

**Projet de recommandations de bonnes pratiques professionnelles
en matière de gestion des résultats d'un examen de séquençage
pangénomique sans relation directe avec l'indication initiale dans le
cadre du soin**

Sommaire

A-	Introduction.....	2
B-	Recommandations en matière de donnée additionnelle.....	3
	1- Définitions.....	3
	2- Données secondaires.....	3
	3- Données incidentes.....	4
C-	Examen de séquençage pangénomique et donnée incidente.....	5
	1- Contexte de prescription de l'examen pangénomique.....	5
	1.1 - Prescription d'un examen génétique constitutionnel.....	5
	1.2 - Prescription d'un examen génétique tumoral.....	5
	2- Le prescripteur.....	5
	2.1 - Prescription d'un examen génétique constitutionnel.....	5
	2.2 - Prescription d'un examen génétique tumoral.....	5
	3- L'information relative à l'examen de séquençage pangénomique.....	5
	4- Consentement.....	6
	5- Conditions de rendu d'une donnée incidente dans le compte rendu.....	7
	6- Communication du résultat et suivi médical.....	8
	7- Modalités d'information de la parentèle.....	8
D-	Annexe 1: schéma organisationnel.....	9
E-	Annexe 2: constitution du groupe de travail.....	10

A- Introduction

→ Ce projet de recommandations de bonnes pratiques n'a pas fait l'objet, à ce jour, d'une homologation par un arrêté du ministre chargé de la santé dans les conditions prévues par l'article L. 1132-1 du code de la santé publique. En l'état, il est donc dépourvu de toute valeur réglementaire et ne possède pas de caractère contraignant.

La prescription d'un examen génétique répond à une indication clinique spécifique dans le cadre soit d'une analyse des caractéristiques génétiques constitutionnelles d'un individu, soit d'une analyse génétique d'une tumeur. La découverte d'un résultat sans relation directe avec l'indication de l'examen est une situation connue de longue date. En effet, le caryotype, qui explore l'ensemble des 23 paires de chromosomes, peut révéler des anomalies de nombre ou de structure sans rapport avec l'indication et pouvant avoir un impact sur la prise en charge du patient et/ou sur le conseil génétique pour la famille. L'augmentation du pouvoir de résolution des nouvelles technologies d'analyse pangénomique tel que le séquençage haut débit de l'exome ou du génome expose à la découverte plus fréquente de variations génomiques sans relation directe avec l'indication initiale.

En pratique diagnostique, dans le contexte notamment de la mise en œuvre des plateformes du plan France médecine génomique 2025¹, l'utilisation de ces nouveaux examens conduit à proposer des recommandations de bonnes pratiques afin d'harmoniser la gestion de ces résultats sans relation directe avec l'indication initiale. Dans la mesure où les évolutions technologiques sont en avance sur le processus de révision législatif, des pratiques hétérogènes se sont développées sur l'ensemble du territoire. Un besoin d'harmonisation des pratiques exprimé par les professionnels de la génétique a conduit l'Agence de la biomédecine à organiser un groupe de travail afin de proposer ces recommandations visant à encadrer les pratiques au bénéfice des patients.

Ce document, fruit d'un consensus au moment de son élaboration², s'adresse aux professionnels qui, dans le cadre du soin prescrivent, réalisent ou interprètent ces examens de séquençage pangénomique. Ces recommandations devront être complétées pour toutes les autres situations et nécessiteront d'être rediscutées régulièrement au regard de l'évolution des connaissances et de la réglementation.

Elles ne s'appliquent pas à ce jour au champ du diagnostic prénatal mais uniquement à celui du diagnostic par séquençage en génétique postnatal. Elles ont vocation à compléter l'arrêté du 27 mai 2013 définissant les règles de bonnes pratiques applicables à l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales.

Les autres techniques de génétique et le DPN feront l'objet de recommandations ultérieures.

En particulier, il est rappelé que l'individu doit rester au centre des préoccupations des acteurs du diagnostic. C'est pourquoi, l'information, le consentement et les modalités de communication d'un résultat doivent tenir une place centrale dans la conduite de l'étude génétique.

Les examens génétiques ne doivent être prescrits que lorsqu'ils ont une utilité clinique et qu'ils sont souhaités par la personne. Le fait qu'un examen soit disponible et réalisable ne justifie à lui seul ni sa prescription ni sa réalisation.³

¹ <https://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/recherche-et-innovation/france-genomique>

² Voir constitution du groupe de travail en annexe

³ Arrêté du 27 mai 2013 définissant les règles de bonnes pratiques applicables à l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales

B- Recommandations en matière de donnée additionnelle

1- Définitions

Un résultat sans relation directe avec l'indication initiale est appelé **donnée additionnelle**. Une donnée additionnelle peut être de différente nature : donnée incidente ou donnée secondaire.

On entend par **donnée incidente**, une variation pathogène sans relation directe avec l'indication initiale et de découverte fortuite.

On entend par **donnée secondaire**, une variation pathogène sans relation directe avec l'indication initiale et recherchée activement en analysant une liste de gènes préétablie.

Si la principale différence entre la donnée secondaire et la donnée incidente repose sur la recherche active ou non du résultat sans relation directe avec l'indication initiale, il importe de souligner que la portée de ces deux types de données diffère radicalement : la donnée incidente, reste dans le cadre d'une démarche diagnostique alors que pour les données secondaires, il s'agit d'une démarche de dépistage relevant essentiellement de la médecine prédictive.

Dans les deux situations, la variation est identifiée le plus souvent en situation présymptomatique en dehors de tout contexte familial.

2- Données secondaires

Certaines sociétés savantes à l'étranger⁴ recommandent de proposer de façon active l'analyse systématique d'une liste préétablie de gènes sans relation directe avec l'indication initiale. Ces gènes ont été sélectionnés en raison des mesures de prévention ou de soin qui peuvent être proposées. D'autres sociétés savantes ne recommandent pas cette analyse de manière systématique et à tout âge.⁵

Certaines maladies dont les gènes impliqués figurent dans ces listes sont associées à une pénétrance incomplète et une expressivité variable. Dès lors, la recherche de ces données secondaires, en dehors d'un contexte familial spécifique, expose au risque de mettre en œuvre des mesures de dépistage et de prévention potentiellement délétères tant du point de vue psychologique que médical. La recherche de données secondaires peut également donner l'impression au patient ou à sa famille que l'absence de variations génomiques pathogènes dans cette liste de gènes est une assurance qu'il n'existe pas de risque de maladie grave. Par ailleurs, il importe de rappeler que l'offre de soin est dédiée au diagnostic de l'affection pour laquelle l'examen pangénomique a été prescrit et non d'utiliser cet examen pour un dépistage génétique associé.

⁴ Kalia, S.S. et al "Recommendations for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing, 2016 update (ACMG SF v2.0): a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics" *Genetics in Medicine* volume 19, pages 249–255 (2017)

⁵ Van El CG, Cornel MC, Borry P, Hastings RJ, Fellmann F, Hodgson SV, et al. Whole-genome sequencing in health care: recommendations of the European Society of Human Genetics. *Eur. J. Hum. Genet. EJHG* 2013;21:580-4.

Boycott K, Hartley T, Adam S, Bernier F, Chong K, Fernandez BA, et al. The clinical application of genome-wide sequencing for monogenic diseases in Canada: Position Statement of the Canadian College of Medical Geneticists. *J. Med. Genet.* 2015;52:431-7.

Matthijs G, Souche E, Alders M, Corveleyn A, Eck S, Feenstra I, et al. Guidelines for diagnostic next-generation sequencing. *Eur. J. Hum. Genet. EJHG* 2016;24:2-5.

Ainsi en l'état actuel des connaissances, il est recommandé de ne pas proposer, dans le cadre du diagnostic, une analyse systématique de gènes sans relation avec l'indication initiale à partir d'une liste préétablie.⁶

3- Données incidentes

Pour certaines situations cliniques, le séquençage de l'exome ou du génome est nécessaire et les filtres bio-informatiques qui sont mis en place par défaut ne sont pas suffisants pour garantir l'absence de résultats autres que ceux initialement recherchés. Le biologiste et le clinicien peuvent alors être confrontés à un résultat incident.

La révélation d'une donnée génétique incidente soulève en conséquence plusieurs questions :

- L'autonomie de la personne avec le droit de savoir ou de ne pas savoir ;
- La qualité de l'information médicale ;
- L'utilité clinique de la donnée incidente ;
- Le changement de statut pour la personne qui passe du statut de patient asymptomatique à celui de patient à risque pour la pathologie associée à la donnée incidente ;
- Les enjeux psychologiques pour le patient et ses apparentés ;
- L'application du dispositif d'information de la parentèle.

Il est recommandé de mettre en œuvre des mesures permettant de minimiser le risque de découvertes de données incidentes en adaptant notamment les stratégies bio-informatiques utilisées pour filtrer les variations génétiques.

⁶ « The use of ACMG secondary findings recommendations for general population screening: a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) | Genetics in Medicine ». Genetics in Medicine (2019) 21:1467–1468; <https://doi.org/10.1038/s41436-019-0502-5>

C- Examen de séquençage pangénomique et donnée incidente

1- Contexte de prescription de l'examen pangénomique

Un recueil rigoureux des antécédents personnels et familiaux même en dehors du champ médical ayant motivé la prescription d'un examen pangénomique est indispensable pour interpréter les données incidentes dans des conditions optimales.

La prescription est évaluée dans le cadre d'une RCP (Réunion de Concertation Pluridisciplinaire). Ces RCP sont définies dans le cadre plan maladies rares et du PFMG2025.

1.1 - Prescription d'un examen génétique constitutionnel

L'examen a pour objectif initial d'analyser les caractéristiques génétiques constitutionnelles chez une personne malade avec ou sans ses parents (analyse en *trio* ou en *solo*).

1.2 - Prescription d'un examen génétique tumoral

L'examen a pour objectif initial d'analyser les caractéristiques génétiques de la tumeur à visée diagnostique et thérapeutique. Toutefois cet examen peut révéler des données génétiques constitutionnelles ayant un impact plus large sur la prise en charge médicale personnelle du patient et l'information de sa parentèle.

2- Le prescripteur

2.1 - Prescription d'un examen génétique constitutionnel

Un examen génétique constitutionnel est prescrit par un généticien clinicien ou un médecin⁷ au sein d'une équipe qui comprend au moins un médecin qualifié en génétique, et si possible un conseiller en génétique et un psychologue.

2.2 - Prescription d'un examen génétique tumoral

L'oncologue prescripteur de l'examen génétique tumoral, qui peut révéler une donnée incidente constitutionnelle, doit travailler en lien avec une équipe pluridisciplinaire qui comprend au moins un médecin qualifié en génétique et si possible un conseiller en génétique et un psychologue.

3- L'information relative à l'examen de séquençage pangénomique

En plus des informations relatives à l'examen initial⁸, il importe de compléter l'information sur :

- La possibilité d'identifier de façon fortuite, au travers de l'analyse pangénomique, une donnée génétique incidente sans relation directe avec l'indication initiale;
- Le fait de consentir ou ne pas consentir à la communication du résultat d'une donnée génétique incidente n'impactera pas la prise en charge diagnostique pour laquelle l'examen est prescrit ;

⁷ Arrêté du 27 mai 2013 définissant les règles de bonnes pratiques applicables à l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales du CSP

⁸ Pour les examens génétiques constitutionnels : l'arrêté du 27 mai 2013 définissant les règles de bonnes pratiques applicables à l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales

- Le type de donnée génétique incidente pouvant exposer la personne et/ou sa famille à un risque de maladie grave, certaines pouvant être à révélation tardive (en citant des exemples : prédispositions au cancer, cardiomyopathies, conductrice d'une maladie liée à l'X...);
- Le recueil rigoureux des antécédents personnels et familiaux même en dehors du champ médical ayant motivé la prescription de cette analyse pangénomique nécessaire à l'évaluation de cette donnée ;
- Le fait que seules les données présentant une utilité clinique évaluée à partir de l'état actuel des connaissances issues de la littérature et des recommandations de prises en charge existantes seront rendues;
- La mise en œuvre du dispositif d'information de la parentèle, le cas échéant ;
- Le fait que l'information détaillée sur les conséquences de cette donnée incidente conduira, le cas échéant, vers une consultation spécialisée ;
- Le fait que l'accès au résultat diagnostique en lien avec la prescription initiale n'est pas conditionné par le consentement à la communication du résultat d'une donnée incidente ;
- Le fait que l'absence de découverte de donnée incidente ne garantit pas nécessairement l'absence de toute variation pathogène (chaque individu est porteur de plusieurs variations pathogènes) et que le résultat de l'examen ne pourra être interprété qu'en l'état des connaissances actuelles
- Le fait que pour les personnes mineures, seules les données incidentes exposant l'enfant à un risque élevé d'une maladie d'une particulière gravité pour laquelle il peut bénéficier de mesures préventives ou curatives à court terme pourront être communiquées

Il est important que chaque point de cette liste soit abordé au cours de la consultation d'information afin d'évaluer le bénéfice risque de la communication du résultat.

Un document d'information résumant ces éléments est remis au patient.

4- Consentement

L'individu doit rester au centre des préoccupations et son autonomie doit être respectée.

Dès lors que l'examen peut conduire à la découverte d'une donnée incidente de nature constitutionnelle, la personne doit en être informée et signer un consentement spécifique, y compris quand l'examen prescrit est tumoral.

Le fait de consentir ou ne pas consentir à la communication du résultat d'une donnée génétique incidente ne doit pas impacter la prise en charge diagnostique pour laquelle l'examen est prescrit. Comme pour tout résultat d'examen génétique, une information loyale, claire et adaptée au niveau de compréhension de la personne doit précéder le recueil du consentement. Le patient peut consentir uniquement à ce que lui soit communiqué le résultat en relation directe avec l'indication initiale. Il est rappelé à la personne que son consentement est révoquable à tout moment⁹, notamment, lors de la consultation de communication du résultat.

L'original du consentement précisant l'information que le patient aura reçu au cours de la consultation est conservé par le médecin dans le dossier médical de la personne. Une copie de ce document est remise au patient, une autre est adressée au praticien agréé qui réalisera l'examen.

⁹ Art. 16-10 du code civil

Cas des personnes mineures et des personnes majeures protégées :

Lorsque la personne concernée est un mineur ou un majeur faisant l'objet d'une mesure de protection juridique avec représentation à la personne, le consentement est donné par les personnes investies de l'exercice de l'autorité parentale ou par la personne chargée de la mesure juridique de protection à la personne. Toutefois, le consentement du mineur ou du majeur protégé est systématiquement recherché s'il est apte à exprimer sa volonté et à participer à la décision¹⁰. Une information claire et adaptée à son degré de maturité ou à ses facultés de discernement doit lui être délivrée à cette fin.

5- Conditions de rendu d'une donnée incidente dans le compte rendu

Le biologiste qui interprète l'examen génétique à l'origine de la découverte d'une donnée incidente doit s'assurer que le consentement fait état de l'accord du patient pour la révélation de données incidentes. Si le patient n'a pas consenti, le biologiste ne fait pas état des données incidentes.

L'interprétation d'une donnée incidente ne doit pas retarder la communication du résultat et la prise en charge pour lesquelles l'examen a été prescrit initialement.

Le biologiste doit être un praticien agréé y compris lorsque l'examen visait initialement à génotyper une tumeur et que l'analyse constitutionnelle y est associée.

En cas de découverte de données incidentes, s'agissant d'un contexte pré symptomatique ou prédictif, le compte rendu de la donnée incidente sera dissocié de celui de l'indication initiale.

Le compte-rendu du résultat de la donnée incidente sera établi suite à une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) à partir d'un premier rapport du biologiste agréé ayant au préalable vérifié la validité analytique et la validité clinique de la variation génétique. La RCP rassemblant les avis des généticiens cliniciens et biologistes et le cas échéant, tout spécialiste de la pathologie validera l'utilité clinique de la révélation de la donnée incidente. En effet, les mesures à mettre en œuvre lors de la découverte d'une donnée incidente peuvent s'avérer complexes en termes de bénéfice médical, chez une personne sans antécédent familial, pour une variation génétique dont la pénétrance et l'expressivité sont incertaines.

Au final, le compte rendu s'appuiera sur la mise en relation du résultat de l'examen génétique avec les informations cliniques recueillies dans le cadre de la prescription¹¹ et le cas échéant sur l'expertise sollicitée auprès d'un laboratoire en lien avec les filières de santé maladies rares et les réseaux d'oncogénétique¹².

Le compte rendu tiendra compte :

- Du type de la maladie associée à la donnée incidente

La donnée incidente pourra être rendue au prescripteur après avis de la RCP diagnostique si elle implique un gène de maladie héréditaire dominante susceptible de mesures de prévention ou de soins.

Dans les autres situations (individu porteur d'une mutation récessive), la discussion de la RCP devra prendre en compte le mode d'hérédité (autosomique ou lié au chromosome X), la situation familiale (consanguinité...), la gravité de la maladie, la donnée incidente pouvant avoir un impact sur le conseil génétique.

¹⁰ Décret no 2008-321 du 4 avril 2008 relatif à l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne ou à son identification par empreintes génétiques à des fins médicales

¹¹ Arrêté du 27 mai 2013 définissant les règles de bonnes pratiques applicables à l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales

¹² Plan National Maladies Rares 2018-2022 https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/pnrm_3_v25-09pdf.pdf

- De la nature de la variation

Les variations pathogènes (classe 5) ayant des conséquences cliniques connues (y compris pharmacogénétiques) sont susceptibles d'être mentionnées sur le compte rendu. Les variations probablement pathogènes (classe 4) peuvent être, chez une personne asymptomatique et en dehors de tout contexte familial, d'interprétation plus difficile. La décision de mentionner ce type de variations sera prise par la RCP diagnostique.

- De l'âge et du degré de discernement du patient

Pour les personnes mineures et les personnes majeures faisant l'objet d'une mesure de protection juridique avec représentation à la personne, seules les données incidentes exposant l'enfant ou la personne majeure à un risque élevé d'une maladie d'une particulière gravité pour laquelle il peut bénéficier de mesures préventives ou curatives à court terme peuvent être rendues au prescripteur.

Dans le cas d'analyse en *trio*, la donnée incidente peut être retrouvée chez un parent. Il peut en être informé sans que le résultat de l'enfant ou de la personne majeure ne lui soit communiqué.

Il est important que chaque point de cette liste soit abordé au cours de la RCP afin d'évaluer la balance bénéfique risque de la communication du résultat. Les éléments conduisant à la communication ou la non communication du résultat doivent être consignés par écrit par le laboratoire.

6- Communication du résultat et suivi médical

Le rôle du médecin prescripteur qui communique le résultat au patient est d'orienter la personne vers la ou les structures (centre de référence maladies rares, et équipes de génétique...) les plus à même à participer à la prise en charge et au suivi médical. Dans certaines situations, des examens complémentaires pourront être prescrits afin d'adapter le suivi.

Une attention particulière doit être apportée à l'accompagnement psychologique qui entoure la communication du résultat.

En fonction de la maladie, différents acteurs, soit pour la RCP diagnostique, soit pour le rendu de résultat en consultation conjointe, peuvent être sollicités, notamment des médecins spécialistes et des psychologues. Si la personne le demande, la liste des associations agréées est remise au patient ou à ses parents s'il est mineur¹³.

7- Modalités d'information de la parentèle

Il sera également communiqué au patient qu'en cas de découverte de donnée incidente, le dispositif relatif à l'information de la parentèle devra être mis en œuvre selon la réglementation en vigueur¹⁴.

¹³ Article L1131-1-2 du code de la santé publique

¹⁴ Article L1131-1-2 du code de la santé publique

E- Annexe 2: constitution du groupe de travail

- Fédération française de génétique humaine
- Alliance maladies rares
- Association des cytogénéticiens de langue française
- Association Francophone de Génétique Clinique
- Association nationale des praticiens de génétique moléculaire
- Filière de santé maladies rares (généticien, médecin non généticien, psychologue)
- Groupe francophone de cytogénomique oncologique
- Groupe génétique et cancer
- Institut national du cancer
- Oncologue non généticien
- Plan Maladies Rares 3
- Plateforme AURAGEN du PFMG2025
- Plateforme SeqOIA du PFMG2025
- Société française de médecine prédictive et personnalisée (philosophe)