avance dans la connaissance du génome, plus on nous invite en effet à nous méfier de toute explication déterministe (la personne ne se réduisant pas à son profil génétique(7)) mais plus nos sociétés investissent pourtant ce champ(8). C'est peut-être que la perspective de tous

ces plans est également stratégique. Comme l'affirment de manière assumée les Etats concernés, il s'agit aussi, dans un contexte de compétition internationale féroce, de permettre le développement de nouvelles filières nationales économiques et industrielles de séquençage(9), de gestion et de sécurisation des données, de développement de médicaments, etc.

Avec ce passage de la génétique clinique à la médecine génomique, ce sont des questions cruciales qui se posent. Nombre d'entre elles sont bien connues, que l'on pourrait presque qualifier de « vieilles lunes ». Elles ont surgi dès les premiers développements et utilisations des tests génétiques en médecine. On pense aux questions du consentement au test (les individus testés doivent-ils y consentir et comment ?) ou à la manière dont les personnes testées sont informées des résultats (car, on le sait, l'information génétique est potentiellement très anxiogène, souvent perturbatrice et pas toujours intelligible). On pense aussi aux questions de vie privée, tant les informations génétiques sont éminemment personnelles et sensibles(10).

Or ces questions sont renouvelées par la systématique et l'échelle du séquençage et par l'ambition affichée de « progrès génétique pour tous ». Elles le sont notamment de deux points de vue. D'une part, la recherche permise par le séquençage du génome entier se caractérise par la généralité de ses objectifs ; non seulement les échantillons biologiques prélevés et les données qui en sont tirées peuvent être conservés pour des durées indéterminées, être utilisés pour des usages multiples et évolutifs, pas nécessairement connus aujourd'hui, posant la question de savoir si ce qui a été recueilli est acquis pour n'importe quel usage ; mais de plus, c'est désormais le génome entier du patient que l'on « fouille » en quelque sorte, sans hypothèse physiopathologique de départ ; les questions de consentement et de retour d'information se posent alors sous un jour plus que jamais sensible. D'autre part, plus on séquence des régions larges du génome, plus des quantités considérables de données sont amassées qui vont devoir être analysées, stockées, sécurisées. Avec quel intérêt pour

(3) Mis en œuvre par Genomics England, entité détenue à 100% par le National Health Service, le programme est accessible sur <https://www.genomicsengland.co.uk/>

(4) Precision medicine est aujourd'hui mis en œuvre à travers le projet de recherche *All of Us Research Program*, qui vise à établir une cohorte de recherche d'au moins un million de volontaires.

(5) Aviesan, 2016, disponible sur <https://www.aviesan.fr/aviesan/accueil/toute-l-actualite/plan-france-medecine-genomique-2025>. Ce plan conforte le vœu exprimé, entre autres, par les Académies de médecine et des technologies dans leur avis commun cité supra.

(6) Ce qui n'est pas totalement inédit, en France, dans la pratique hospitalière du dépistage des « maladies rares » et dans le traitement des cancers. L'Institut national du cancer (INCa), notamment, a mis en place des plateformes de génétique moléculaire des tumeurs visant à séquencer des panels de gènes, à identifier les mutations responsables des maladies et, aussi, à mettre en évidence l'hétérogénéité des tumeurs d'un même organe, ce qui conduit à des thérapies ciblées.

(7) V. notamment le rôle de l'environnement mais aussi de l'épigénome. Sur ce dernier point, on se reportera par exemple aux travaux de l'Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques, *Les enjeux éthiques et sociétaux de l'épigénétique*, 25 novembre 2015, audition publique en ligne sur le site de l'OPECST. V. aussi Bellivier F. et Noiville Ch., *Les collections d'échantillons biologiques à l'heure de la médecine génomique : un nouvel exemple de bien commun ?*, in X. Bioy (dir.), *La régulation publique des centres de ressources biologiques*, LEH Éditions, 2018, p. 391 et s. ; Bellivier F. et Noiville Ch., *Biological Sample Collection in the Era of Genomic Medicine: a new example of the public Commons?*, in X. Bioy (dir.), *Public Regulation of Tumor Banks*, Springer, 2018, p. 211 et s.

(8) Y compris les citoyens du reste : il n'y a qu'à voir le succès de la

génétique dite « récréative » (qui permettrait de comprendre pourquoi untel n'aime pas les brocolis ou si les lointains ancêtres de tel autre étaient inuits !). Voir Bellivier F. et Noiville Ch., *CCNE, avis n°124, Reflexion éthique sur l'évolution des tests génétiques liée au séquençage de l'ADN humain à très haut débit*, 21 janvier 2016, in *Revue des contrats*, juin 2016, p. 321 et s.

(9) Séquençage pour lequel l'entreprise américaine Illumina détient pour le moment un quasi monopole.

(10) Sur ces questions, v. Supiot E., *Les tests génétiques. Contribution à une étude juridique*, PUAM, coll. Droit de la santé, 2014. V. aussi Pigeon A. « Les enjeux de l'utilisation des technologies de séquençage du génome dans le cadre du soin », *Revue Droit sciences et technologies*, 5/2015, p. 75 et s.



les personnes concernées ? A ce jour, l'interprétation des données issues du séquençage des génomes entiers reste un vrai défi. Si l'on met à part les maladies dites « monogéniques », très rares, il est encore difficile de trouver à la plupart de ces données une signification claire en termes de santé. Parallèlement, ces données circulent toujours plus, notamment à l'échelle internationale entre équipes de recherche, ce qui est heureux mais potentiellement problématique, car leur anonymisation n'est guère fiable⁽¹¹⁾ et elles suscitent la convoitise d'une multiplicité d'acteurs, dont des grands groupes (Google, Amazon, Facebook et Apple notamment). On rappellera à cet égard les accords passés entre 23 and Me, filiale de Google, et Pfyzer, l'un des géants de la pharmacie⁽¹²⁾ et, plus généralement, l'implication de Google dans la médecine génomique, qui utilise ses clouds pour la gestion des données qui en sont issues⁽¹³⁾. C'est dire à quel point les entreprises ont investi ce marché des *big data* en génétique, avec les interrogations que cela soulève en termes de contrepartie pour les personnes séquencées, au minimum en termes de protection de la vie privée de ces dernières.

En France, la réflexion sur la meilleure manière d'articuler santé et protection des personnes peut être synthétisée autour de quatre grands points fermement ancrés juridiquement⁽¹⁴⁾ mais que les évolutions scientifiques et

techniques en cours contribuent à mettre à l'épreuve, parfois rudement.

En premier lieu, en droit français, le séquençage doit en principe rester cantonné à des fins médicales ou de recherche scientifique. Sa réalisation à des fins récréatives est donc exclue, même si quelques voix se sont élevées pour soutenir que chacun devrait être libre de connaître son génome comme un élément-clé de son identité. En deuxième lieu, s'agissant de son utilisation dans un but médical, le séquençage demeure assujéti à des conditions strictes : il ne peut être réalisé que de façon très encadrée - prescrit par un médecin spécialiste, avec le consentement du patient, les résultats qui en découlent devant être délivrés et expliqués à ce dernier par le médecin prescripteur ; il n'est possible que lorsque l'on sait que ce qui en découlera comme informations est validé scientifiquement et a une utilité médicale avérée, c'est-à-dire fiable et utile en termes de diagnostic ou pronostic, mais aussi en termes de prévention et de soin. En troisième lieu, le droit français cantonne strictement le champ des personnes qui peuvent avoir accès aux données génétiques, parmi lesquelles les résultats du séquençage. Ces données ne peuvent être un objet marchand. Employeurs et assureurs ne peuvent y accéder. Quant aux membres de la famille du patient, ils se voient au contraire reconnaître le droit d'être informés des résultats lorsque ces derniers indiquent une anomalie génétique grave dont les conséquences sont susceptibles de mesures de prévention ou de soin. Enfin, lorsque le séquençage est entrepris à des fins de recherche, il ne peut l'être qu'avec le consentement des personnes (ou dans certains cas leur absence d'opposition) et seulement pour un usage précis. L'utilisation des échantillons et des données à une fin autre est par la suite possible, mais à la condition que le donneur ne s'y oppose pas⁽¹⁵⁾. Ce dernier est informé régulièrement des recherches menées et de leurs résultats et a le droit de se retirer de la recherche à tout moment, sans justification.

Or la systématisation du séquençage « génome entier » met en relief la fragilité de certaines de ces règles et oblige à remettre ouvertement et publiquement ces dernières en débat.

Comment, par exemple, face à ce qui constitue un nouveau marché du séquençage, faire tenir le principe selon lequel ce dernier doit, en médecine, être cantonné à des fins sérieuses où son utilité médicale est avérée ? La question se pose évidemment plus encore s'agissant

(11) Même avec la technique du « double hachage », il semble en réalité possible de remonter à l'identité d'une personne qui a fait un don anonyme de données génétiques. Voir, sur ce point, le Plan France médecine génomique 2025, p. 31 : « le développement et l'emploi de techniques de cryptage et d'anonymisation avancées des séquences intrinsèquement identifiantes sont nécessaires. Néanmoins le croisement de plusieurs types d'autres données personnelles, même peu nombreuses, et de données génomiques réputées anonymisées expose à des risques de ré-identification, d'autant que la conservation des données de séquence, au moins certaines d'entre elles, sur de très longues périodes, est nécessaire au développement même de leurs usages en clinique et en recherche. L'anonymat complet de données de séquence ne peut être ainsi totalement garanti et la transparence dans l'information donnée au patient nécessaire. L'anonymat ne peut être la seule pierre d'angle de la protection : outre les mesures d'anonymisation les plus techniquement avancées, elle devra être garantie par un ensemble d'autres mesures, d'engagements, de vigilance et de contrôle sur les accès et les usages ».

(12) Supiot E. et Noville Ch., *Big pharma, big data et recherche génétique en santé*, Revue des contrats, 2015/2, p.352 et s. Dans cet exemple, 23 and me met à disposition de Pfyzer, pour un prix inconnu, les données notamment génétiques de 650.000 personnes, données récupérées via les tests génétiques vendus à ces personnes.

(13) V. par exemple l'accord avec Stanford Medicine : « Stanford Medicine is teaming up with Google Genomics for its new Clinical Genomics Service, which aims to make genetic testing a normal part of healthcare and as simple for doctors as ordering blood work. The partnership will allow developers to build cloud-based applications for exploring massive sets of healthcare data in an effort to make precision medicine more of a reality (...). It will use the Google cloud platform to store, process and share genomic datasets ». www.fiercehealthcare.com/it/stanford-medicine-google-genomics-team-up-precision-medicine

(14) Articles L1131-1 et suivants du Code de la santé publique. V. aussi

Supiot E., *Les tests génétiques. Contribution à une étude juridique*, op. cit.

(15) Article L. 1211-2 al. 2 du Code de la santé publique. Cela concerne aussi désormais les recherches qui impliquent l'examen de caractéristiques génétiques (voir la loi Jardé du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine, dont cette disposition devrait être mise en œuvre prochainement).

des tests désormais proposés sur internet(16) et qui, à la lisière de la médecine et de la consommation pure et simple, proposent de doter chacun d'entre nous ou notre descendance d'une carte génétique personnelle, pour une médecine de précision prétendument plus efficace. Avec à chaque fois cette même interrogation : face à la multiplication des données qui vont ressortir des séquençages, comment éviter que des informations soient délivrées aux patients alors qu'elles ne sont pas encore validées ou qu'elles sont de signification inconnue(17) ? Que l'on songe aussi à la question de l'information de la parentèle : si compliquée à mettre en œuvre, elle le deviendra davantage encore avec l'augmentation du nombre de génomes séquencés, ce qui oblige à poser à nouveau la question de l'adaptation du dispositif d'information mis en place.

Que l'on pense par ailleurs à la question plus que jamais ultra-sensible de la sécurité des données – les systèmes et protocoles de sécurité sont-ils suffisants pour le volume et la nature des données engendrées par les grands projets actuels de séquençage ? A qui confie-t-on la responsabilité de la gestion des données et de la sécurisation des flux ? A des entreprises privées, comme c'est partiellement le cas aux Etats-Unis ? A des mutuelles qui, en France, se positionnent déjà pour prendre en charge la gestion de ces données ?

Enfin, c'est l'ensemble des règles relatives à la recherche que les développements du séquençage invitent à clarifier, avec notamment deux questions-clés, jamais clairement tranchées. La première concerne l'objet du consentement et se pose en ces termes : l'utilisation, pour la recherche, des échantillons biologiques et des données génétiques a été rendue plus facile par la loi française, qui dispense désormais les chercheurs d'obtenir le consentement exprès des donneurs à chaque nouvel usage. Elle les oblige tout de même à s'assurer qu'il n'y a pas d'opposition de la personne à un changement de projet de recherche. A l'heure où des quantités considérables de données sont amassées et conservées pour très longtemps et pour des utilisations potentiellement très diverses, alors que l'on fouille désormais le génome « à l'aveugle », alors que la progression des connaissances conduira à vouloir ré-analyser les données au long cours, ne doit-on pas abandonner le principe d'un consentement spécifique

pour aller, comme en Grande-Bretagne, vers un consentement global, donné une fois pour toutes, et pour toute recherche scientifique ? Si oui, quels garde-fous doivent être mis en place en contrepartie ? Le modèle anglais est à cet égard intéressant, qui institue le principe d'une appréciation stricte de la qualité des projets et des équipes auxquelles les données sont transférées, ou encore celui d'un « retour d'avantages aux donneurs », assurés que les médicaments *in fine* développés leur seront accessibles à de justes conditions(18).

Au-delà du consentement à la recherche, c'est aussi la question sensible des informations dites incidentes ou secondaires qui devra être réglée. Longtemps laissée dans le flou, du moins en France, elle appelle désormais une politique claire de la part des pouvoirs publics. Il s'agit de savoir si les individus dont le génome est séquencé peuvent ou doivent recueillir une information de santé qui les concerne personnellement et qui serait apparue incidemment à l'occasion de l'analyse des données issues du séquençage. Chacun s'accorde à cet égard sur un droit de ne pas savoir (contrairement à ce que prônait le Collège Américain de génétique en 2013, recommandant qu'en cas d'analyse globale du génome de personnes, il leur soit rendu compte de données génétiques trouvées secondairement). Mais inversement, les individus pourraient-ils prétendre à un droit de connaître les informations qui apparaîtraient incidemment à l'occasion d'une recherche et seraient potentiellement utiles à leur santé ? En France, on avait pour habitude de l'exclure(19), jusqu'à ce que soit adoptée la loi Jardé, laquelle énonce que lorsque la recherche est réalisée à partir d'éléments du corps de la personne prélevés à d'autres fins et « Lorsque la personne concernée a pu être retrouvée, il lui est demandé, au moment où elle est informée du projet de recherche, si elle souhaite être informée en cas de diagnostic d'une anomalie génétique grave »(20). Mais la formulation est restrictive et alambiquée. Surtout, n'est-ce pas la notion même d'information « incidente » qui devient obsolète s'il s'agit désormais de « fouiller tous azimuts » le génome et d'y déceler alors, inévitablement, de nombreuses situations présymptomatiques(21) ?

(16) Au-delà de l'exemple de l'entreprise 23andMe cité supra (et qui a été contrainte par la FDA d'abandonner la commercialisation de certains de ses tests), voir l'offre réalisée par la start up américaine Veritas Genetics pour un test de séquençage complet dit « myBabyGenome ». Sur toutes ces questions, Supiot E., *Les tests génétiques. Contribution à une étude juridique*, op. cit.

(17) Voir sur ce point l'avis du Comité consultatif national d'éthique, ses suggestions (pp. 52-53) et ses commentaires par Bellivier F. et Noiville Ch., CCNE, avis n°124, *Réflexion éthique sur l'évolution des tests génétiques liée au séquençage de l'ADN humain à très haut débit*, op. cit.

(18) Genomics England Intellectual Property Policy, août 2016.

(19) Au contraire de certains Etats. Voir par exemple en Estonie, le *Human Genes research Act* du 13 décembre 2000, qui prévoit que si le donneur veut accéder à l'information, c'est *via* son médecin que sera organisé cette dernière.

(20) LOI n° 2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine, article 4.

(21) Bellivier F. et Noiville Ch., CCNE, avis n°124, *Réflexion éthique sur l'évolution des tests génétiques liée au séquençage de l'ADN humain à très haut débit*, op. cit.



C'est dire si, en cette période d'engouement pour le séquençage des génomes entiers, il est décidément nécessaire de remettre à plat ces questions et de déterminer précisément la façon dont on entend concilier les objectifs de santé, de compétitivité, de protection des personnes. Car on sait que paradoxalement, en se dévoilant sur les réseaux sociaux, en y plaçant les résultats de leurs tests génétiques, les individus sont loin d'avoir renoncé à toute volonté de contrôle des données qui les concernent. On ne peut que se féliciter que, dans ce contexte, ces questions soient, en France, clairement inscrites au cœur du plan Médecine Génomique 2025. Il reste maintenant à en débattre largement. ■

BIBLIOGRAPHIE

- Académie de médecine et Académie des technologies, *Rapport et recommandations sur la mise en œuvre en France des techniques de séquençage de nouvelle génération*, 2016.
- Bellivier F. et Noiville Ch., *Les biobanques*, PUF, Que sais-je ?, 2009.
- Bellivier F. et Noiville Ch., CCNE, avis n°124, *Réflexion éthique sur l'évolution des tests génétiques liée au séquençage de l'ADN humain à très haut débit*, 21 janvier 2016, in *Revue des contrats*, juin 2016 p. 321 et s.
- Bellivier F. et Noiville Ch., *Politiques publiques de santé et collections d'échantillons biologiques : l'horizon de la médecine*

génomique en France, in X. Bioy (Dir), *Tumor Banks : Régulation publique des centres de ressources biologiques en cancérologie*, Springer, à paraître 2017/2018.

- Bourgain C., « De la génétique clinique à la médecine génomique : Enjeux d'une "démocratisation" de l'accès aux technologies génomiques en contexte de soin », in *Cahiers Droit, Sciences et Technologies*, 2018, à paraître.
- 100.000 Genomes Project, 2014, <https://www.england.nhs.uk/publication/100000-genomes-project-paving-the-way-to-personalised-medicine/> et <https://www.genomicsengland.co.uk>
- Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques, *Epigénétique, une nouvelle logique du vivant ?*, audition publique du 25 novembre 2015, <http://www.assemblee-nationale.fr/14/cr-oecst/epigenetique.pdf>.
- Precision Medicine Initiative, 2015, <https://obamawhitehouse.archives.gov/the-press-office/2015/01/30/fact-sheet-president-obama-s-precision-medicine-initiative> et <https://allofus.nih.gov/>
- Supiot E., *Les tests génétiques. Contribution à une étude juridique*, PUAM, coll. Droit de la santé, 2014.
- Supiot E. et Noiville Ch., *Big pharma, big data et recherche génétique en santé*, *Revue des contrats*, 2015/2, p. 352 et s.
- Supiot E. et Noiville Ch., *Séquencer le génome entier des patients : interrogations concernant la collecte "en routine" des mégadonnées génétiques*, in *Mégadonnées en santé*, Forum franco-latino-américain de bioéthique, Actes des 13 et 14 avril 2018, à paraître.