



# La gouvernance éthique de l'utilisation des données de séquençage en recherche : nouveaux risques, nouveaux devoirs, nouveaux outils?

Dr Anne Cambon-Thomsen, DR CNRS

UMR 1027, Inserm et Université de Toulouse

Epidémiologie et analyses en santé publique: risques, maladies chroniques et handicap

*Equipe: Genomique, biothérapie et santé publique : approche interdisciplinaire*  
*Plateforme sociétale de Genotoul: « Génétique et société »*

**Pour toute utilisation du contenu de cette présentation, veuillez citer l'auteur, son organisme d'appartenance, la plateforme « génétique et société », l'atelier et la date. Merci.**

# Plan

- Les données de séquençage
- Le contexte éthique
  - De la génération de données génétiques en recherche
  - Que change la « large échelle »
- Des exemples dans des projets
- Des débats d'actualité
- Conclusion

# Cadre classique

- Protocole de recherche pré-établi
- Consentement éclairé
  - pour des utilisations précises,
  - avec une durée explicite de conservation des données identifiantes (ou une garantie de leur anonymat),
- Avis favorable d'un comité de protection des personnes et/ou de la CNIL,
  - après avis d'un Comité consultatif spécialisé (CCTIRS)
- Non communication de résultats individuels non validés
- Différence nette entre recherche et clinique.

# Cadre inadapté?

- Le mouvement « open access » est de plus en plus prégnant avec l'ère des données massives.
- Les données changent de statut
  - « Identifiant » ou non
  - Cliniquement utiles ou non
- Le but de la génération des données est « multiple » et partiellement imprécis
- Point majeur: porosité entre clinique et recherche.

# Que change la « large échelle »? 1

- Séquençage clinique génère des données certainement utiles pour la recherche, mais sans protocole précis
- Données générées sur un patient et confrontées à d'autres permettent, en validant ainsi certaines variations, de mieux prendre en charge d'autres patients.
- Mise à jour d'informations de santé potentiellement utiles pour la personne au cours de la recherche possible de façon systématique mais hors du champ du questionnement de recherche

# Que change la « large échelle »? 2

- Constitutions de bases de données au long cours, issues à la fois de données de recherche et de clinique ;
- Ré-identification possible à partir de séquences croisées avec des données « minimales » contenues dans des bases à accès ouvert.
- Validité et limites du consentement classique : la nature du séquençage est-elle différente de celle d'autres tests génétiques ?
- Doit-il y avoir un consentement spécifique ?

# Différentes facettes

## de l'information génétique massive

- Patients/participants,
  - Droit à toute information générée? À de l'information accompagnée de son interprétation? Droit à toute information "utile"? Qui juge de l'utilité?
  - Quelles mesures d'accompagnement adéquates?
- Professionnels de santé,
  - Conseiller dans des situations très variées
  - Gérer de l'information produite à un moment où on ne sait pas si elle sera utile un jour
  - Quelles conditions pour prescrire la production d'information génétique à large échelle?
- Chercheurs,
  - Critères pour considérer qu'une information devient pertinente et utile?
- Autorités administratives
  - Quel est le bon niveau d'encadrement?

# Enjeux du séquençage à large échelle

- Le même type de **régulation** peut-il s'appliquer au séquençage complet et à des tests ponctuels?
-  Le séquençage requiert-il un niveau ou un type de **consentement** différent d'autres tests génétiques ou d'autres tests médicaux?
- Devrait-on pratiquer du séquençage complet chez des **enfants ou des adultes vulnérables**?
- Comment communiquer des résultats quand l'interprétation est incertaine?
-  Les patients/participants devraient-ils être informés des **découvertes incidentes** qui peuvent de façon certaine permettre de prédire une maladie sgrave qui peut être traitée ou améliorée par une prise en charge précoce? Qu'en est-il si la maladie ne peut être ni prévenue ni traitée?
- Comment se comporter pour les managers du système de santé dans un contexte de connaissances si rapidement évolutif?
- Comment réguler les services de séquençage dans le cadre de l'offre directe au consommateur?

## Séquençage complet du génome dans le cadre clinique

Recommandations de la Société européenne de génétique humaine

Van El et al. European Journal of Human Genetics (2013) 21, 580–584

« Des protocoles doivent être établis concernant comment et quand une information sur le génome entier devrait être produite, partagée et conservée et pour combien de temps.

Etant donné la rapidité de ces nouvelles découvertes il est important que des biobanques et des bases de données soient créées avec des informations à jour sur les génotypes et de l'information phénotypique sur les variants et les patients.

Les ressources nécessaires doivent être assurées pour permettre un développement dans la durée de telles bases de données. » [extrait, traduction par l'intervenant]

## Séquençage complet du génome dans le cadre clinique

Recommandations de la Société européenne de génétique humaine

Van El et al. European Journal of Human Genetics (2013) 21, 580–584

- (3) L'utilisation des puces sur génome entier ou de l'analyse du génome complet **demande une justification** en terme de nécessité (besoin de résoudre un problème clinique) et de proportionnalité (équilibre des avantages et inconvénients pour le patient).
- (4) Quand l'utilisation de ces techniques est envisagé, un **protocole** doit être en pour guider la conduite à tenir **pour les découvertes non sollicitées**. Si la détection de variant génétique non sollicité indique un problème de santé sérieux (personne testée ou parent proche) que l'on peut traiter ou prévenir, un professionnel de santé devrait donner l'information sur de tels variants génétiques.

[extrait, traduction par l'intervenant]

## Séquençage complet du génome dans le cadre clinique

Recommandations de la Société européenne de génétique humaine

Van El et al. European Journal of Human Genetics (2013) 21, 580–584

- (3) L'utilisation des puces sur génome entier ou de l'analyse du génome complet **demande une justification** en terme de nécessité (besoin de résoudre un problème clinique) et de proportionnalité (équilibre des avantages et inconvénients pour le patient).
- (4) Quand l'utilisation de ces techniques est envisagé, un **protocole** doit être en pour guider la conduite à tenir **pour les découvertes non sollicitées**. Si la détection de variant génétique non sollicité indique un problème de santé sérieux (personne testée ou parent proche) que l'on peut traiter ou prévenir, un professionnel de santé devrait donner l'information sur de tels variants génétiques.

# Whole-genome sequencing in health care

## Recommendations of the European Society of Human Genetics

Van El et al. European Journal of Human Genetics (2013) 21, 580–584

(5) Des lignes directrices pour le consentement éclairé dans le cadre du diagnostic doivent être développées. Le droit de ne pas savoir d'un patient ne prend pas automatiquement le pas sur la responsabilité professionnelle quand la santé du patient ou celle de proches parents est en jeu. Les associations de patients pourraient apporter une contribution importante sur la façon de prendre en main cette question.

[extrait, traduction par l'intervenant]

# Collège américain de génétique et génomique médicale (ACMG):

Recommandations récentes (22 mars, 2013)

Quand le séquençage est pratiqué dans le cadre clinique, quelle qu'en soit la raison médicale, les laboratoires doivent examiner 57 autres gènes spécifiques afin de déceler des découvertes incidentes. Ces découvertes doivent être communiquées au clinicien et au patient.

Le 25 avril une "clarification," de l'ACMG précise que ne pas rapporter de telles découvertes serait considéré comme "non éthique".

Le patient n'a pas la possibilité de refuser le test de ces 57 gènes, à moins de refuser le séquençage. Ces recommandations s'appliquent aussi aux enfants.

# Le débat sur le consentement éclairé et les découvertes fortuites

- **La semaine du 16 mai, dans 'Science' un article de type “forum policy” argumente contre ces recommandations de l’American College of Medical Genetics and Genomics. Il rappelle que:**
- “Le consentement éclairé est la colonne vertébrale du soin aux patients. Les tests génétiques ont depuis longtemps requis le consentement des patients qui ont le droit de “ne pas connaître” leurs résultats. Toutefois la médecine du 21 ème siècle commence maintenant à utiliser les outils du séquençage du génome et un énorme débat surgit sur la question du maintien de ces droits des patients dans une ère de médecine génomique.”

# Autonomie des patients et découvertes incidentes en génomique clinique

- Cette publication (S Wolf et al. in *Science, Policy Forum, May 16*)
  - Argumente contre ces recommandations, et propose des raisons pour que l'autonomie des patients reste fermement respectée alors que la science avance,
  - Invite l'ACMG à reconsidérer ces recommandations.

“Révéler des découvertes incidentes sans le consentement du patient est une méconduite.”

- Une autre publication

- Même numéro (Mc Guire et al.) appuie l'avis de l'ACMG

“Les laboratoires ont une obligation de révéler les découvertes incidentes qui apportent un bénéfice clinique.”

Ce débat continue. Qu'en pensez-vous?

# Contexte de Collaboration et contrats de la Commission européenne



Sharing capacity across Europe in high-throughput sequencing technology to explore genetic variation in health and disease. [www.geuvadis.org](http://www.geuvadis.org) - FP7 GA 261123 Coordination action.



European Sequencing and Genotyping Infrastructure <http://www.esgi-infrastructure.eu> - FP7 GA 262055 Infrastructure.



Cancer genomics of the kidney [www.cng.fr/cagekid](http://www.cng.fr/cagekid) – FP7 GA 241669 Collaborative research project.



ICGC - International cancer genome consortium <http://icgc.org/>

# Exemple de la politique adoptée par un projet européen



- Chaque projet établit sa politique pour les aspects éthiques du projet selon les cadres existants et le contexte du projet.
- Cela constitue un laboratoire d'idées et de pratiques



[www.cng.fr/cagekid](http://www.cng.fr/cagekid)

Cancer Genomics of the Kidney – R&D



[www.gen2phen.org](http://www.gen2phen.org)

Genotype-To-Phenotype Databases:  
A Holistic Solution R&D



[www.esgi-infrastructure.eu](http://www.esgi-infrastructure.eu)

European Sequencing and  
Genotyping Infrastructure IS



[www.geuvadis.org](http://www.geuvadis.org)

Sharing capacity across Europe in  
high-throughput sequencing  
technology to explore genetic  
variation in health and disease CA



ICGC - International cancer genome consortium  
<http://icgc.org/>

# Exemple de la politique adoptée par un projet européen



- Chaque projet établit sa politique pour les aspects éthiques du projet selon les cadres existants et le contexte du projet.
- Cela constitue un laboratoire d'idées et de pratiques



[www.cng.fr/cagekid](http://www.cng.fr/cagekid)

Cancer Genomics of the Kidney – R&D



[www.gen2phen.org](http://www.gen2phen.org)

Genotype-To-Phenotype Databases:

A Holistic Solution

R&D



[www.esgi-infrastructure.eu](http://www.esgi-infrastructure.eu)

European Sequencing and Genotyping Infrastructure

IS



[www.geuvadis.org](http://www.geuvadis.org)

Sharing capacity across Europe in high-throughput sequencing technology to explore genetic variation in health and disease

CA



ICGC - International cancer genome consortium

<http://icgc.org/>

# Le cas des consentements dans CAGEKID

- *CAGEKID étudie les changements génétiques et épigénétiques et les changements protéomiques qui en découlent dans le [carcinome rénal à cellules claires](#), en utilisant le séquençage complet du génome (WGS), l'analyse des mutations somatiques, des variants structuraux, la méthylation de l'ADN et les profils d'expression chez des patients de différents pays déjà recrutés ou nouvellement recrutés.*
- Situations rencontrées au regard de l'information des patients et de leur consentement :
- Patients recrutés précédemment: Utilisation des échantillons existants permise mais
  - Consentement ne décrivant pas la recherche pratiquée dans CAGEKID impliquant WGS et échanges internationaux
  - [Nouveau consentement + approbation par un Comité d'éthique de la recherche](#)
  - Consentement couvrant les facteurs génétiques impliqués dans la tumeur et d'autres aspects généraux
  - [Information supplémentaire / ou dispense prononcée par un Comité d'éthique de la recherche, \(choix final de procédure par clinicien\)](#)
- Patients nouvellement recrutés pour CAGEKID et d'autres projets concomitants  
[Toute l'information est donnée en une fois au moment du consentement](#)

# Autres enjeux

- L'utilisation des données générées dans la recherche
- 2 exemples d'utilisation non prévue ou non recherchée (Diapo suivante en anglais citant des articles)
  - Une utilisation de tests génétiques à la recherche d'une preuve de « pureté ethnique »
  - Une recherche montrant que des données de séquence complète sans élément identifiant associé, croisées avec d'autres données publiques permettent une ré-identification

## Ex1. Testing Racial Purity

### ESHG condemns use of testing to establish 'racial purity'

Wednesday, June 13, 2012

The use of genetic testing to establish racial origins for political purposes is not only scientifically foolish, but also unethical and should be condemned, the European Society of Human Genetics (ESHG) said. The society said that the use by a member of parliament from the Hungarian far-right Jobbik party of a genetic test to attempt to prove his 'ethnic purity' was ethically unacceptable.

The company Nagy Gén scanned 18 positions in the MP's genome for variants that it said were characteristic of Roma and Jewish ethnic groups and concluded that Roma and Jewish ancestry could be ruled out.

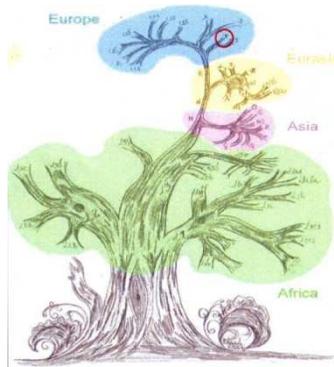
GENETICS

## Genome test slammed for assessing 'racial purity'

Hungarian far-right politician certified as 'free of Jewish and Roma' genes.

BY ALISON ABBOTT

14 JUNE 2012 | VOL 486 | NATURE | 167



## Ex2. Genome Identification



The rise of the right: Hungary's Jobbik party rallies supporters in Budapest.

## Identifying Personal Genomes by Surname Inference

Melissa Gymrek,<sup>1,2,3,4</sup> Amy L. McGuire,<sup>5</sup> David Golan,<sup>6</sup> Eran Halperin,<sup>7,8,9</sup> Yaniv Erlich<sup>1\*</sup>

Sharing sequencing data sets without identifiers has become a common practice in genomics. Here, we report that surnames can be recovered from personal genomes by profiling short tandem repeats on the Y chromosome (Y-STRs) and querying recreational genetic genealogy databases. We show that a combination of a surname with other types of metadata, such as age and state, can be used to triangulate the identity of the target. A key feature of this technique is that it entirely relies on free, publicly accessible Internet resources. We quantitatively analyze the probability of identification for U.S. males. We further demonstrate the feasibility of this technique by tracing back with high probability the identities of multiple participants in public sequencing projects.

# Quelle responsabilité pour les chercheurs?

- Devoir d'information? De qui?
- Comment manager des données dont l'utilisation change le statut?
- Quel degré d'interactions avec les autres acteurs (patients, associations, médecins...)
- La régulation par la loi et l'établissement de bonnes pratiques : quel équilibre?
- Vers qui se tourner : la gouvernance des projets

# Conclusion et Débats

- Faut-il séquencer le génome de tout un chacun?
- Quelles garanties pour les personnes sur les utilisations?
- Est-ce que la généralisation du séquençage
  - démocratise l'accès aux données génétiques
  - Dédramatise/démystifie la génétique?
  - Ou accroît la « généticisation » de la société?
- Facteur de liberté ou d'aliénation?

- **MERCI DE VOTRE ATTENTION ET PLACE AUX QUESTIONS**



Sont fournies en supplément à ce diaporama, les 11 recommandations de la Société européenne de génétique humaine (en version originale anglaise)

# Sources sur débats actuels

- Recommandations du Collège américain de génétique médicale : [http://www.acmg.net/docs/ACMG Releases Highly-Anticipated Recommendations on Incidental Findings in Clinical Exome and Genome Sequencing.pdf](http://www.acmg.net/docs/ACMG_Releases_Highly-Anticipated_Recommendations_on_Incidental_Findings_in_Clinical_Exome_and_Genome_Sequencing.pdf)
- Recommandations de la Société européenne de génétique humaine sur le séquençage en clinique: <http://www.nature.com/ejhg/journal/v21/n6/pdf/ejhg201346a.pdf>
- 4 articles de débats actuels
  - McGuire et al. Ethics and genomics incidental findings, Science express 16 May 2013
  - Wolf et al. Patient Autonomy and Incidental Findings in Clinical Genomics, Science express 16 May 2013
  - Flinter F. **Should we sequence everyone's genome? No** *BMJ* 2013;346:f3132 doi: 10.1136/bmj.f3132 (Published 22 May 2013)
  - Burn J. **Should we sequence everyone's genome? Yes** *BMJ* 2013;346:f3133 doi: 10.1136/bmj.f3133



# Whole-genome sequencing in health care

## Recommendations of the European Society of Human Genetics

Van El et al. European Journal of Human Genetics (2013) 21, 580–584

1. In order to contribute to developing best practices in implementing WGS/WES into health care, stakeholders from relevant fields in research and the clinic should set up **structures for sharing experiences and establish testing guidelines at local, national and international levels.**



# Whole-genome sequencing in health care

## Recommendations of the European Society of Human Genetics

Van El et al. European Journal of Human Genetics (2013) 21, 580–584

2. **When in the clinical setting** either targeted sequencing or analysis of genome data is **possible**, it is **preferable to use a targeted approach** first in order to avoid unsolicited findings or findings that cannot be interpreted.

**Filtering** should limit the analysis to specific (sets of) genes.

Known genetic variants with limited or no clinical utility should be filtered out (if possible neither analyzed nor reported).

# Whole-genome sequencing in health care

## Recommendations of the European Society of Human Genetics

Van El et al. European Journal of Human Genetics (2013) 21, 580–584

- (3) The use of genome-wide arrays or **WGA requires a justification** in terms of necessity (the need to solve a clinical problem) and proportionality (the balance of benefits and drawbacks for the patient).
- (4) Whenever the use of these techniques is considered, a protocol has to be in place to give **guidance on the reporting of unsolicited findings**. If the detection of an unsolicited genetic variant is indicative of serious health problems (person tested or close relatives) that allow for treatment or prevention, a health-care professional should report such genetic variants.

# Whole-genome sequencing in health care

## Recommendations of the European Society of Human Genetics

Van El et al. European Journal of Human Genetics (2013) 21, 580–584

- (5) **Guidelines for informed consent regarding diagnostic testing** need to be developed. Patients' claims to a right not to know do not automatically over-ride professional responsibilities when the patient's own health or that of his or her close relatives are at stake. Patient groups could provide important input into how this should be handled.



# Whole-genome sequencing in health care

## Recommendations of the European Society of Human Genetics

Van El et al. European Journal of Human Genetics (2013) 21, 580–584

(6) As testing for health care and for biobank research can be intertwined activities, clinicians should be aware of the importance of safeguarding the patient's position and explain the potential crossover with research. **Relevant normative frameworks including consent procedures for diagnosis, research, disclosure and storage need to be reconsidered, and if necessary adapted to the challenges of the new situation.**



# Whole-genome sequencing in health care

## Recommendations of the European Society of Human Genetics

Van El et al. European Journal of Human Genetics (2013) 21, 580–584

- (7) In case of **testing minors**, guidelines need to be established as to what unsolicited information should be disclosed in order to **balance the autonomy and interests of the child and the parental rights** and needs (not) to receive information that may be in the interest of their (future) family.
- (8) In the case where **new scientific evidence of clinical relevance** to patients arises from the initial investigation after a diagnostic question was dealt with, the **possibility of recontacting participants** should be considered. A guideline should be established.

# Whole-genome sequencing in health care

## Recommendations of the European Society of Human Genetics

Van El et al. European Journal of Human Genetics (2013) 21, 580–584

- (9) To facilitate the interpretation of genome data, international **collaboration is needed to build sustainable databases** on genotypic and phenotypic information of variants and patients.
- (10) A sustained effort at **genetic education of health-care professionals** is required at various levels: in primary care to inform and refer people appropriately, and in specialized care to counsel or refer patients, and to discuss and interpret genetic test results adequately.



# Whole-genome sequencing in health care

## Recommendations of the European Society of Human Genetics

Van El et al. European Journal of Human Genetics (2013) 21, 580–584

(11) Genetic experts should engage in discussing new developments in genetics, and explain the pros and cons of genetic testing and screening in clinical and commercial settings to **inform the public and raise public awareness.**

Enhancing genetic literacy in patients and the lay public will help to involve wider society in this debate.

