

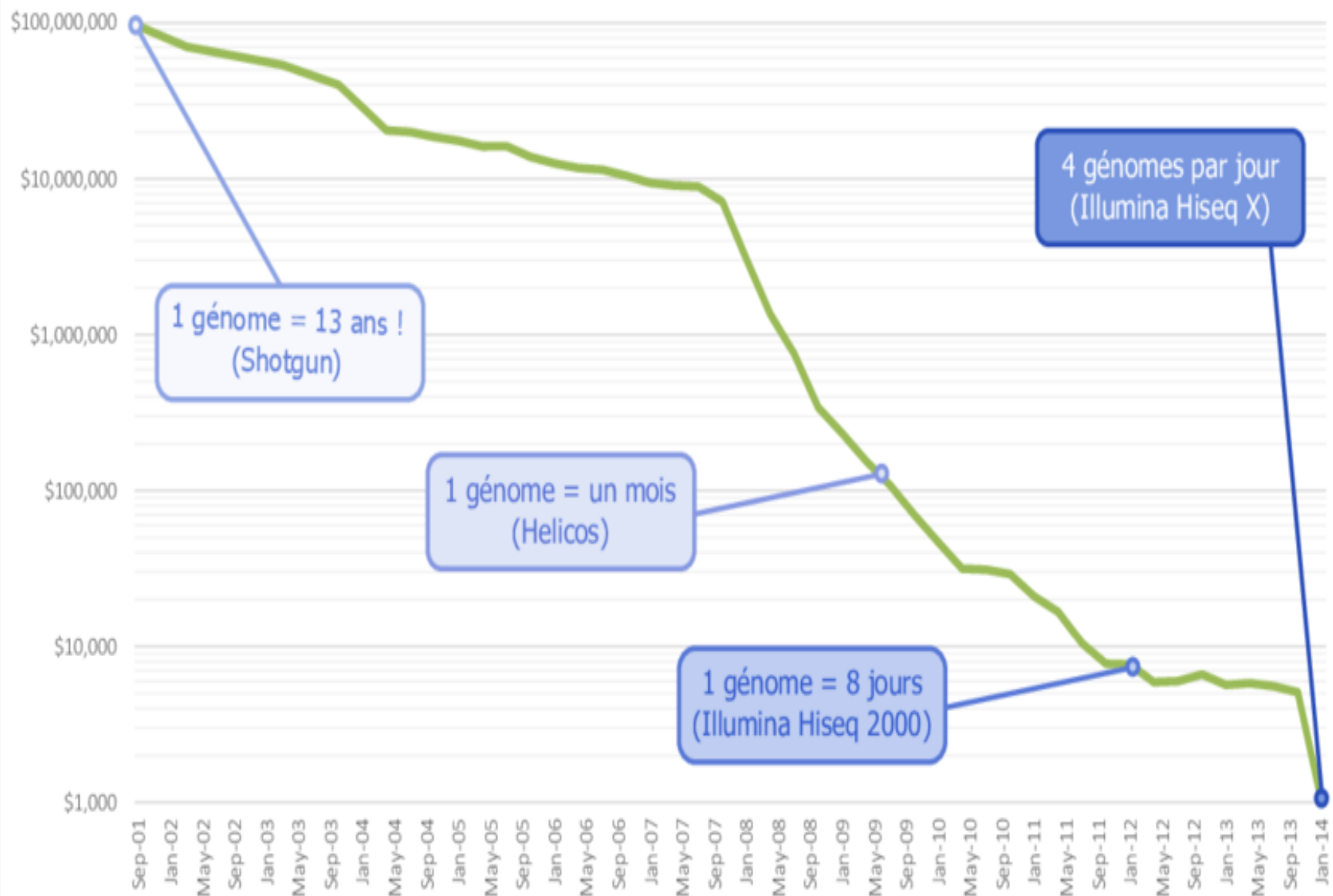
# Ethique de la Génomique

*Les conséquences du STHD et à faible coût*

Pr Julien Thévenon - Pr Pierre-Simon Jouk



# Coût par génome humain séquencé ( $3.2 \cdot 10^9$ caractères)

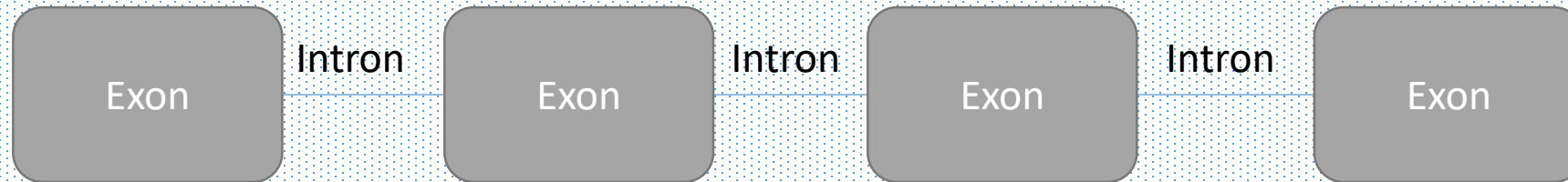


# AAP PFMG 2025

## AURAGEN

**AU**vergne **Rhône-Alpes** **Génomique**  
PLATEFORME DE SEQUENÇAGE  
TRES HAUT DEBIT A VISEE SANITAIRE

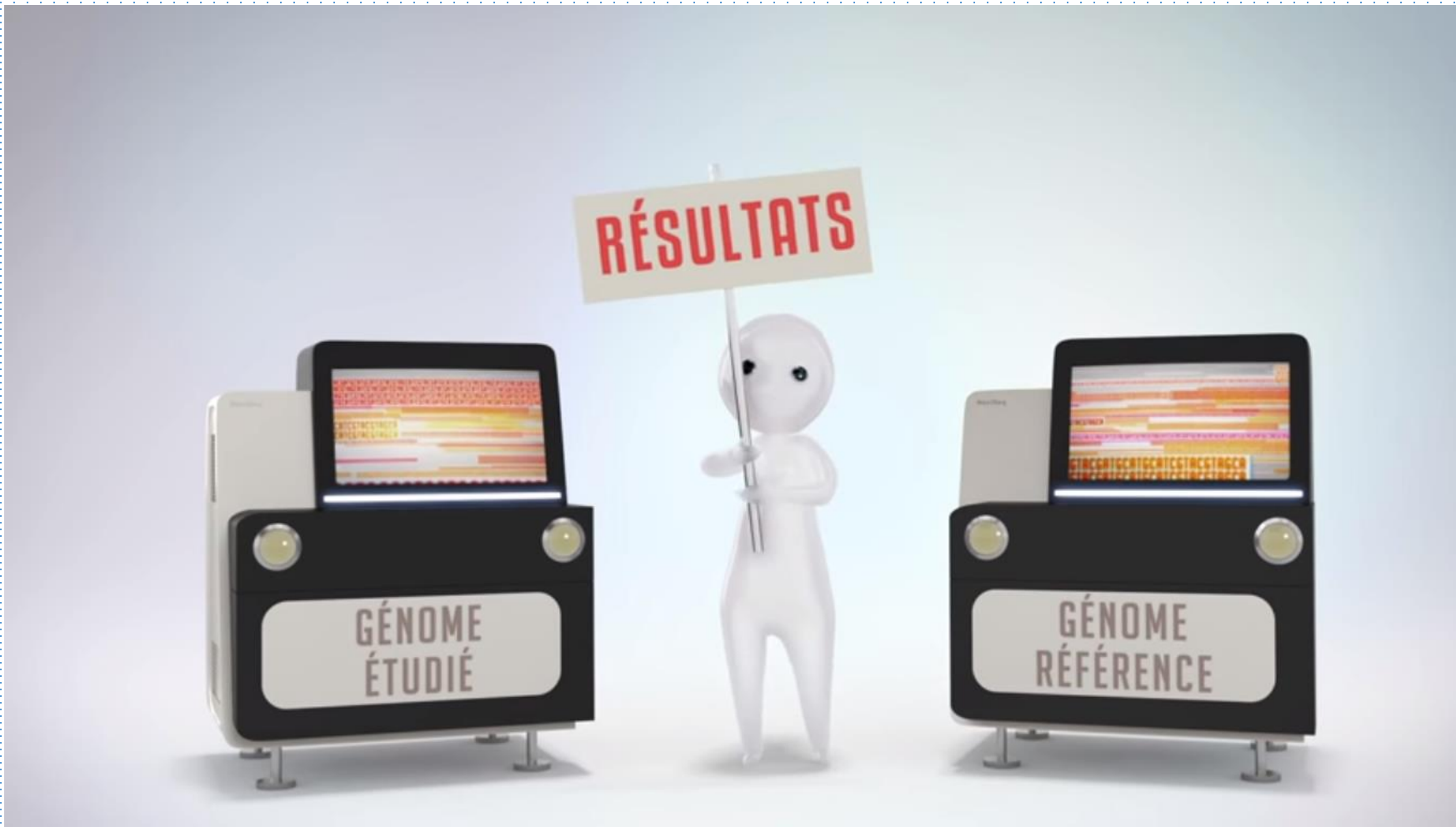
# Glossaire et ordres de grandeur



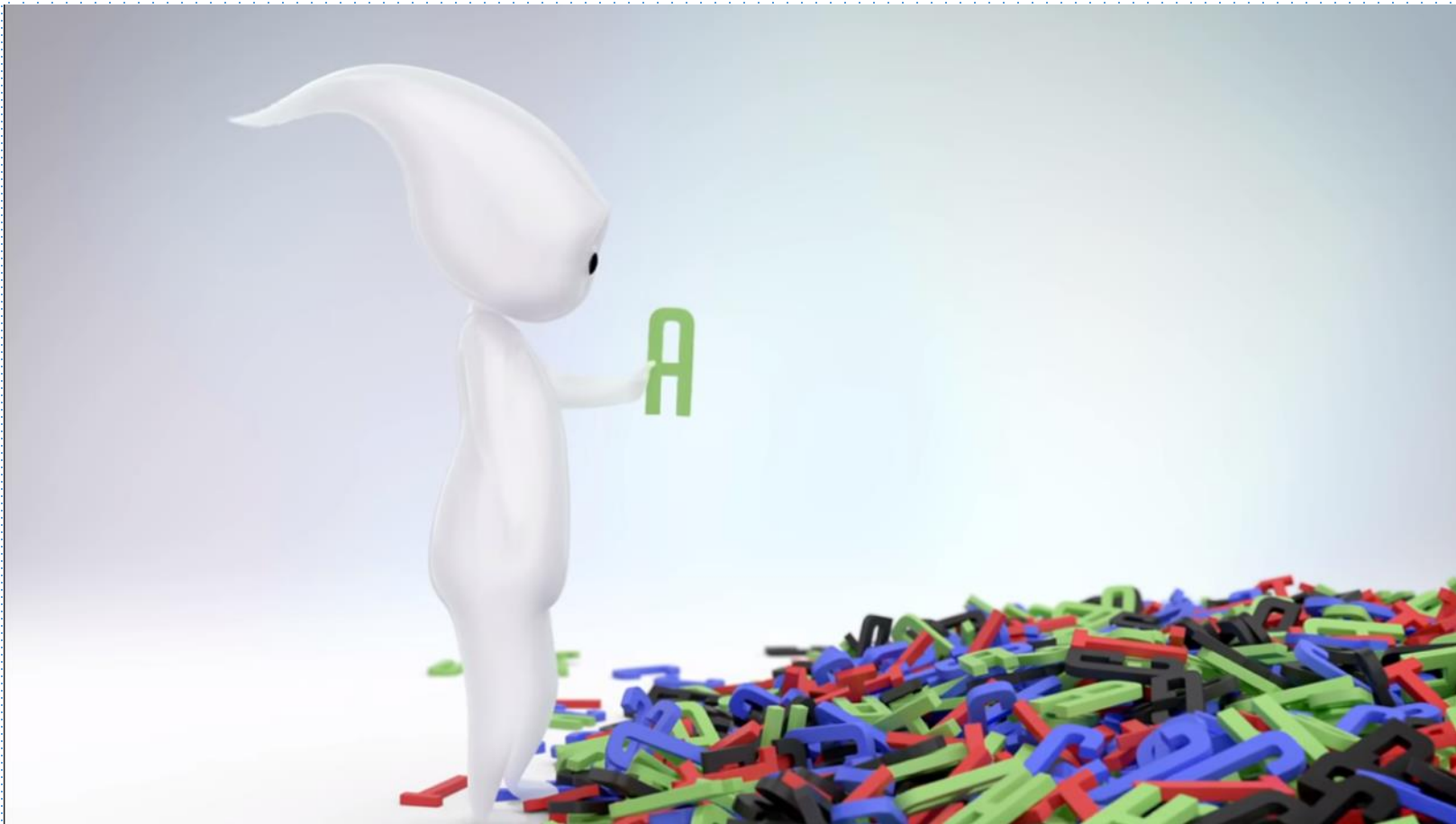
- Génome Humain:

≈ 20 000 paires de gènes (les mots)

≈  $3 \cdot 10^9$  paires de Nucléotides (les lettres)

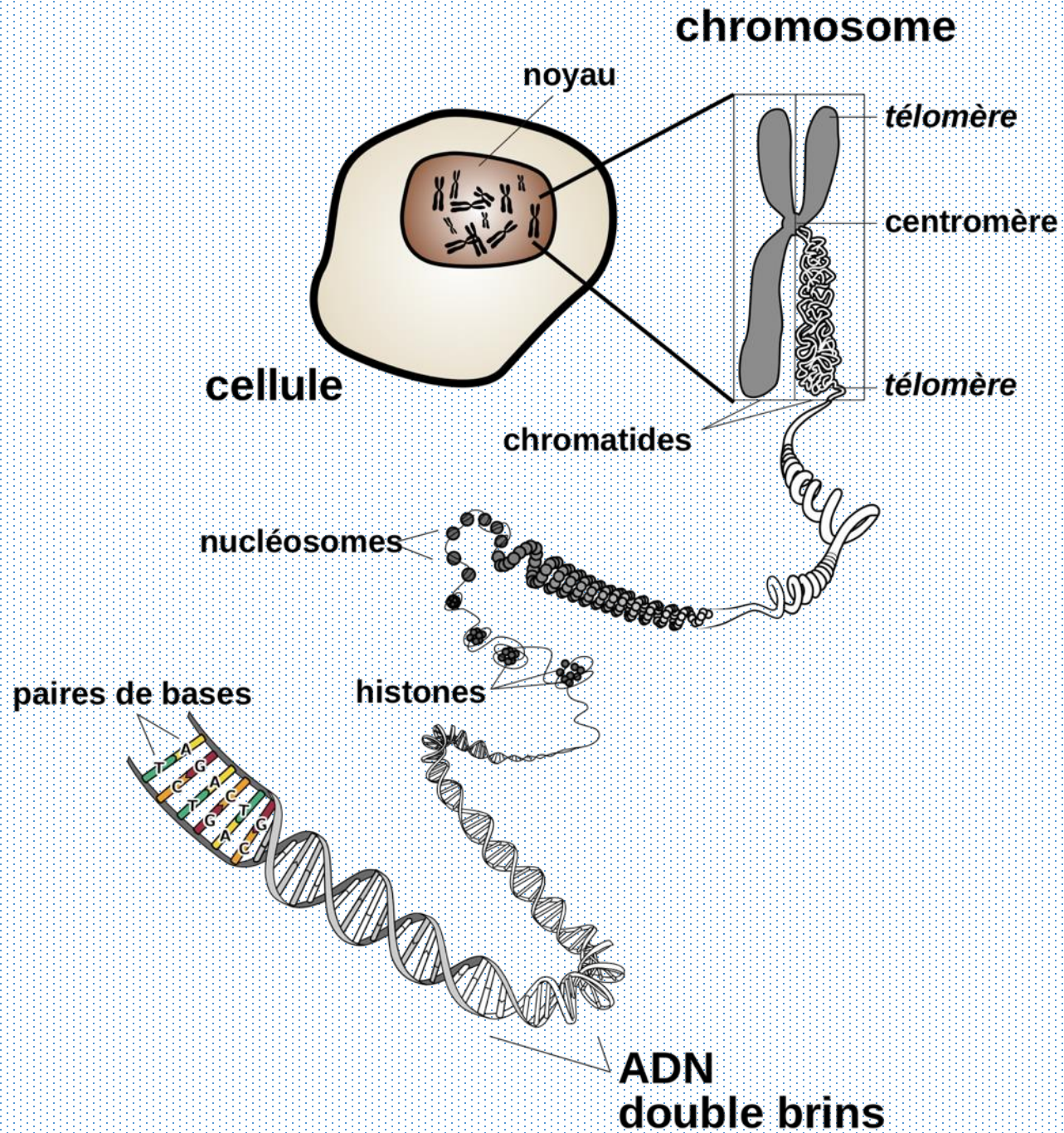


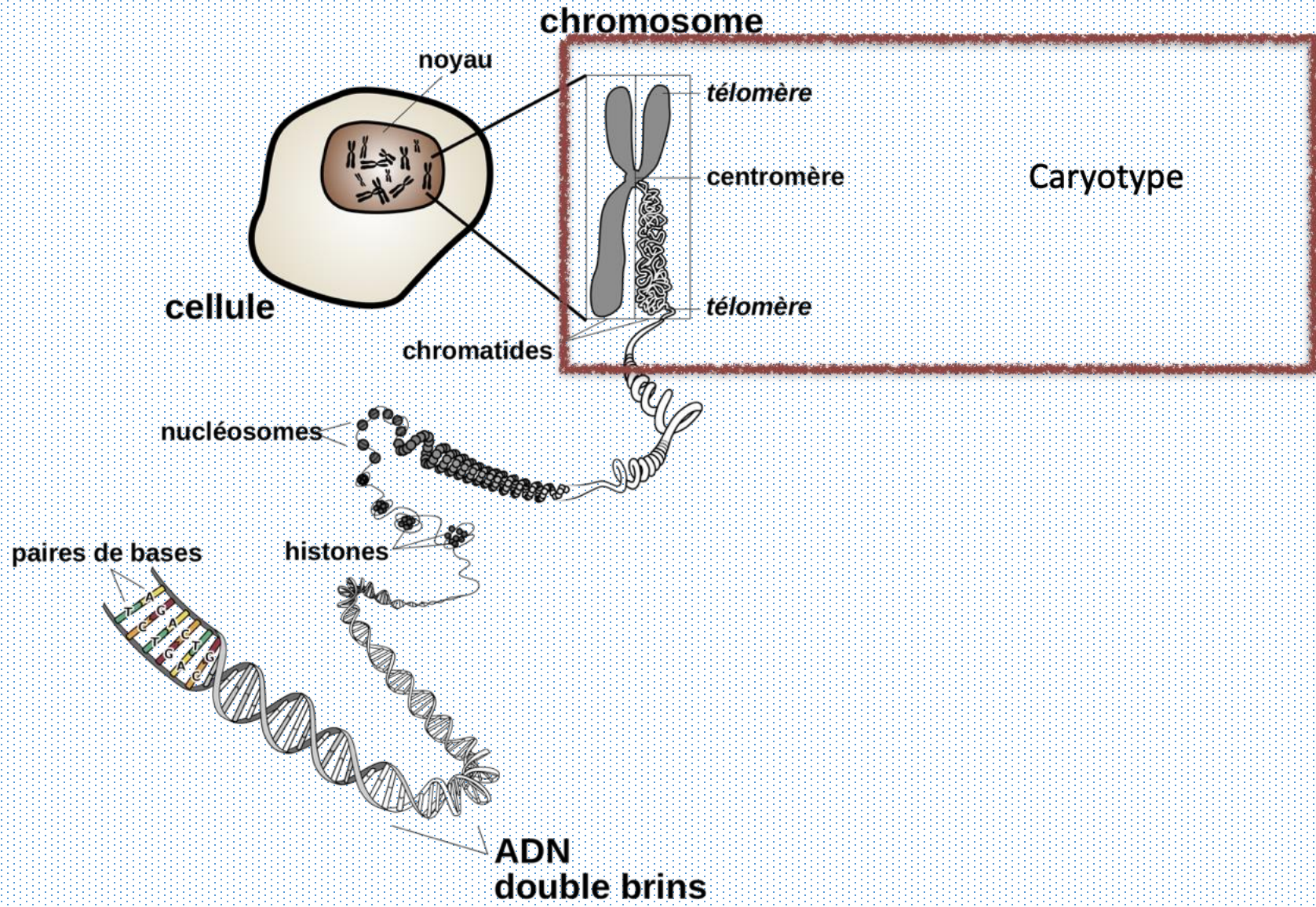
1 Variation génétique / 1000 lettres



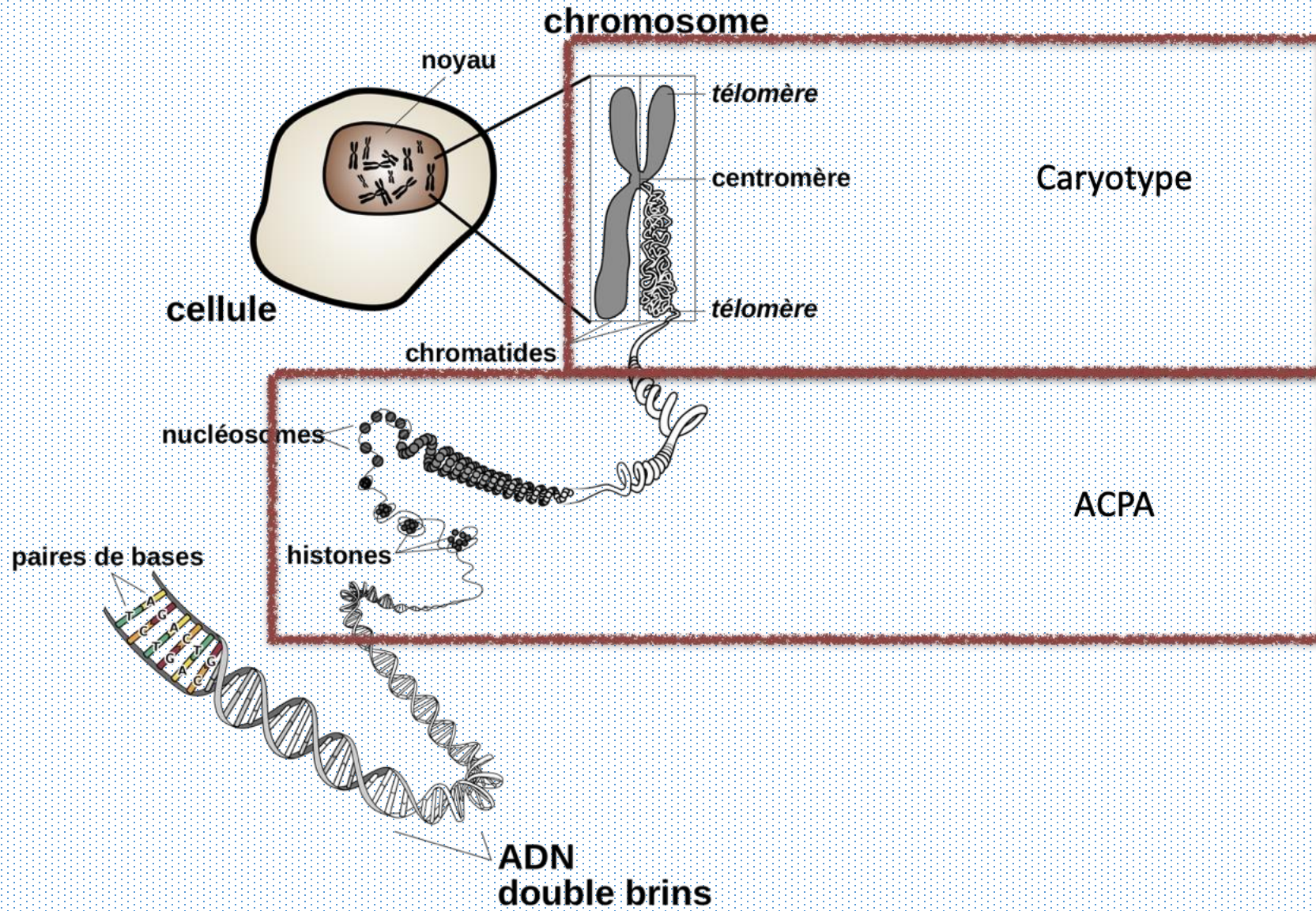
$3 \times 10^6$  Variants pour chaque génome étudié

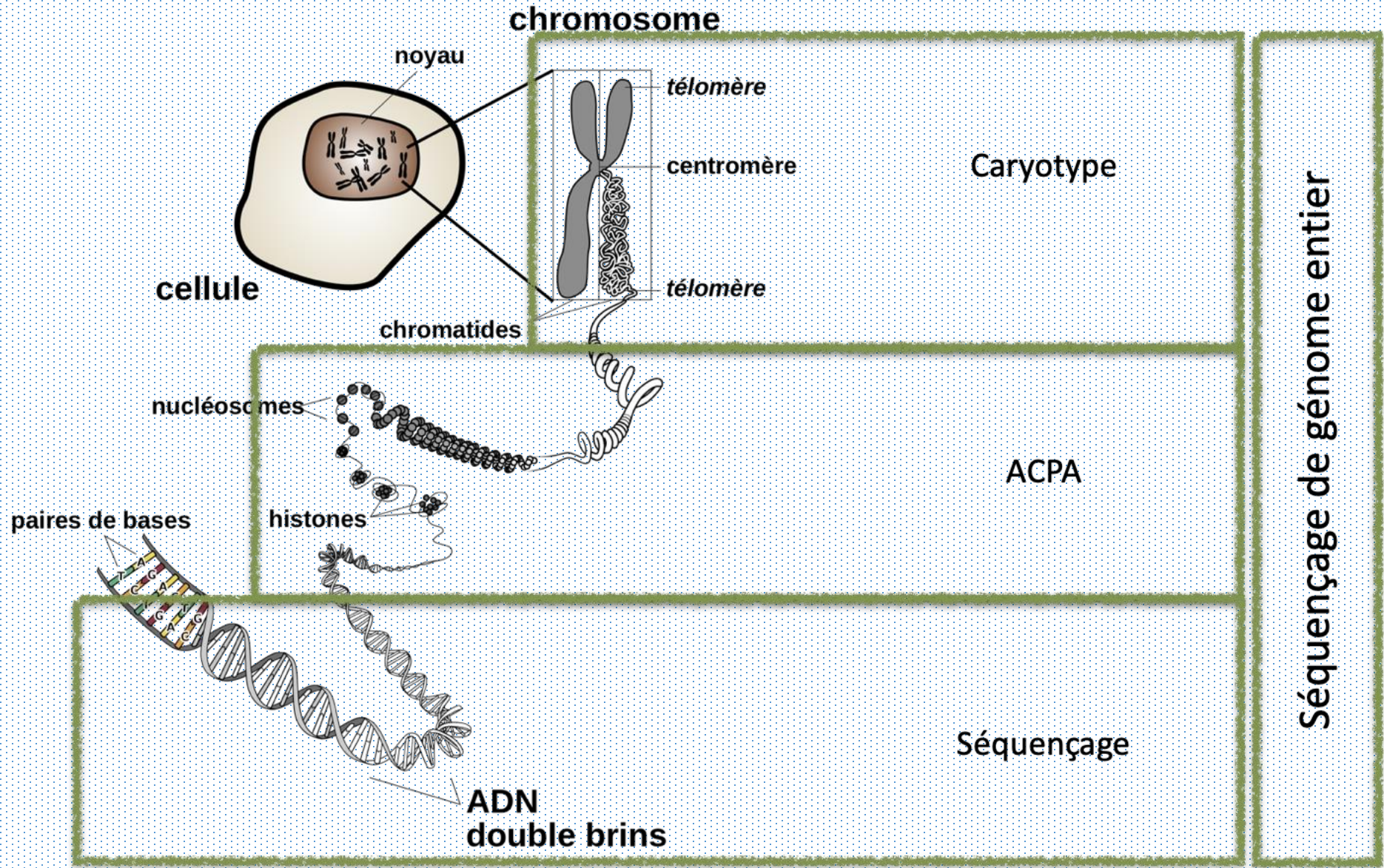
*Naissance d'une discipline : la génomique*











## Groupement de Coopération Sanitaire

4 CHU et les 3 CLCC

## Plateforme multi-sites avec 26 personnes mobilisées

chef de projet, techniciens, ingénieurs, médicaux, etc...

## LBMMS

Wet lab = 3 Novaseq 6000 (le 4<sup>ème</sup> arrive bientôt)

Dry lab = Circuits individualisés par filière MR, OG et KC

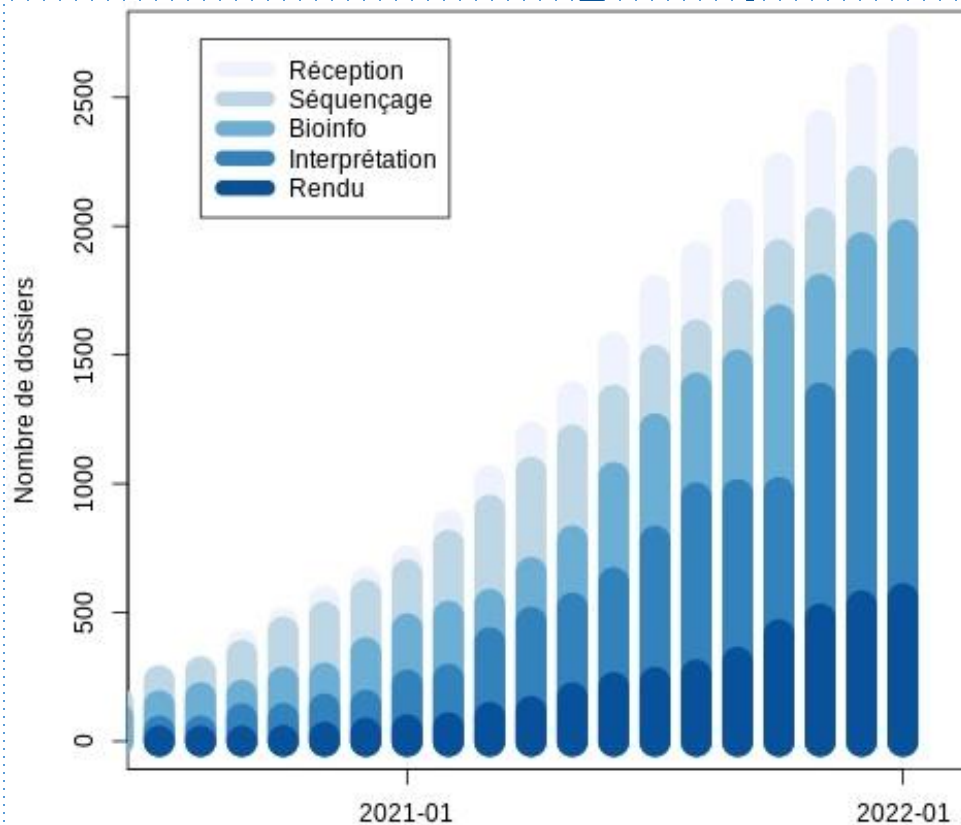
Engagé dans la démarche d'accréditation Norme 15-189: responsables de processus, ingénieure Qualité, revues de processus en cours, revue de direction programmée le 10 février



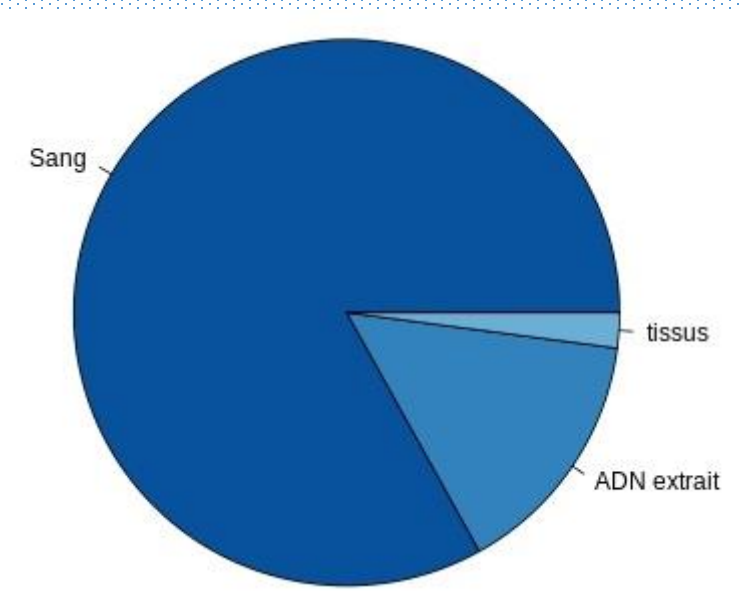
# Présentation globale des parcours

|                | Pré-analytique | Analytique | Interprétation | Rendus | Nombre de dossiers traités |
|----------------|----------------|------------|----------------|--------|----------------------------|
| Cancer         | 8              | 16         | 5              | 384    | 413                        |
| Oncogénétique  | 13             | 8          | 18             | 25     | 64                         |
| Maladies rares | 403            | 758        | 913            | 598    | 2672                       |
| Total          | 424            | 782        | 936            | 1007   | 3149                       |

## Montée en charge MR/OG



Prise en charge de différents types de prélèvements MR/OG



# Activités des prescriptions Territoire AURAGEN

**1 020**

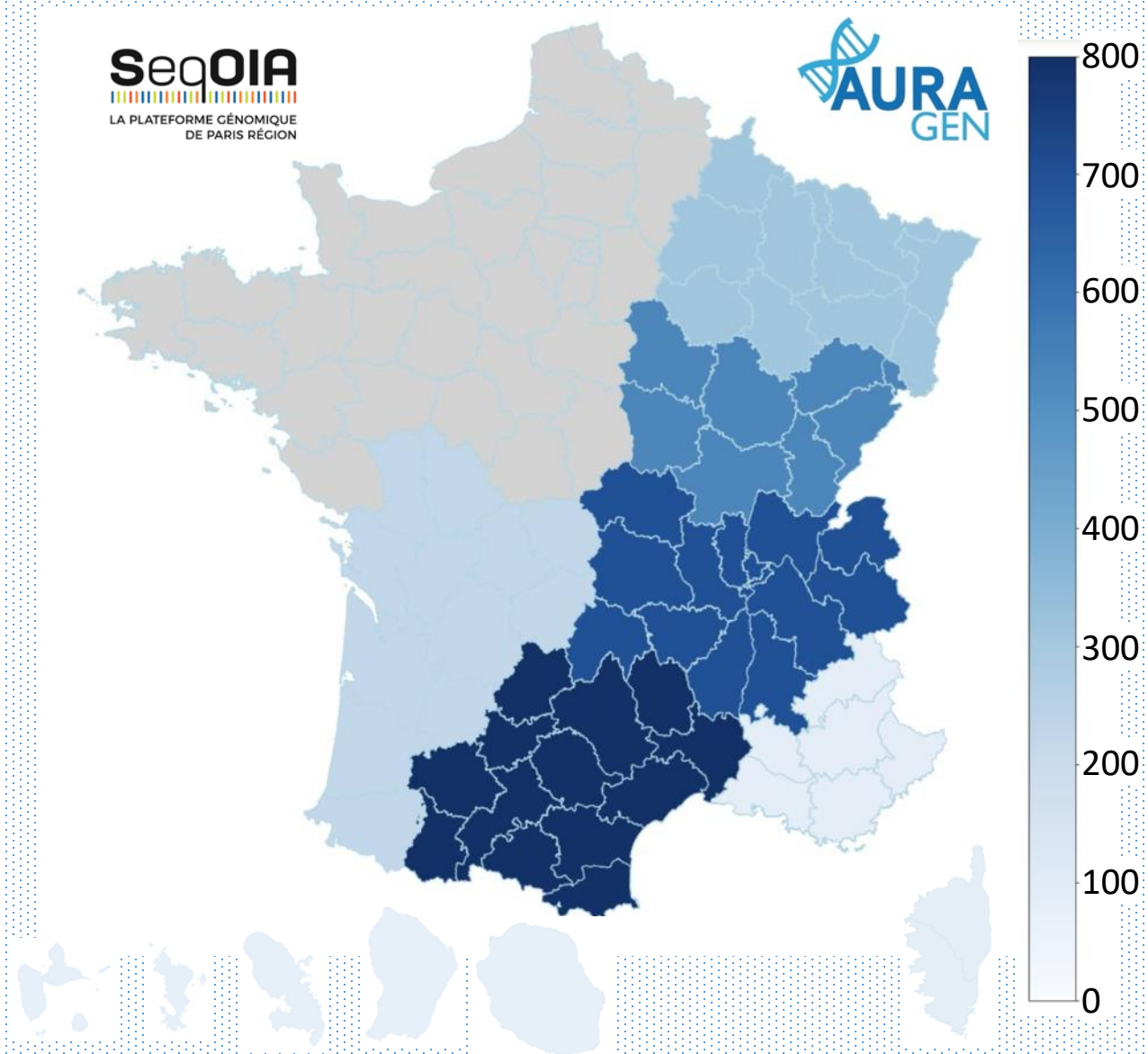
Prescripteurs  
dans HyGen

**895**

Prescripteurs MR/OG  
dans HyGen

**112**

RCP d'amont



# Activités des prescriptions Territoire AURAGEN

**2 736**

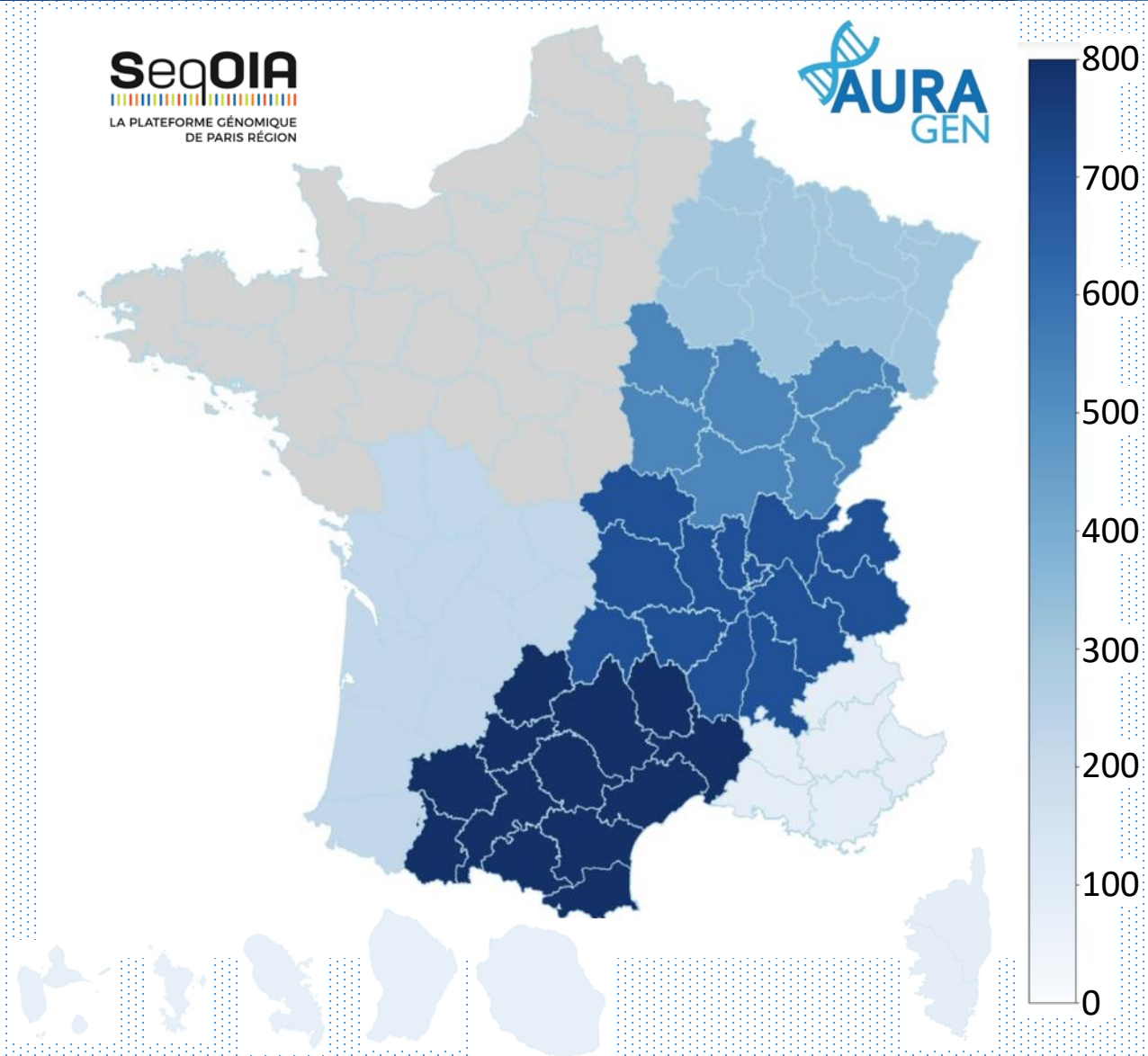
Prescriptions  
MR/OG

**75 %**

Prescriptions  
extra-GCS

**73**

Prescriptions  
ultra-marines  
MR/OG



# Activités des prescriptions Territoire AURAGEN

**2 736**

Prescriptions  
MR/OG

**75 %**

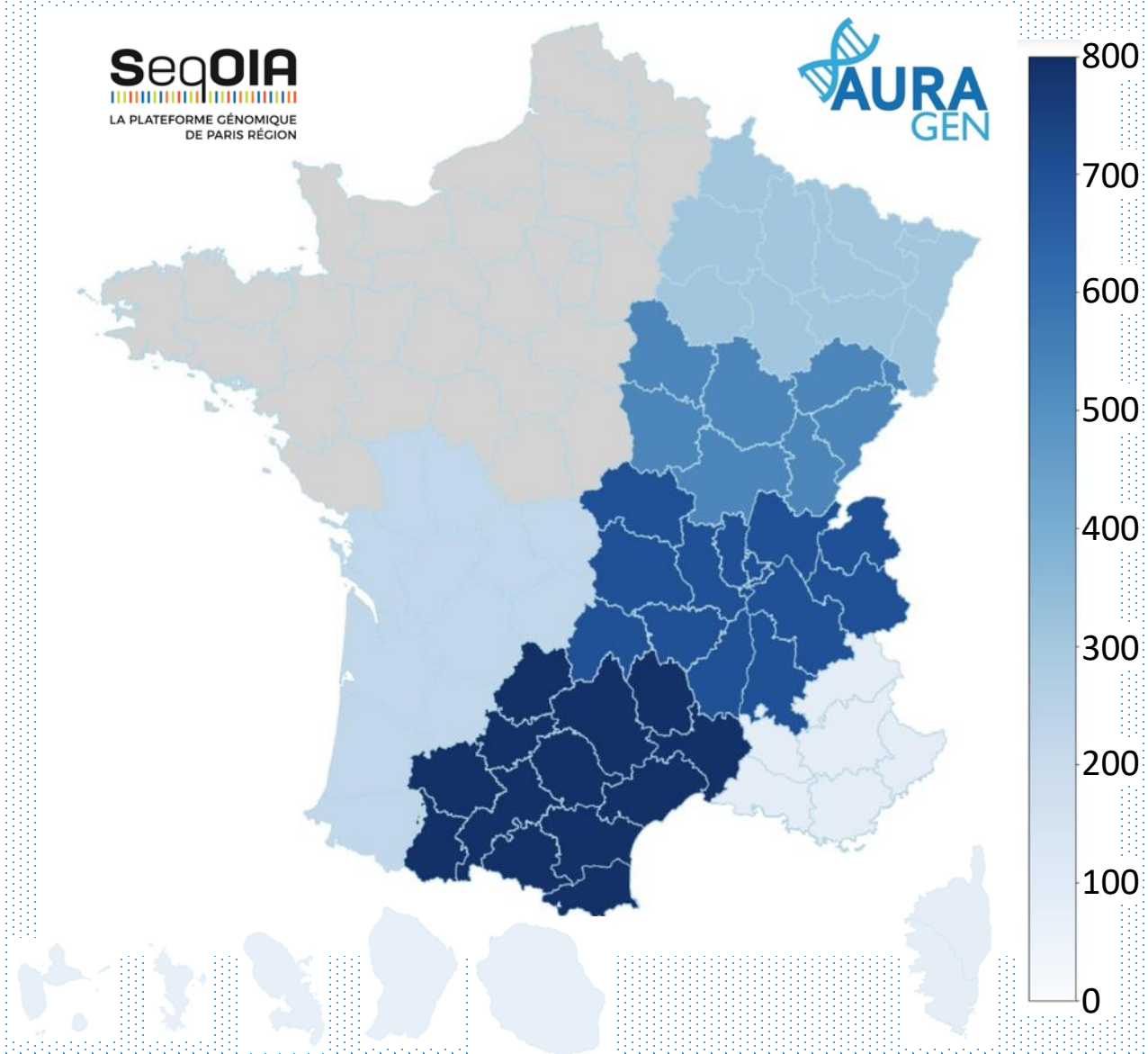
Prescriptions  
extra-GCS

**73**

Prescriptions  
ultra-marines  
MR/OG

15% des prescriptions par 3 personnes:

Merci Marjolaine Willems, Laurence Faivre, Isabelle Meunier !



# Interprétations et rendus de résultats

46

Biologistes  
coordonnateurs  
de préindication

100

Interprétateurs  
AURAGEN

13

Etablissements  
conventionnés

## Biologistes coordonnateurs AURAGEN

Animateurs d'un groupe de biologistes pour chaque pré-indication et lien avec la filière

## Nombre de biologistes habilités MR

50 biologistes + 16 "praticiens en formation" (16 hors GCS)  
34 habilitations en cours (31 biologistes agréés et 3 PEF)

## Conventionnement avec d'autres CHU

7 conventions signées, 6 en cours

## Formations

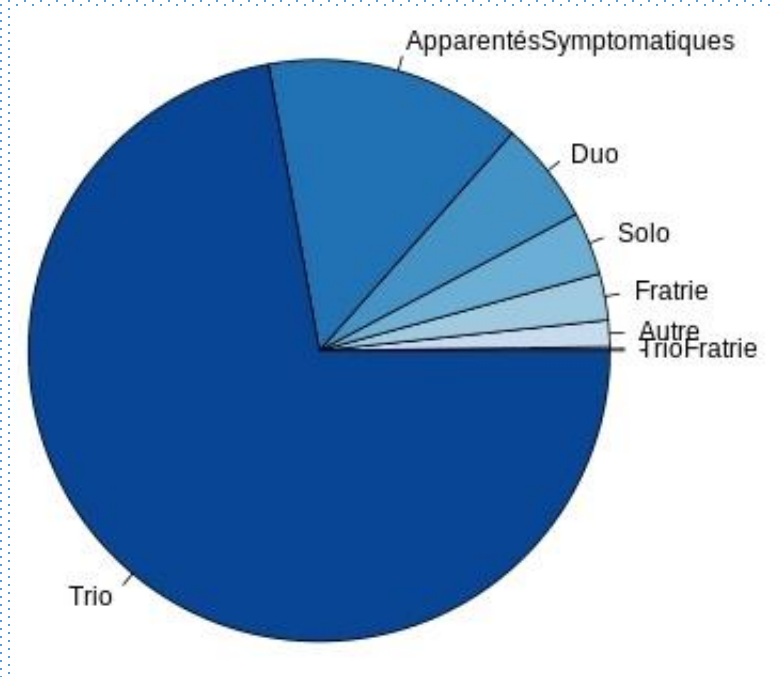
**Initiale** : ½ journée + mise en situation/compagnonnage sur les premiers dossiers

**Supports** de formation / prise en main / FAQ en ligne

**Accompagnement** : bioinformatique présente aux RICB, réunions bimensuelles avec les biologistes, dialogue régulier avec les coordonnateurs

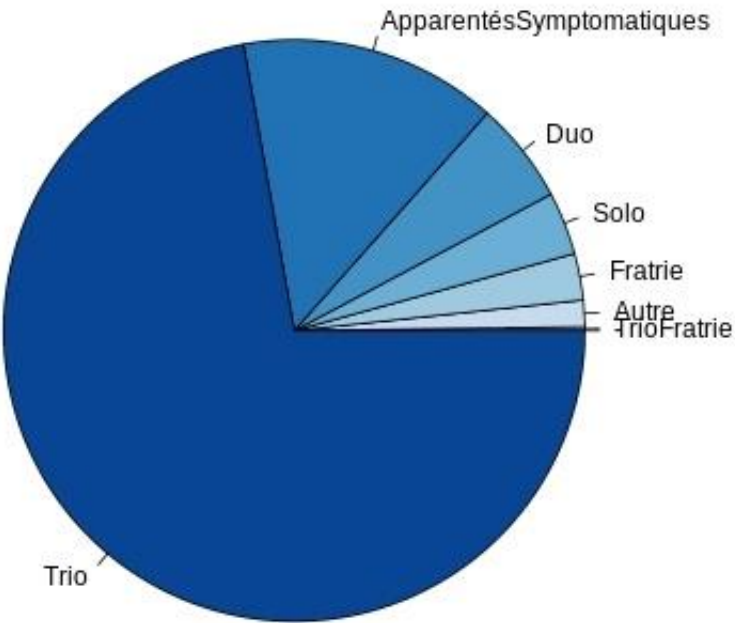


Pipelines adaptés aux structures familiales



Pipelines adaptés aux structures familiales

Rapport de synthèse automatisé interactif



MR-2101612 Retour auradmin

**MR-2101612** IMR0021  
Version 5.0 RTA Malformations cérébrales

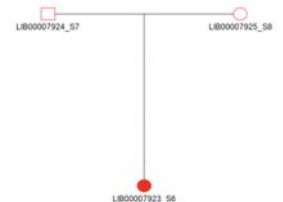
### Informations cliniques

**Conclusion de la RCP d'amont**  
FAVORABLE

**Hypothèse diagnostique**  
Non renseigné

**Symptômes renseignés**  
0012758: Neurodevelopmental delay  
0001339: Lissencéphalie  
0200134: Encéphalopathie épileptique  
0002069: Crises convulsives généralisées tonico-cloniques  
0001302: Pachygyrie  
0000486: Strabisme

**Centre prescripteur**  
CHU Dijon



### Variations retenues

Vous avez sélectionné les 1 variations suivantes :

#### Variations ponctuelles et petites insertions délétions

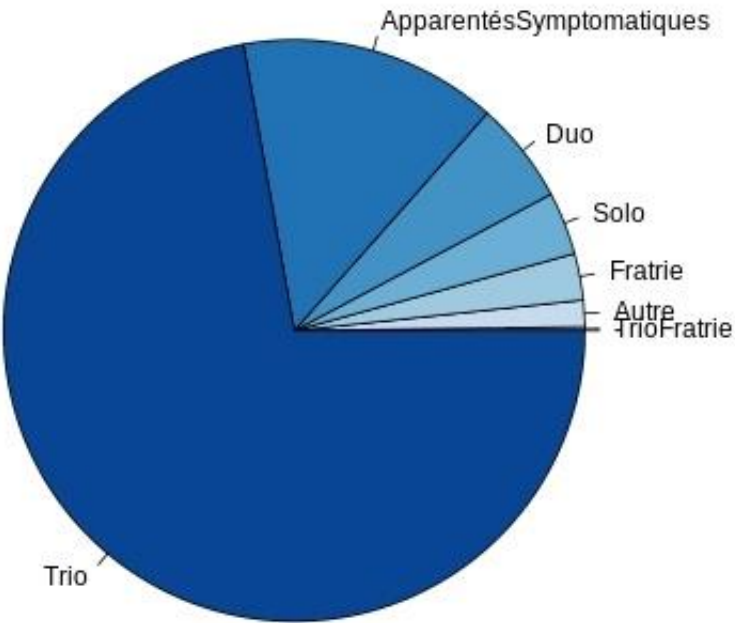
| Inter. | Gène<br>Panels                      | Allèle & VAF<br>Ségrégation<br>familiale | HGVSc<br>HGVS<br>Changement protéique                | Fréquence<br>GnomAD v3<br>Fréquence<br>cohorte | Scores de prédiction                             | ClinVar<br>OMIM                     |
|--------|-------------------------------------|--|--|--|--|-------------------------------------|
| P      | PAFAH1B1<br><a href="#">hpo:232</a> | 0.58                                     | chr17:g.2667136C>T<br>c.337C>T e.5/11<br>p.Arg113Ter | —  | CADD 35.00<br>GERP++ 2.8<br>PPH2 —<br>SpliceAI — | <b>Pathogène</b><br>2 maladies OMIM |

### Conclusion du dossier

Pipelines adaptés aux structures familiales

Rapport de synthèse automatisé interactif

Interface de tri de variants  
CuteVariant & SeqOne



MR-2101612 Version 5.0 RTA IMR0021 Malformations cérébrales

### Informations cliniques

**Conclusion de la RCP d'amont**  
FAVORABLE

**Hypothèse diagnostique**  
Non renseigné

**Symptômes renseignés**  
0012758: Neurodevelopmental delay  
0001339: Lissencéphalie  
0200134: Encéphalopathie épileptique  
0002069: Crises convulsives généralisées tonico-cloniques  
0001302: Pachygyrie  
0000486: Strabisme

**Centre prescripteur**  
CHU Dijon

### Variations retenues

Vous avez sélectionné les 1 variations suivantes :

#### Variations ponctuelles et petites insertions délétions

| Inter. | Gène Panels                         | Allèle & VAF Ségrégation familiale | HGVSc<br>HGVS<br>Changeement protéique               | Fréquence GnomAD v3<br>Fréquence cohorte | Scores de prédiction                             | ClinVar OMIM                 |
|--------|-------------------------------------|------------------------------------|--|--|--|------------------------------|
| P      | PAFAH1B1<br><a href="#">hpo:232</a> | 0.58                               | chr17:g.2667136C>T<br>c.337C>T e.5/11<br>p.Arg113Ter | —  | CADD 35.00<br>GERP++ 2.8<br>PPH2 —<br>SpliceAI — | Pathogène<br>2 maladies OMIM |

### Conclusion du dossier

AURA projects • Démco\_Auragen • Analysis • GermlineFamily - medium - 15-401\_523\_Patient • Variant Viewer

GermlineFamily - medium - Interpretation - in progress  
by latest pipeline from January 28, 2022, 13:01

Results • Variants • Evaluations • Files

Evaluations Edit report

Columns Select profile

Filters Select profile

| IF | ACMG | VKB | Gene     | Transcript      | NA Mutation    | AA Mutation     | Impact   | Effect                  |
|----|------|-----|----------|-----------------|----------------|-----------------|----------|-------------------------|
| 2  | ✓    | ✓   | GLB2     | ENST00000382844 | c.101T>C       | p.M34T          | Moderate | missense variant        |
| 20 | ✓    | ✓   | SERPINA1 | ENST00000355814 | c.863A>T       | p.E28IV         | Moderate | missense variant        |
| 16 | ✓    | ✓   | SLC6C2   | ENST00000367714 | c.2303C>A      | p.S768Ter       | High     | stop gained             |
| 17 | ✓    | ✓   | ASXL3    | ENST00000269197 | c.3889C>G      | p.P1297A        | Moderate | missense variant        |
| 17 | ✓    | ✓   | ERBB4    | ENST00000260943 | c.859G>A       | p.A287T         | Moderate | missense variant        |
| 17 | ✓    | ✓   | SEC13    | ENST00000337354 | c.218_219dup   | p.G74Tfs1w37    | High     | frameshift variant      |
| 17 | ✓    | ✓   | KCNH2    | ENST00000262186 | c.1771G>A      | p.D591N         | Moderate | missense variant        |
| 8  | ✓    | ✓   | CACHO1   | ENST00000290039 | c.46-10>T      |                 | High     | splice acceptor variant |
| 8  | ✓    | ✓   | ZSCAN4   | ENST00000683825 | n.259+2T>C     |                 | High     | splice donor variant    |
| 22 | ✓    | ✓   | SPAST    | ENST00000315285 | c.640G>A       | p.D214N         | Moderate | missense variant        |
| 8  | ✓    | ✓   | NIPFB    | ENST00000583271 | c.1661A>G      |                 | High     | splice acceptor variant |
| 13 | ✓    | ✓   | PHF3     | ENST00000509330 | c.2203_2210del | p.C735Rfs1Ter16 | High     | frameshift variant      |
| 8  | ✓    | ✓   | IQCATL   | ENST00000611102 | c.74T>C        | p.L23P          | Moderate | missense variant        |
| 13 | ✓    | ✓   | FBF1     | ENST00000319129 | c.2705C>T      | p.A90V          | Moderate | missense variant        |
| 13 | ✓    | ✓   | MESP2    | ENST00000303391 | c.1162C>A      | p.P388T         | Moderate | missense variant        |
| 8  | ✓    | ✓   | ORF1     | ENST00000304646 | c.2840A>A      | p.C95Y          | Moderate | missense variant        |



# Comparaison (précoce) à Genomics England

ORIGINAL ARTICLE

## 100,000 Genomes Pilot on Rare-Disease Diagnosis in Health Care — Preliminary Report

The 100,000 Genomes Project Pilot Investigators

Recrutement 2014-2016 - Rendu de résultats 2016-2019



37% de compte rendus avec variation d'intérêt émis (188/517)

84% des résultats dans le rapport de synthèse (154/188)

16% des résultats identifiés dans une interface de tri (34/188)

35% de compte rendus avec variation d'intérêt émis (756/2183)

74% des résultats dans un rapport automatique (394/535)

26% des résultats identifiés dans une interface de tri (141/535)

# Comparaison (précoce) à Genomics England

ORIGINAL ARTICLE

## 100,000 Genomes Pilot on Rare-Disease Diagnosis in Health Care — Preliminary Report

The 100,000 Genomes Project Pilot Investigators

Recrutement 2014-2016 - Rendu de résultats 2016-2019



37% de compte rendus avec variation d'intérêt émis (188/517)

84% des résultats dans le rapport de synthèse (154/188)

16% des résultats identifiés dans une interface de tri (34/188)



35% de compte rendus avec variation d'intérêt émis (756/2183)

74% des résultats dans un rapport automatique (394/535)

26% des résultats identifiés dans une interface de tri (141/535)

Moyenne d'un trio : 33 variations - 22 SNV/indels (3 introniques profonds), 7 CNV et 4 points de cassure

|  | Tous         | Solos         | Duos          | Trios       | Autres     |
|--|--------------|---------------|---------------|-------------|------------|
| <b>Nombre de dossiers</b>                    |              |               |               |             |            |
| AURAGEN                                      | 1283         | 45            | 80            | 912         | 246        |
| Genomics England                             | 2183         | 881           | 343           | 797         | 162        |
| <b>Sélections automatiques (Median, IQR)</b> |              |               |               |             |            |
| AURAGEN                                      | 35 (27-48)   | 43 (35-55)    | 48 (40-66)    | 33 (26-40)  | 50 (33-58) |
| Genomics England                             | 221 (49-288) | 292 (258-327) | 149 (117-213) | 29 (17-136) | 22 (9-71)  |

# Comparaison (précoce) à Genomics England

ORIGINAL ARTICLE

100,000 Genomes Pilot on Rare-Disease Diagnosis in Health Care — Preliminary Report

The 100,000 Genomes Project Pilot Investigators

Recrutement 2014-2016 - Rendu de résultats 2016-2019



37% de compte rendus avec variation d'intérêt émis (188/517)

84% des résultats dans le rapport de synthèse (154/188)

16% des résultats identifiés dans une interface de tri (34/188)



35% de compte rendus avec variation d'intérêt émis (756/2183)

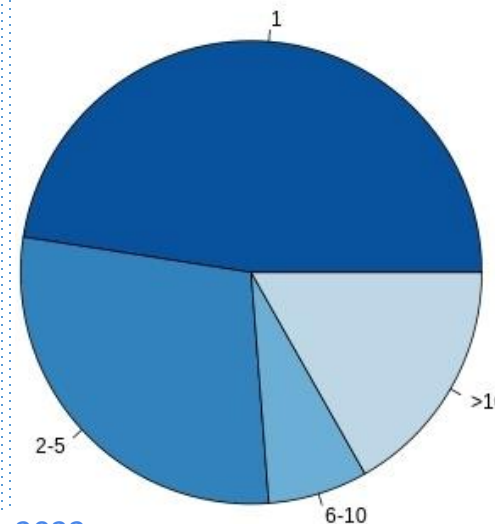
74% des résultats dans un rapport automatique (394/535)

26% des résultats identifiés dans une interface de tri (141/535)

Moyenne d'un trio : 33 variations - 22 SNV/indels (3 introniques profonds), 7 CNV et 4 points de cassure

|  | Tous         | Solos         | Duos          | Trios       | Autres     |
|--|--------------|---------------|---------------|-------------|------------|
| <b>Nombre de dossiers</b>                    |              |               |               |             |            |
| AURAGEN                                      | 1283         | 45            | 80            | 912         | 246        |
| Genomics England                             | 2183         | 881           | 343           | 797         | 162        |
| <b>Sélections automatiques (Median, IQR)</b> |              |               |               |             |            |
| AURAGEN                                      | 35 (27-48)   | 43 (35-55)    | 48 (40-66)    | 33 (26-40)  | 50 (33-58) |
| Genomics England                             | 221 (49-288) | 292 (258-327) | 149 (117-213) | 29 (17-136) | 22 (9-71)  |

"77% of the top-ranked candidate variants, and in 88% of the top five candidates. GeL"



143/188 diagnostics de SNV/indels

# Quelle(s) informations médicales dans un séquençage de génome ?

Yang et al., 2013 NEJM

- Le séquençage du génome pour le diagnostic d'une pathologie ?

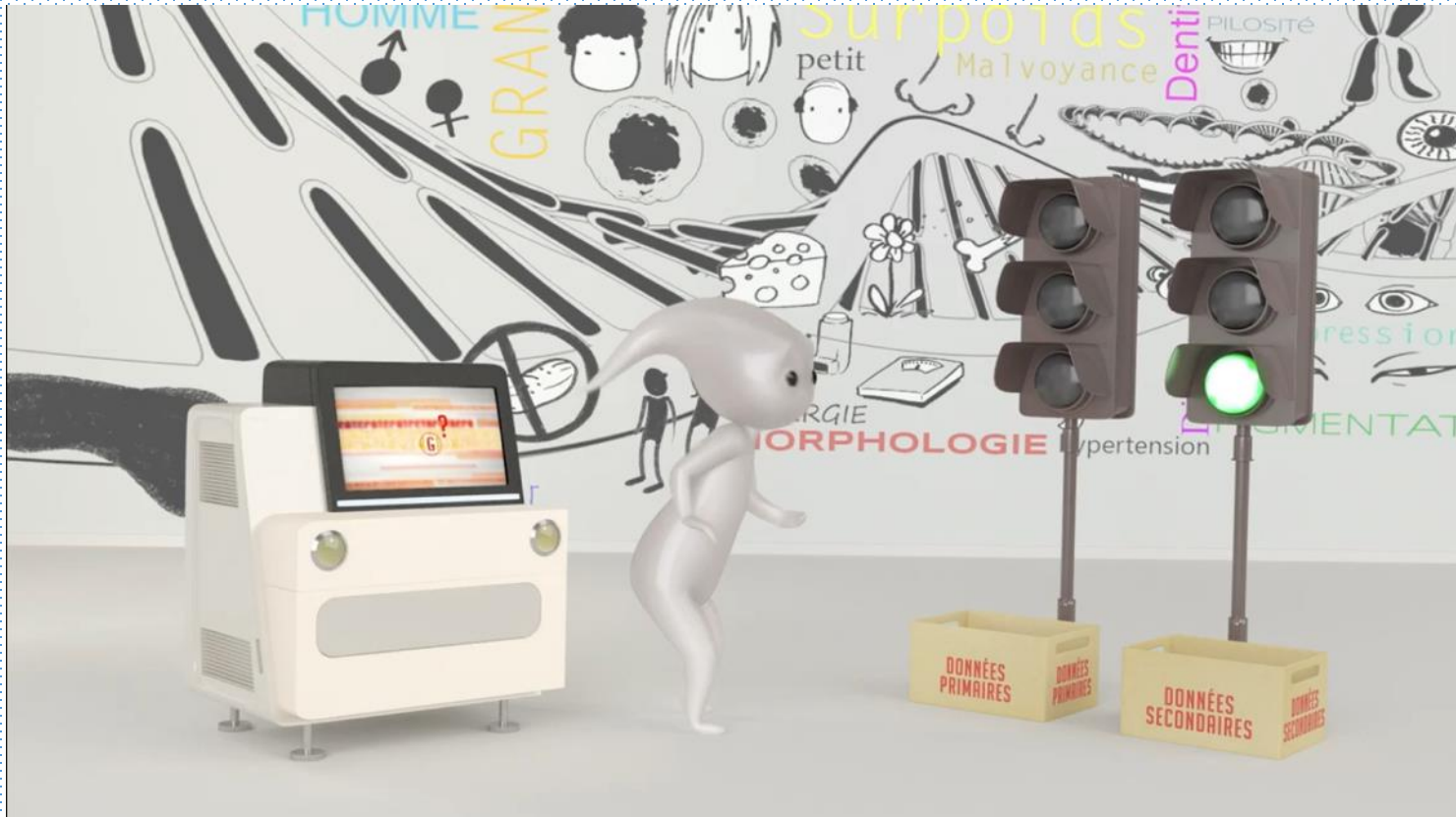
Ou

- Le séquençage du génome pour en extraire toute l'information médicale contenue ?

**Table 2. Variant Categories in Clinical Reports of Whole-Exome Sequencing.\***

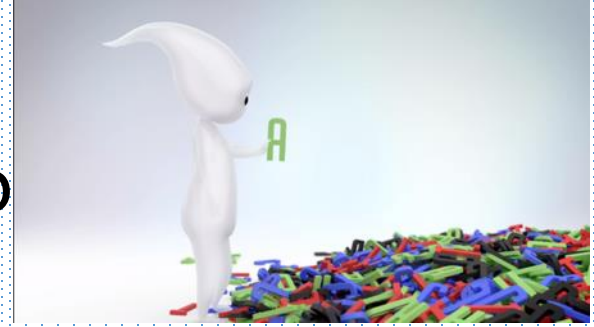
| Category   | No. of Variants† |
|--|------------------|
| <b>Focused report</b>  |                  |
| Deleterious mutation related to the disease phenotype  | 0–2              |
| VUS related to the disease phenotype   | 4–9              |
| Medically actionable mutation‡   | 0 or 1           |
| Autosomal recessive carrier status§  | 0 or 1           |
| Pharmacogenetic variant¶   | 0–4              |
| <b>Expanded report</b>   |                  |
| Deleterious mutation unrelated to the disease phenotype  | 1–3              |
| VUS unrelated to the disease phenotype   | 17–41            |
| Truncating mutation in genes with no known association with disease  | 17–25            |
| <b>Not included in report</b>  |                  |
| VUS unrelated to the disease phenotype in which only one mutant allele was identified in a gene associated with a recessive disorder | 26–64            |
| VUS in gene with no known association with disease   | 300–600          |

# Les données secondaires non sollicitées





# Comment interpréter ces variations ?



# Les différents types de données secondaires

- Groupe 1: gènes dits « actionnables » c'est-à-dire pour lesquels il existe des mesure de surveillance, de prévention ou de traitement. Un retour d'information vers le patient est souhaitable. Ces données secondaires sont retrouvées chez 2-3% des individus
    - Exemple: BRCA
  - Groupe 2: gènes pour lesquels le risque paraît significatif et des actions sont possibles mais pour lesquels le niveau de preuve est insuffisant pour mesurer le réel bénéfice pour les personnes asymptomatiques
    - Exemple: CDK4
  - Groupe 3: gènes pour lesquels le risque est modéré et les possibilités de dépistage ou de prévention minimales voire nulles ne justifiant pas d'information auprès du patient (pas de preuve d'actionnabilité)
    - Exemple: HTT
- ➔ Où faut-il placer les gènes à transmission autosomique récessive ? Que faire si on découvre une hétérozygotie pour la mucoviscidose ? Pour l'hémochromatose ?

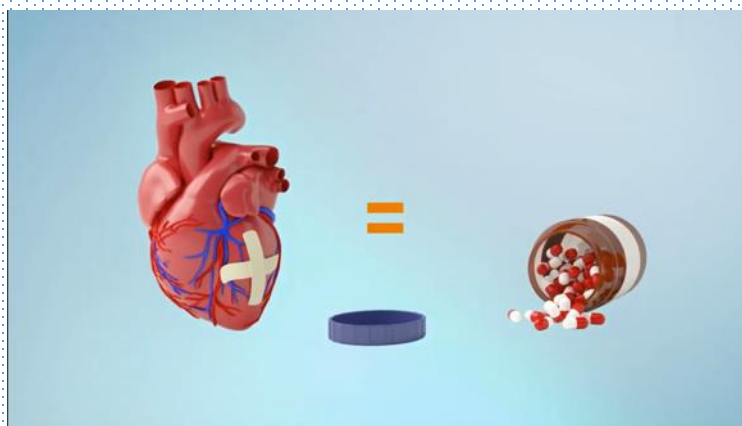
# Un choix complexe pour les familles



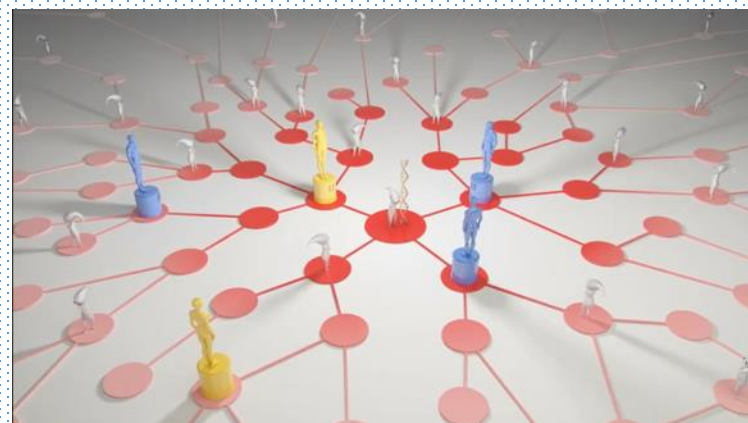
Autonomie du patient



Un choix éclairé



Mesures de traitement préventif



Obligation légale  
d'information à la parentèle

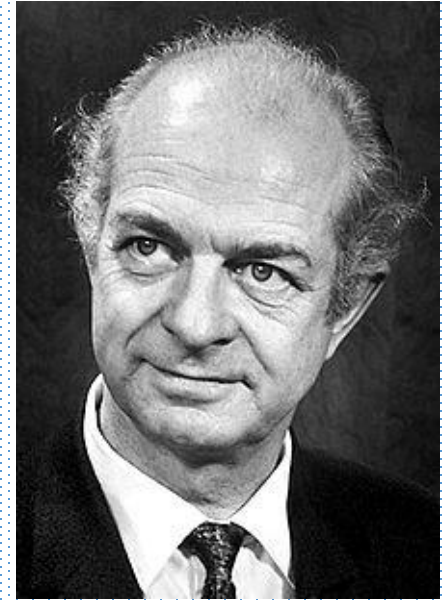
# Les enjeux médicaux, éthiques et sociétaux

- Point de vue éthique: perte de chance de ne pas bénéficier de l'information
- Point de vue juridique: non assistance à personne en danger (problème médico-légal)
- Respect de l'autonomie
- Liberté de savoir ou de ne pas savoir
- Anxiété
- Atteinte à l'intimité
- Discrimination professionnelles et assurantielles



# Linus Pauling,

Prix Nobel de Chimie 1954, de la Paix en 1962

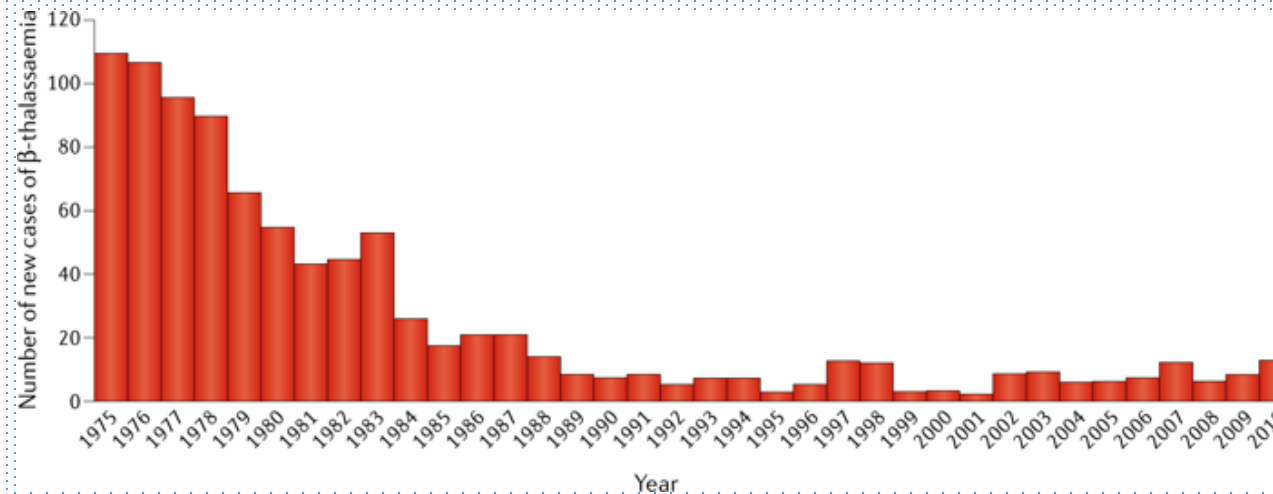


- « There should be tattooed on the forehead of every young person a symbol showing possession of the sickle-cell gene...
- two young people carrying the same seriously defective gene in a single dose would recognize this situation at first sight, and would refrain from falling in love with one another. » (1968)

# Historique

## ❖ Thalassémie

- Italie (Sardaigne) : programme de dépistage prémariage généralisé



- Chypre (pas de mariage civil) : Eglise orthodoxe demande un certificat de screening préalable avant d'engager la procédure du mariage.



## Diseases

Dor Yeshorim « code 9 chiffres médié par le Rabbin »

JGDC provides information about diseases that are commonly found in the Jewish (Ashkenazi, Sephardi, and Mizrahi) population and would be important to be included in a carrier screening panel. Please keep in mind that the availability of testing for these diseases might differ between labs and it is important to discuss your options with a genetics professional before being tested.

Most expanded carrier screening panels will include the diseases listed below as well as many other diseases common to individuals of all ethnicities. Many medical and genetics professionals are currently supporting expanded carrier screening for all individuals of child bearing age, in lieu of ethnic specific testing.

### Diseases Common to all Jewish Groups

[Cystic Fibrosis](#)

[Familial Mediterranean Fever](#)

[Fragile X Syndrome](#)

[Glycogen Storage Disease Type II](#)

[Phenylalanine Hydroxylase Deficiency](#)

[Retinitis Pigmentosa 28](#)

[Smith-Lemli-Opitz Syndrome](#)

[Spinal Muscular Atrophy](#)

[Tay-Sachs Disease](#)

[Wilson Disease](#)

## Ashkenazi Jewish Diseases

3-Phosphoglycerate Dehydrogenase Deficiency  
Abetalipoproteinemia  
Alport Syndrome  
Arthrogyrosis, Mental Retardation and Seizures  
Bardet-Biedl Syndrome  
Bloom Syndrome  
Canavan Disease  
Carnitine Palmitoyltransferase II Deficiency  
Choreoacanthocytosis  
Congenital Amegakaryocytic Thrombocytopenia  
Congenital Disorder of Glycosylation Ia  
Cystic Fibrosis  
Deafness-Autosomal Recessive 77  
Dyskeratosis Congenita, Autosomal Recessive  
Ehlers-Danlos VIIC  
Enhanced S-Cone Syndrome  
Factor XI Deficiency  
Familial Dysautonomia  
Familial Hypercholesterolemia  
Familial Hyperinsulinism  
Familial Mediterranean Fever  
Fanconi Anemia-Group C  
Fragile X Syndrome

## Sephardi-Mizrahi Jewish Diseases

3-Methylglutaconic Aciduria, Type III / Optic Atrophy 3,  
Acute Infantile Liver Failure  
Adrenoleukodystrophy-X-Linked ABCD1  
Asparagine Synthetase Deficiency  
Ataxia Telangiectasia  
Beta-Globin-Related Hemoglobinopathies  
Cerebrotendinous Xanthomatosis  
Chronic Granulomatous Disease  
Congenital Insensitivity to Pain with Anhidrosis  
Congenital Myasthenic Syndrome  
Corticosterone Methyloxidase Deficiency  
Cystic Fibrosis  
Cystinosis  
Familial Mediterranean Fever  
Fanconi Anemia-Group A  
Fragile X Syndrome  
Glycogen Storage Disease Type II  
Glycogen Storage Disease Type III  
Glycogen Storage Disease Type V  
Hereditary Spastic Paraparesis 49  
Homocystinuria due to MTHFR Deficiency  
Inclusion Body Myopathy 2  
Infantile Cerebral and Cerebellar Atrophy



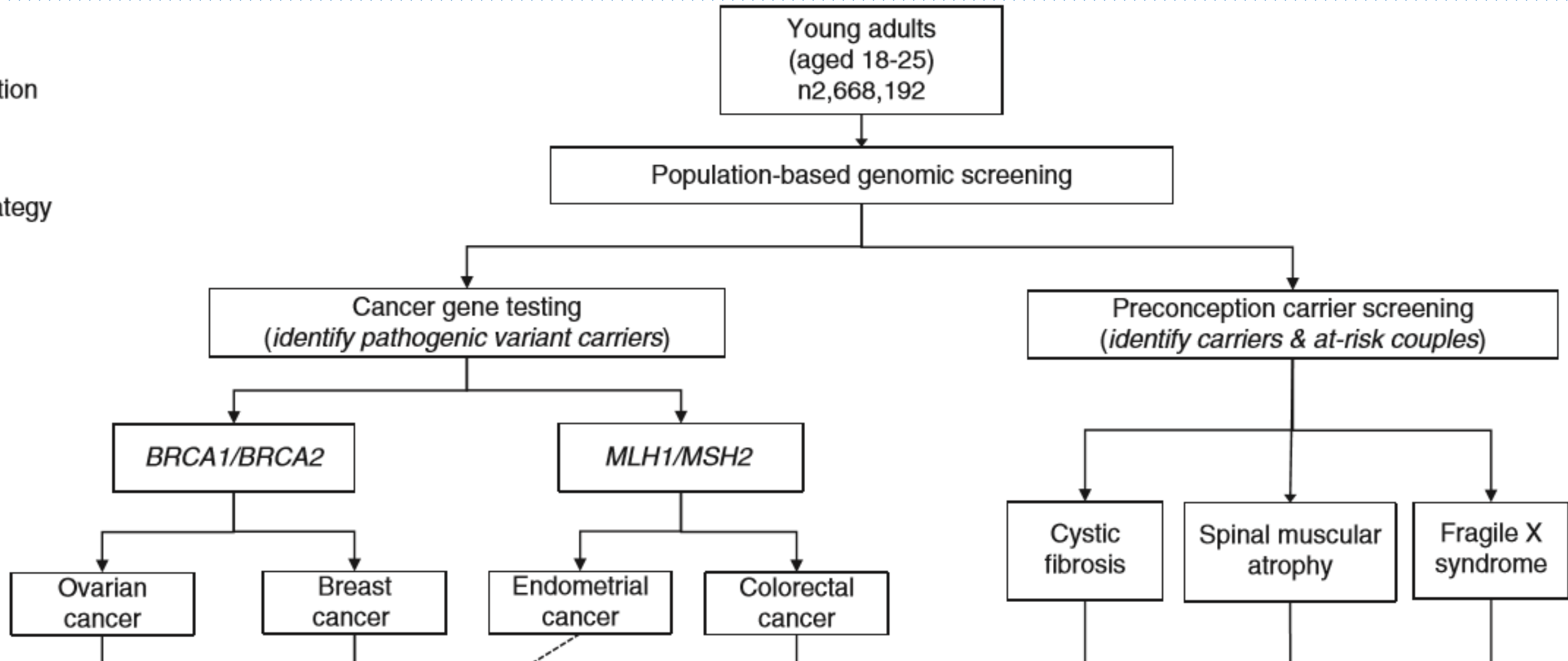
*Genetics in Medicine* (2019) 21:1958–1968; <https://doi.org/10.1038/s41436-019-0457-6>

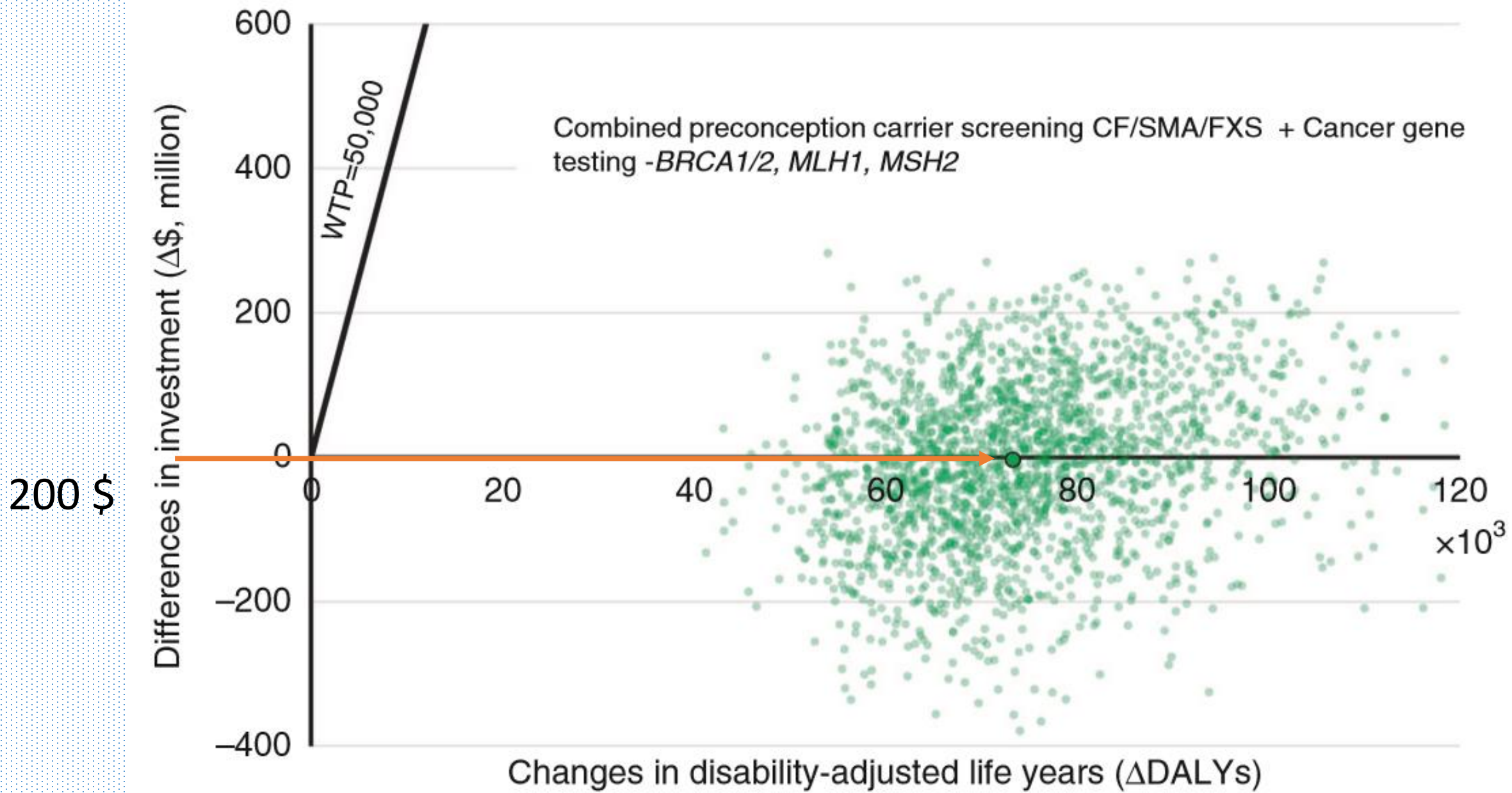
## Population genomic screening of all young adults in a health-care system: a cost-effectiveness analysis

**Conclusion:** Preventive genomic screening in early adulthood would be highly cost-effective in a single-payer health-care system, but ethical issues must be considered.

tion

ategy





0 € / Année de vie sans incapacité



## Genetic carrier screening

### Recommendation 2

All pregnant women should be offered basic screening for thalassaemia carrier status by a full blood examination at initial presentation. Screening with specific assays for haemoglobinopathies (such as HPLC or EPG and haemoglobinopathy DNA testing) should be considered in high probability ethnic or population groups.

### Grade

Consensus-based  
recommendation



## Genetic carrier screening

### Recommendation 3

Information on carrier screening for other genetic conditions should be offered to all women planning a pregnancy or in the first trimester of pregnancy. Options for carrier screening include screening with a panel for a limited selection of the most frequent conditions (e.g. cystic fibrosis, spinal muscular atrophy and fragile X syndrome) or screening with an expanded panel that contains many disorders (up to hundreds).

### Grade

Consensus-based recommendation

# Direct to consumer (DTC)

*La réponse USA quand il n'y a pas de «single payer health care system » ?*

HEALTH + ANCESTRY SERVICE

## What can your DNA say about your health?

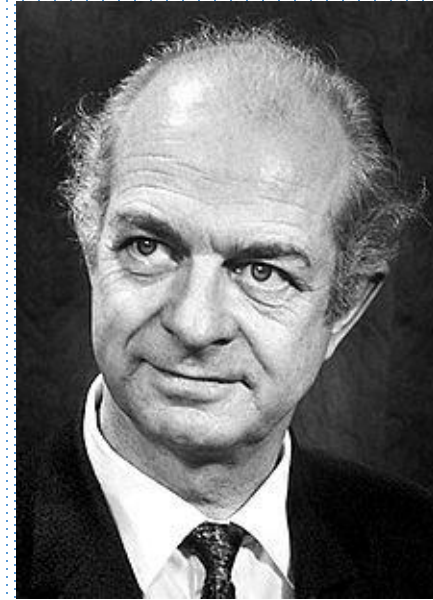
Learn more about your health, traits and ancestry, with a package of 125+ reports that only the 23andMe service offers.

PLUS

-   
Health Predispositions\*  
10+ reports
-   
Wellness  
5+ reports
-   
Carrier Status\*  
40+ reports

# Linus Pauling 1968

2022



- « There should be tattooed on the forehead of every young person a symbol showing possession of the sickle-cell gene...
- two young people carrying the same seriously defective gene in a single dose would recognize this situation at first sight, and would refrain from falling in love with one another. »  
(1968)

- « sur le Dossier médical personnalisé » ?
- « ou de recourir au DPI, DPNI, DPN ... »

# Génomomes

Variants de signification inconnue

Données secondaires non sollicitées

Dépistage préconceptionnel en population

**Place à la discussion**