

Colloque 2021 - “La génétique”

Questions d’ordre éthique sur l’analyse des caractéristiques génétiques chez l’homme



Pr. Bettina Couderc
INSERM - UMR 1295
Toulouse – France

CPPSOOM2



Université
Fédérale

Toulouse
Midi-Pyrénées



La science pour la santé
From science to health

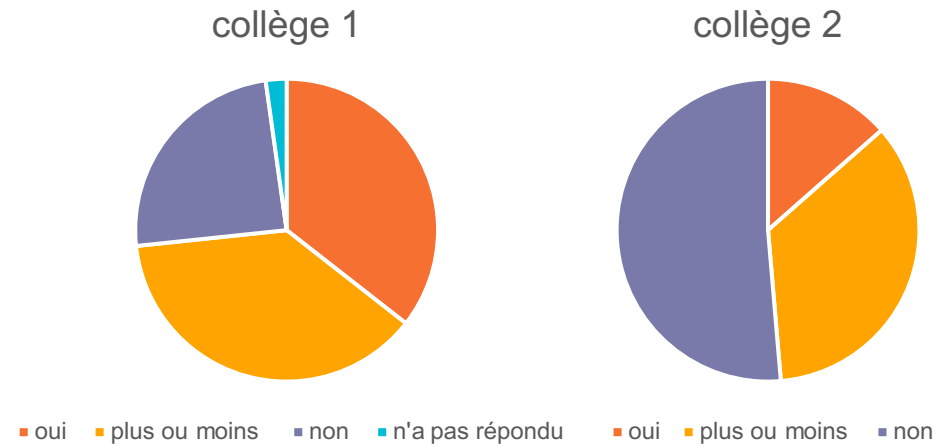
Webinaire 25 juin 2021



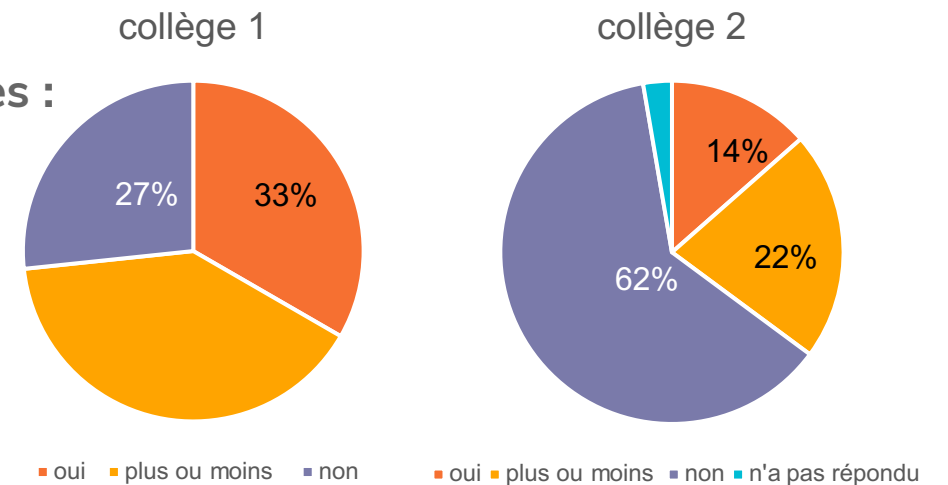
Pourquoi un rappel préliminaire sur les bases de la génétique

Questionnaire proposé par Bertille Desbrest

Q. Etes-vous à l'aise avec les notions d'analyse des caractéristiques génétiques **somatiques** et d'analyse des caractéristiques génétiques constitutionnelles ?



Q. Etes-vous à l'aise avec les termes :
**génomique, exomique,
transcriptomique ?**



Le génome

1. Les caractéristiques génétiques : qu'est ce que c'est ?

1A. Rappels sur la génétique

HUMAIN : 10^{14} cellules

Dans chacune = **génom**

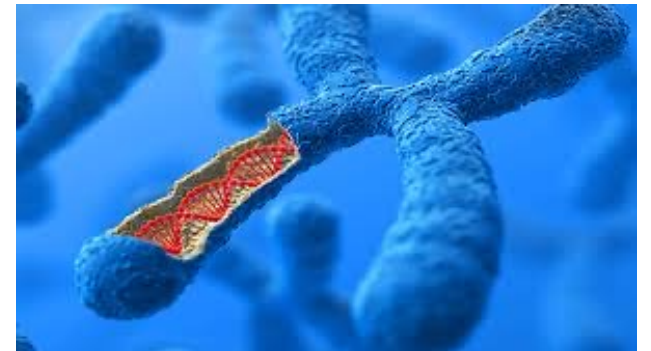
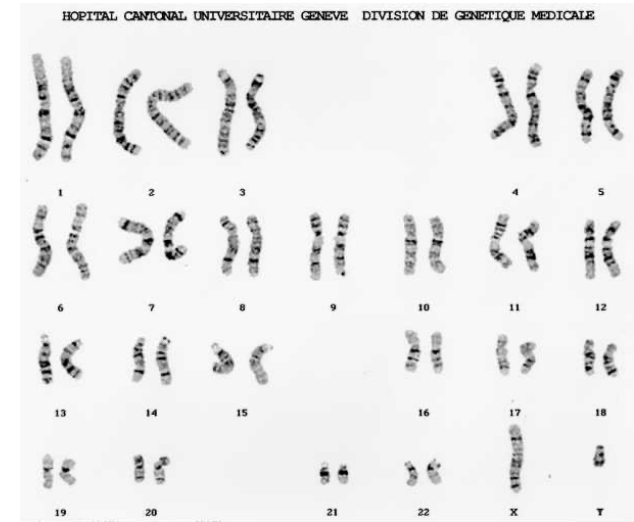
(patrimoine génétique)

Constitué d' ADN (acide désoxyribonucleique)

Génom nucléaire

= ensemble des chromosomes

(Humain : 23 paires)



Génome (ADN) : un grand livre ?

Où on trouve des phrases : les gènes

Chaque chromosome =
une succession de « lettres »
(nucléotides) reliées entre elles.
....comme un texte **$3 \cdot 10^9$ lettres**

Un fragment de texte

On peut lire le texte : **s**

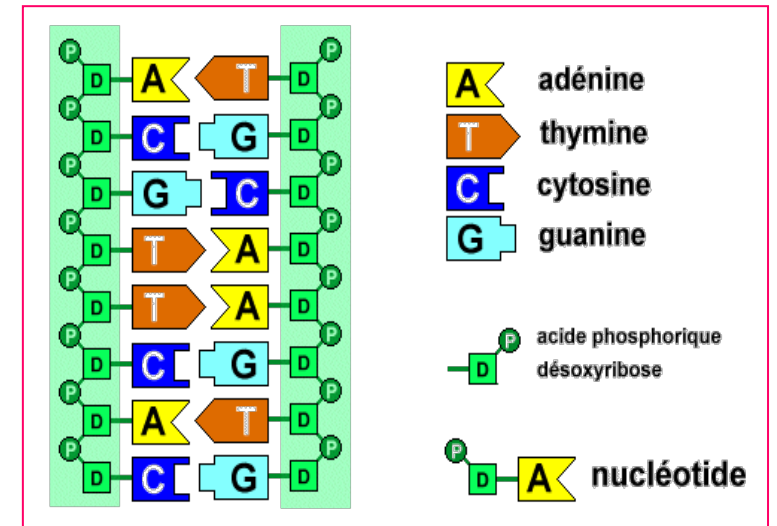
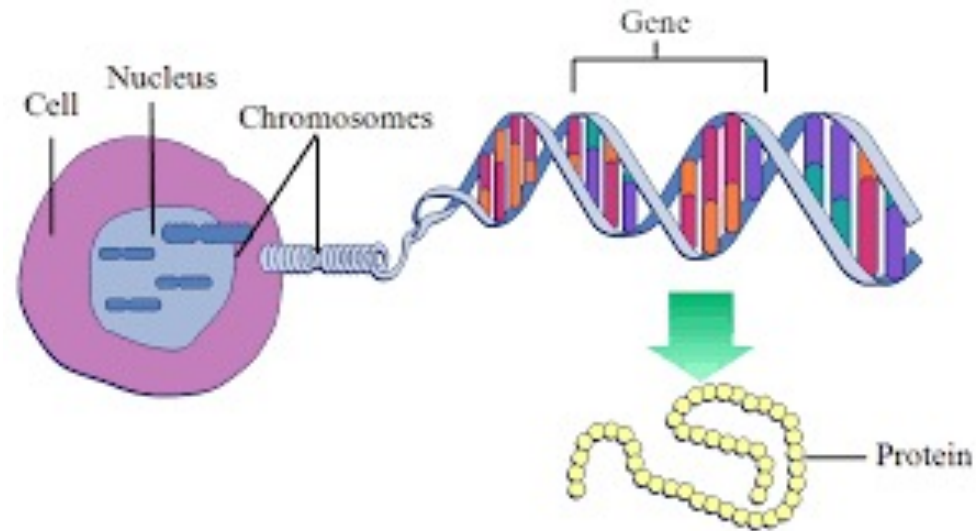
Autour de 22 000 gènes chez l'homme :
patrimoine génétique

Livre : 23 chapitres

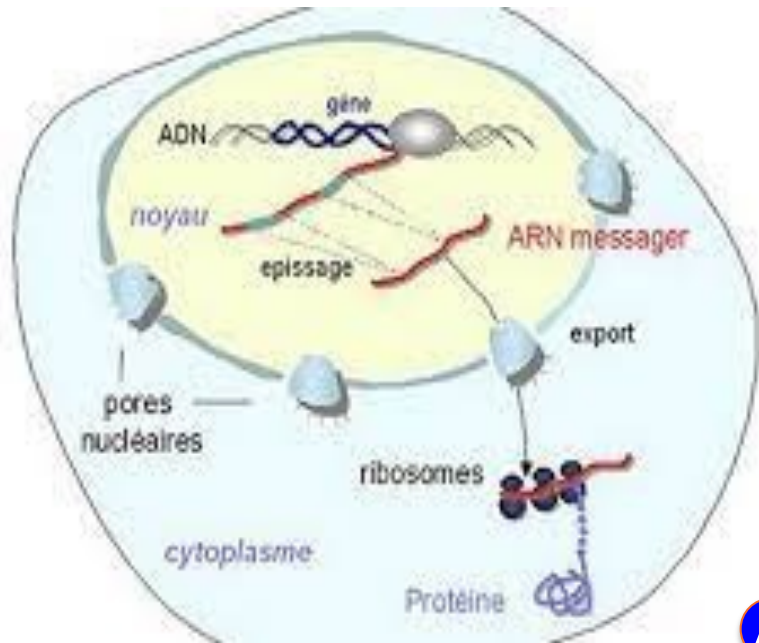
Phrase = gène : Majuscule (ATG) et point (TGA)

Humains : homologue à 99,9%

(mais les différences représentent quand même **$1,5 \cdot 10^6$ lettres**)



de l'ADN aux protéines ?



Chaque cellule = tout le patrimoine (**génomique**)

Mais seuls quelques gènes sont lus dans chaque organe => **expression génique = ARNm (transcriptomique)**

Cet ARN => une protéine

Protéine fonctionnelle



En anglais

C-A-T =



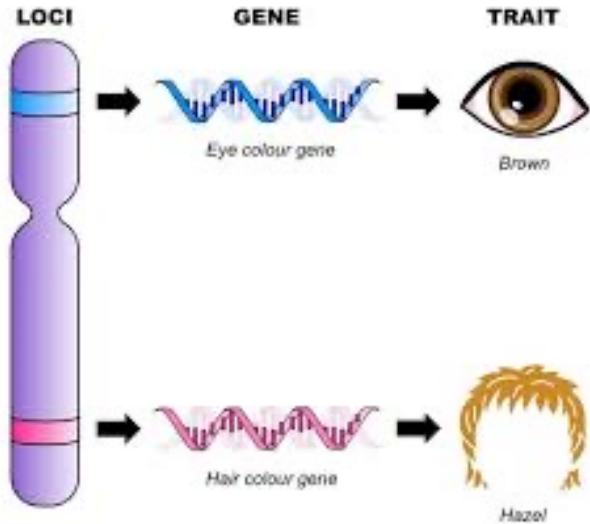
Pour ARNm

C-A-T



Des protéines à des caractéristiques humaines ou ... des pathologies

La présence et la quantité de ces protéines sont associées à des caractéristiques (fonctions)



Leur absence, leur différence, leur quantité (trop ou trop peu) peuvent être associées :

- à nos caractéristiques (grand, petit, yeux bleus, capacité à digérer les oranges etc.)
- à des pathologies
- à des capacités différentes à métaboliser un médicaments
- à la présence d'un système immunitaire plus ou moins performant
- À la sensibilité à des pathologies (predisposition)
- ...

Vaccins :

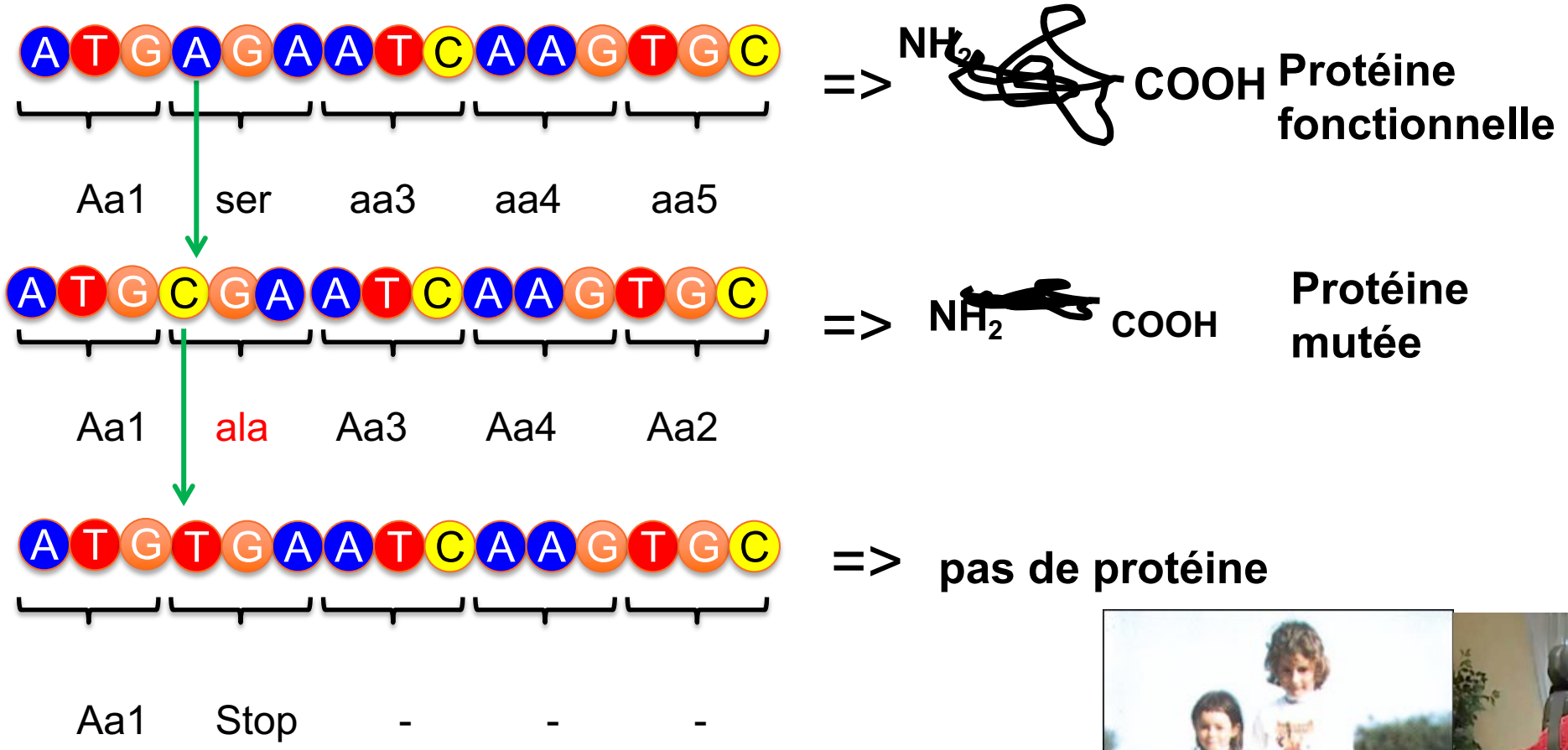
Institut pasteur/Sanofi : protéine Spike

Pfizer (ou moderna) : ARNm codant spike

Astrazeneca ou J&J : ADN codant Spike

Quelle que soit la stratégie au final => protéine Spike

On peut prédire la fonctionnalité d'une protéine en analysant l'ADN ou l'ARN qui lui a donné naissance



2. Deux matériels de départ différents : des implications éthiques très différentes

Deux types de tests

tests somatiques et tests constitutionnels

a) Tests Somatiques

Somatique => un polymorphisme génétique détecté dans un organe (sein, foie ...)

Pas forcément présente dans les autres organes.

Non héréditaire

Souvent cancérologie

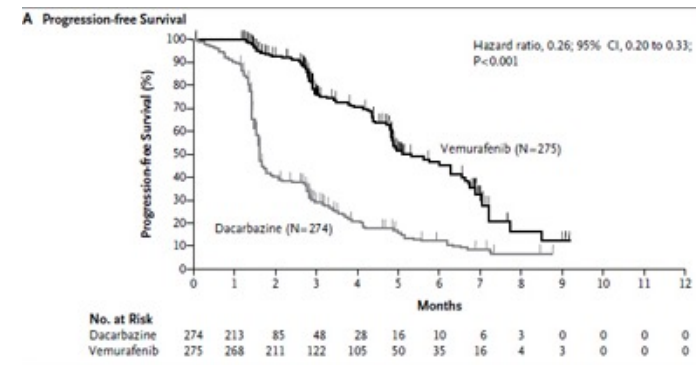
Utilité : adapter un traitement



ex. Diagnostic de Cancers : mise en évidence de mutations spécifiques dans les cellules cancéreuses
=> adaptation du traitement

Identification par un séquençage sur un ou quelques gènes (BRAF, BRCA1 ...)

Vemurafenib



⇒ **AUCUN QUESTIONNEMENT ETHIQUE (sauf ante natal) SI C'EST POUR UNE ADAPTATION DU TRAITEMENT**

2.B Deux types
de test : des
implications
éthiques très
différentes

b) Mutation Constitutionnelle

Définition : **polymorphisme génétique présent dans toutes les cellules d'une personne (et même des gamètes).**



Identification du polymorphisme génétique dans un **échantillon sanguin**

Apparentés potentiellement touchés aussi

Pour les médecins deux valeurs en conflit :

- d'une part le respect de la confidentialité des données de santé du cas index.
- D'autre part l'obligation légale d'informer la parentèle.
- **CPP : s'assurer de la qualité de l'information : conseil génétique**

3. Les différentes analyses de caractéristiques génétiques

Quand réalise-t-on des analyses des caractéristiques génétiques ?

Pour le patient :

Détermination de la présence ou non d'un polymorphisme sur un gène connu lié à une pathologie.

4 types d'analyses

Test diagnostic

Test pré-symptomatique

Test de prédisposition

Test de susceptibilité

Pour la connaissance :

Recherche de gènes impliqués dans la réponse au traitement, pronostic de la survie etc..



3 : 4 types de tests

3A : Diagnostic

Test diagnostic

Somatique ou constitutionnel

- Les cellules du patient portent OUI ou NON un polymorphisme associé à une pathologie (**ADN**)
- Les cellules expriment ou pas un **ARN** particulier
- **CPP : s'assurer de la qualité de l'information**
 - conséquence pour le patient
 - conséquence pour ses apparentés
 - respect de son souhait de savoir ou pas
 - conseil génétique
 - confidentialité des données

3. B. Tests présymptomatique, prédisposition, susceptibilité

Présymptomatique : Identification d'un polymorphisme qui va annoncer une pathologie avant les premiers signes cliniques

Mauvaise nouvelle pour une personne en bonne santé

- Ex.
- Chorée de Huntington
 - Certains cas d'Alzheimer (forme juvénile) (APP, PSEN1, or PSEN2.)

Prédisposition : Identification d'un polymorphisme qui va prédire un risque élevé de développer une pathologie

Ex. Cancer du sein ou de l'ovaire (forme mutée de BRCA1 ou BRCA2)

Présymptomatique,
Prédisposition,
susceptibilité

Susceptibilité : la personne va **éventuellement**
développer une maladie de particulière gravité
(risque faible)

Présymptomatique, prédisposition, susceptibilité
médecine prédictive sur quelqu'un en bonne santé

Sommes-nous sûrs de l'intérêt de faire ces analyses chez un patient (bénéfice-risque)?

Comment le présenter aux patients qui ne sont pas des experts en génétique ?

CPP : **Accepté dans le cadre de l'évaluation de médicaments censés retarder la survenue de la pathologie ou faire de la prévention**

Désavantage : « **genomancie** » : **atteintes psychologiques**

4. Un peu de
technique :
genomique/
exomique/
transcriptomique/

séquençage selon
Sanger

séquençage haut
débit (NGS)

Puces à ARN
(chips)

etc.

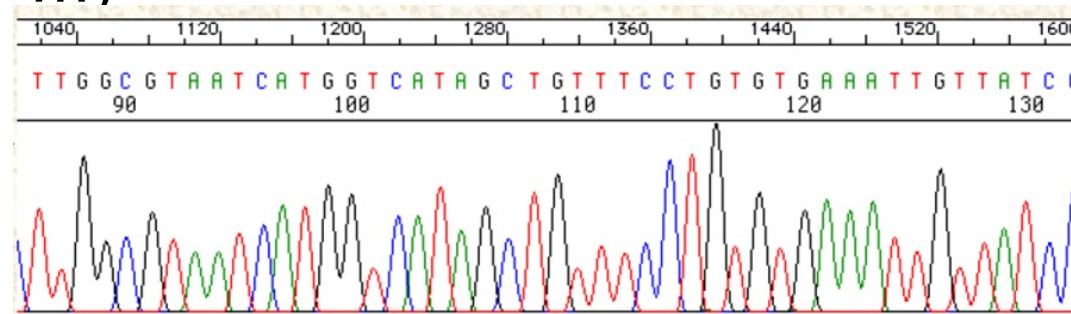
Deux cas - diagnostic

Analyse d'un seul gène ou d'un tout petit nombre (gène connu et souvent déjà associé à la pathologie) : intérêt direct pour le patient

Question : oui ou non le patient est porteur d'un polymorphisme sur un gène connu et impliqué dans la pathologie ?

=> diagnostic, susceptibilité, prédisposition

Séquençage selon Sanger : lire la séquence d'ADN (AGTCTCGTACT ...)



4. Un peu de
technique :
genomique/
exomique/
transcriptomique/

séquençage haut
débit (NGS)
Puces à ARN
(chips)

etc.

Analyse de tout le génome (génomique, exomique) ou de tous les gènes qu'une Cellule exprime (transcriptomique) :
Recherche de biomarqueurs ADN ou ARN

Intérêt pour la connaissance

Y a-t-il dans le génome du patient un ou des gènes (ADN) qui pourraient être reliés

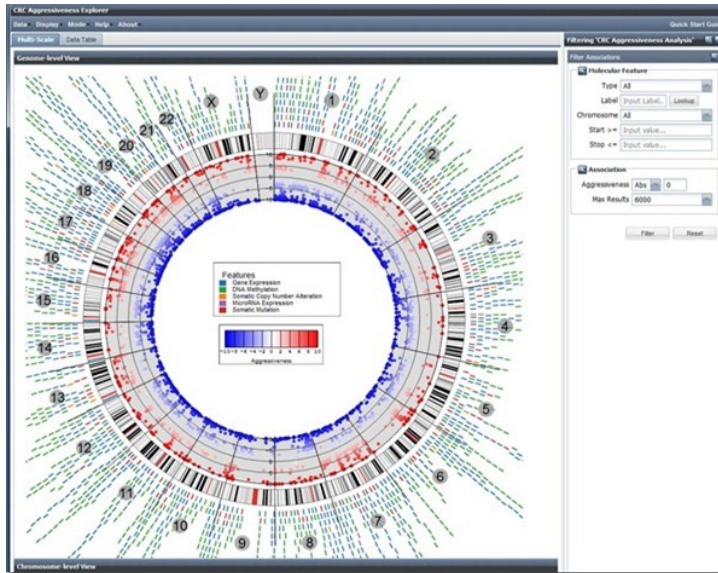
- A sa pathologie
- A sa réponse au traitement
- A son pronostic
- A sa prédisposition à développer d'autres pathologies ?

Séquençage au débit (NGS) ou puces

Recherche de Biomarqueurs

Question éthique : Le promoteur disposera de l'ensemble du patrimoine génétique des patients... Confidentialité. Recherche d'autres gènes ?

Dérives fréquentes des demandes d'analyse des caractéristiques génétiques



Biomarqueurs ADN :

- Confidentialité des données
- Droit de savoir/de ne pas savoir
- Découvertes incidentes
- Implications de la parentèle
- S'assurer des analyses réalisées

Illégal en France

- Recherche du gene impliqué dans l'infidélité, la glotonnerie, la paresse, la colère, la deviance sexuelle, le goût des voyages, l'empathie ...
- Connaitre ses origines ethniques (ancêtres).

4. Rôle des CPP

- **Primauté de la personne** (intérêt pour le patient, **utilité clinique**)
- **Droit à l'information** (claire et loyale)
- **Recueil du consentement** (révocable à tout moment)
- **Préservation du droit de ne pas savoir**
- **Protection des personnes incapables de donner leur consentement**
- **Qualité des analyses (laboratoire agréé)**
- **Droit à un suivi médical personnalisé et des conseils en génétique**
- **Respect de la vie privée – non divulgation des résultats**



Le mot de la fin

- *Ne sommes-nous définis que par nos gènes ?*
- *Influence de l'environnement ?*
 - *Epigénétique ?*
 - *Education ?*

Jusqu'où autoriser des analyses de caractéristiques génétiques même dans le cadre d'un essai clinique ?





Questions/réponses

