

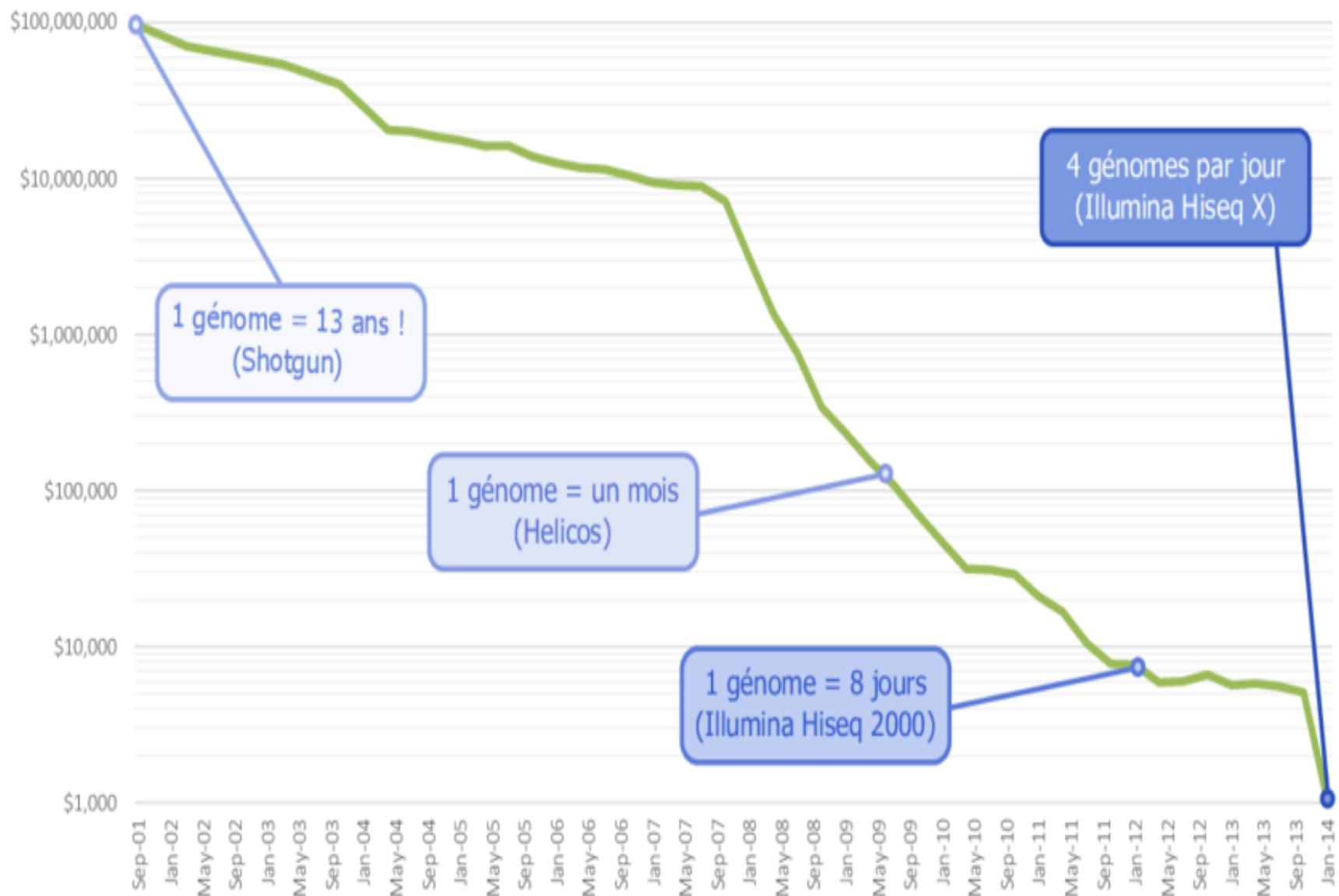
Ethique de la Génomique

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)

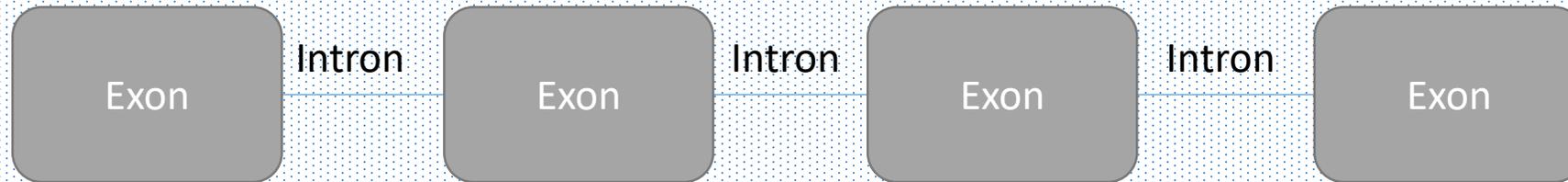


AAP PFMG 2025

AURAGEN

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

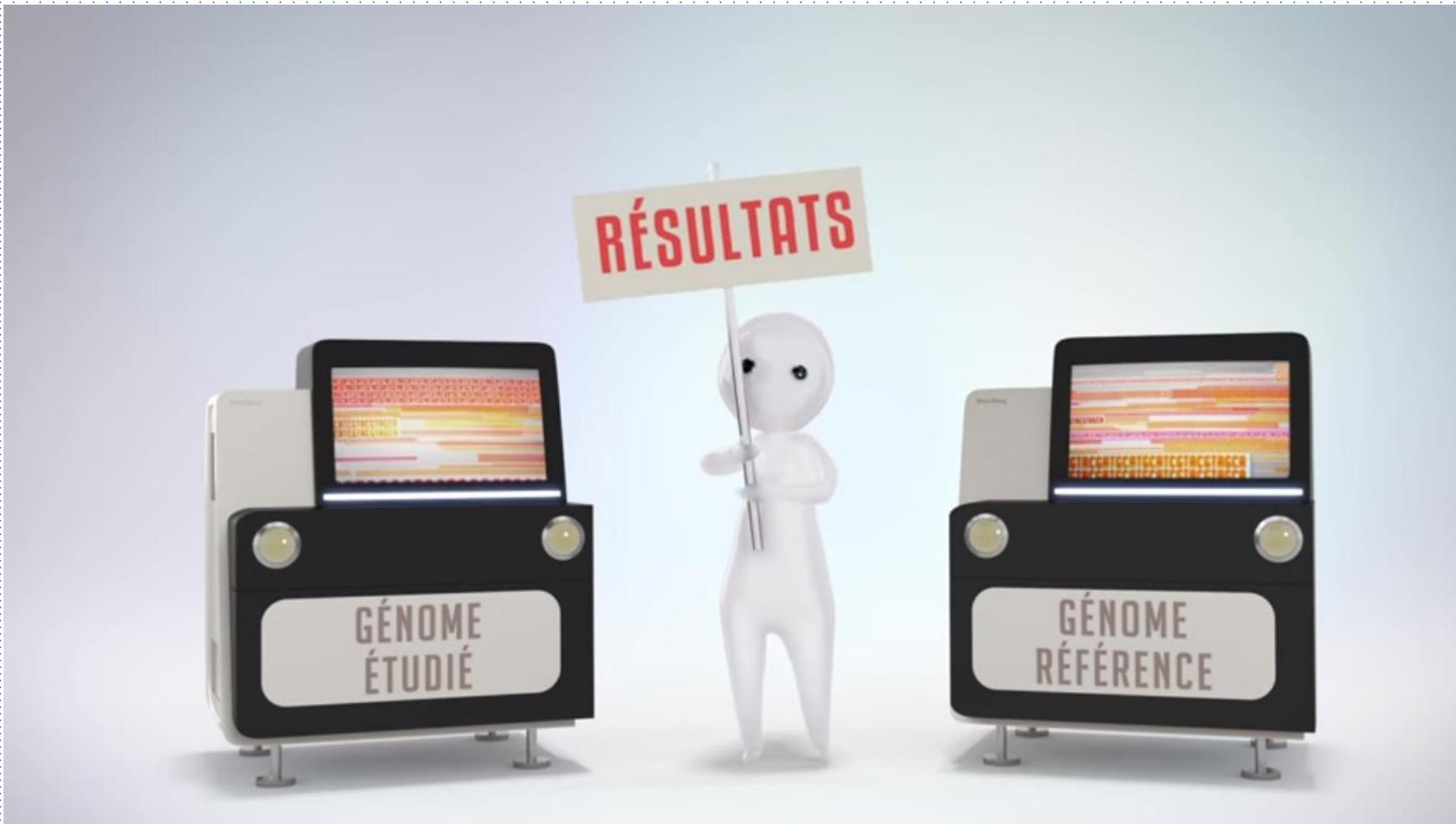
Glossaire et ordres de grandeur



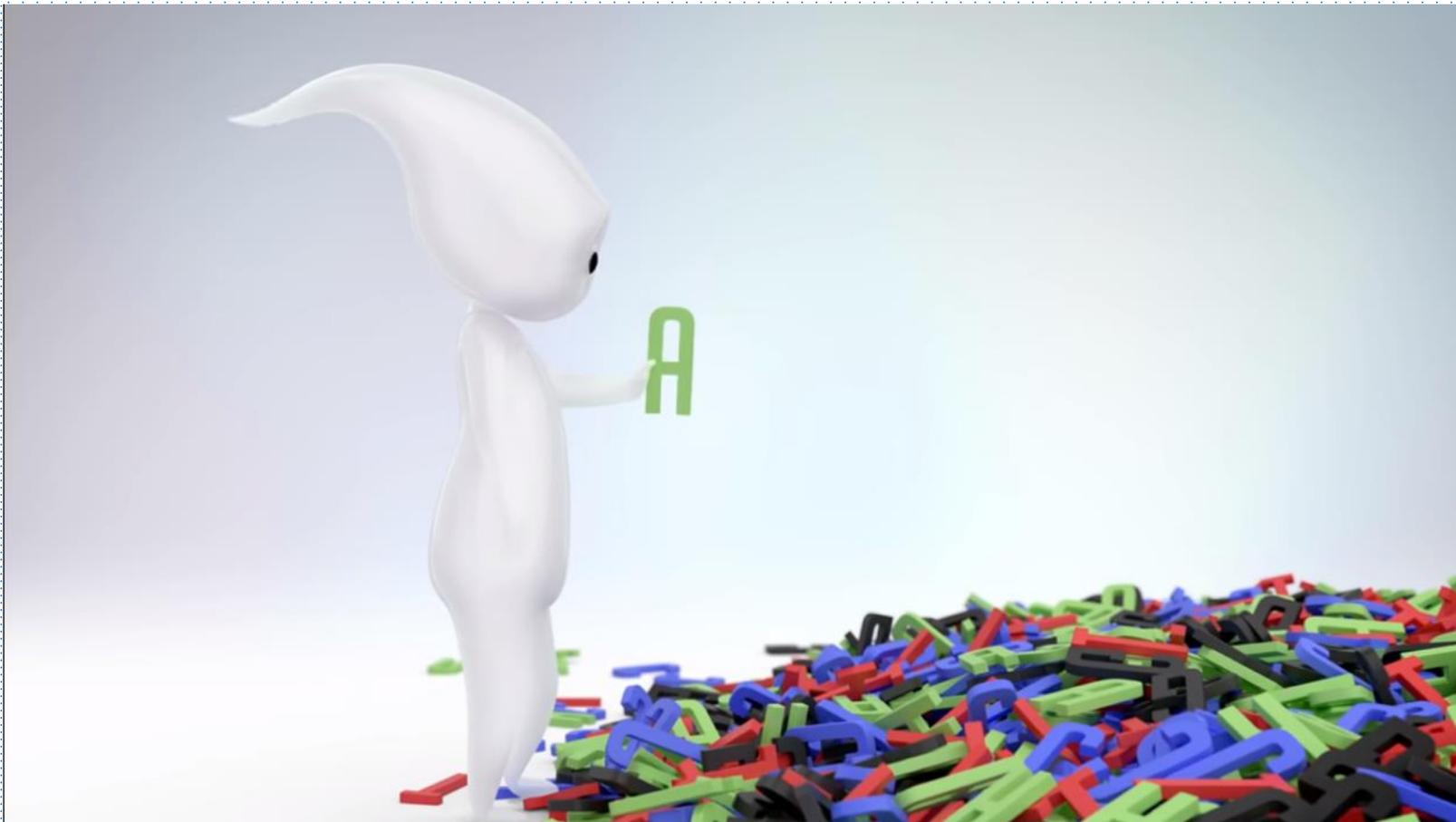
- Génome Humain:

≈ 20 000 paires de gènes (les mots)

≈ 3 10⁹ paires de Nucléotides (les lettres)

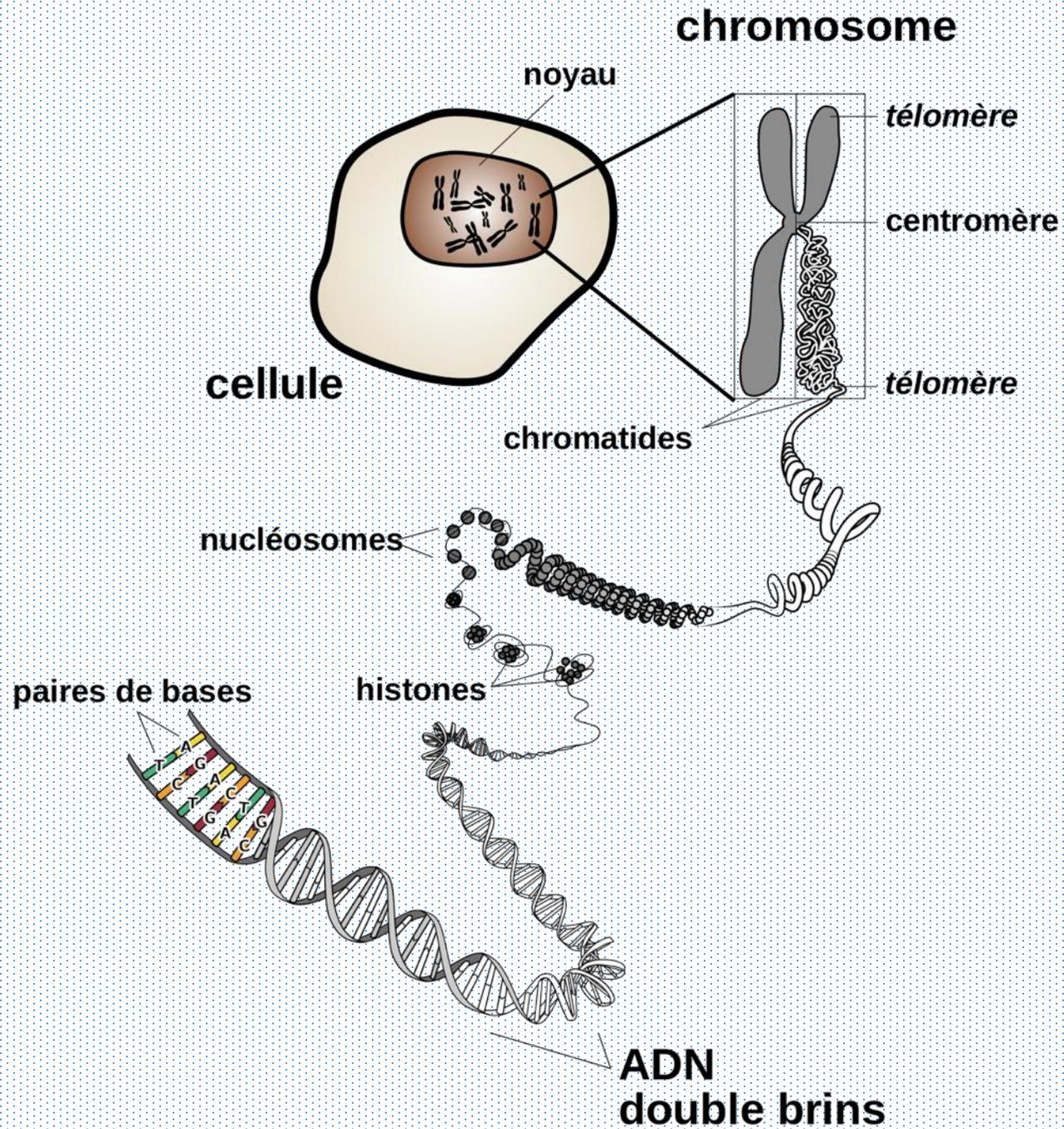


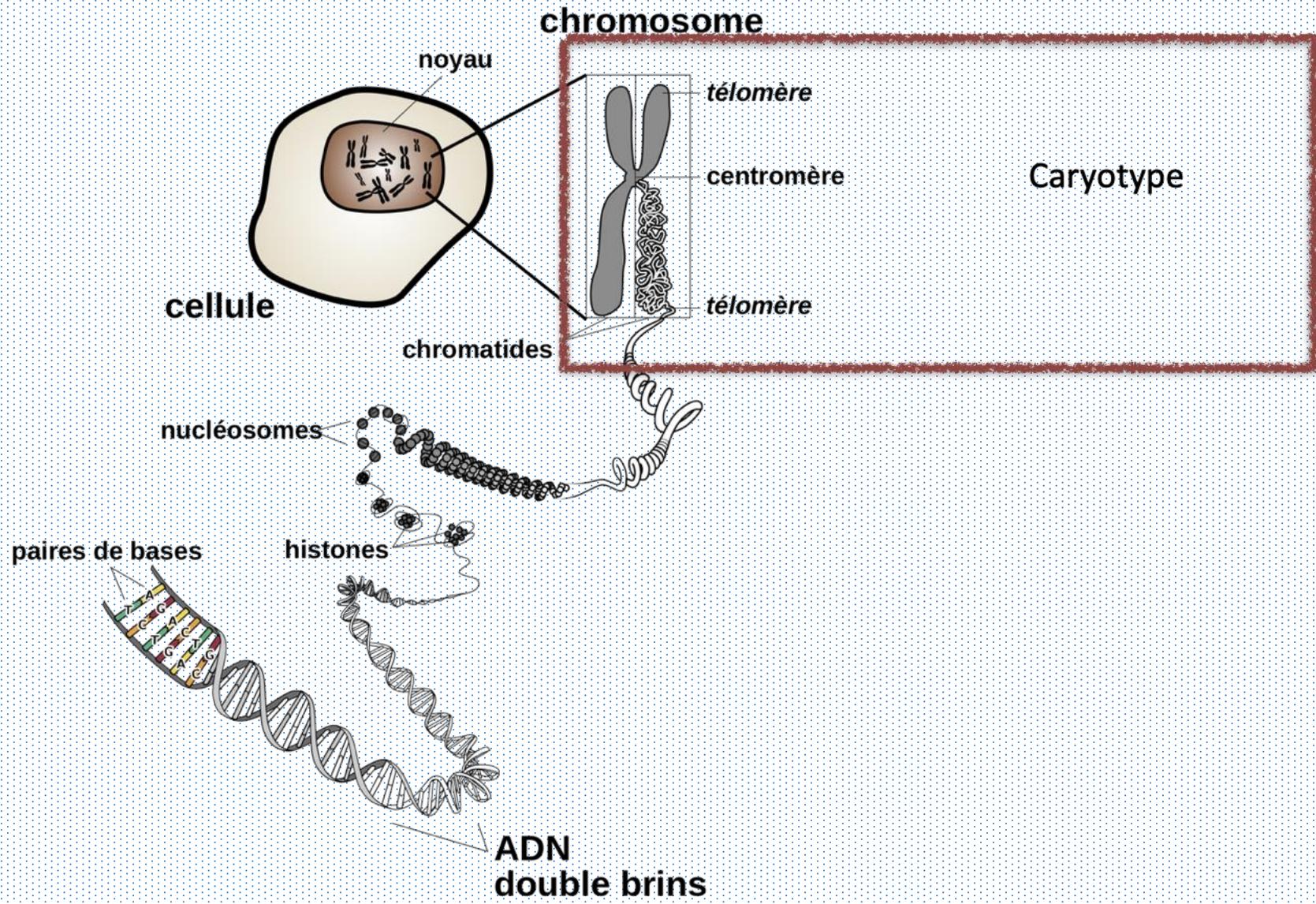
1 Variation génétique / 1000 lettres

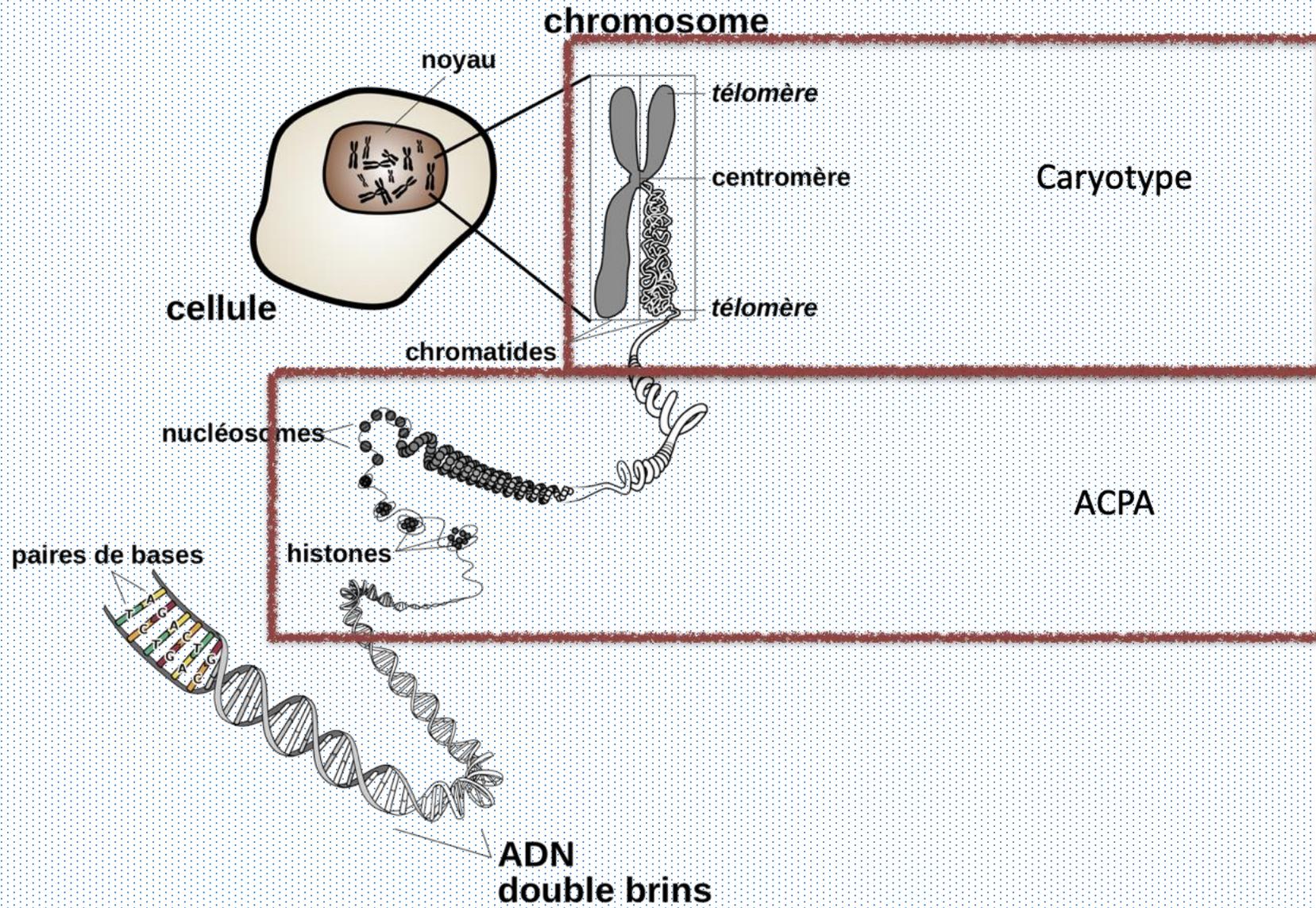


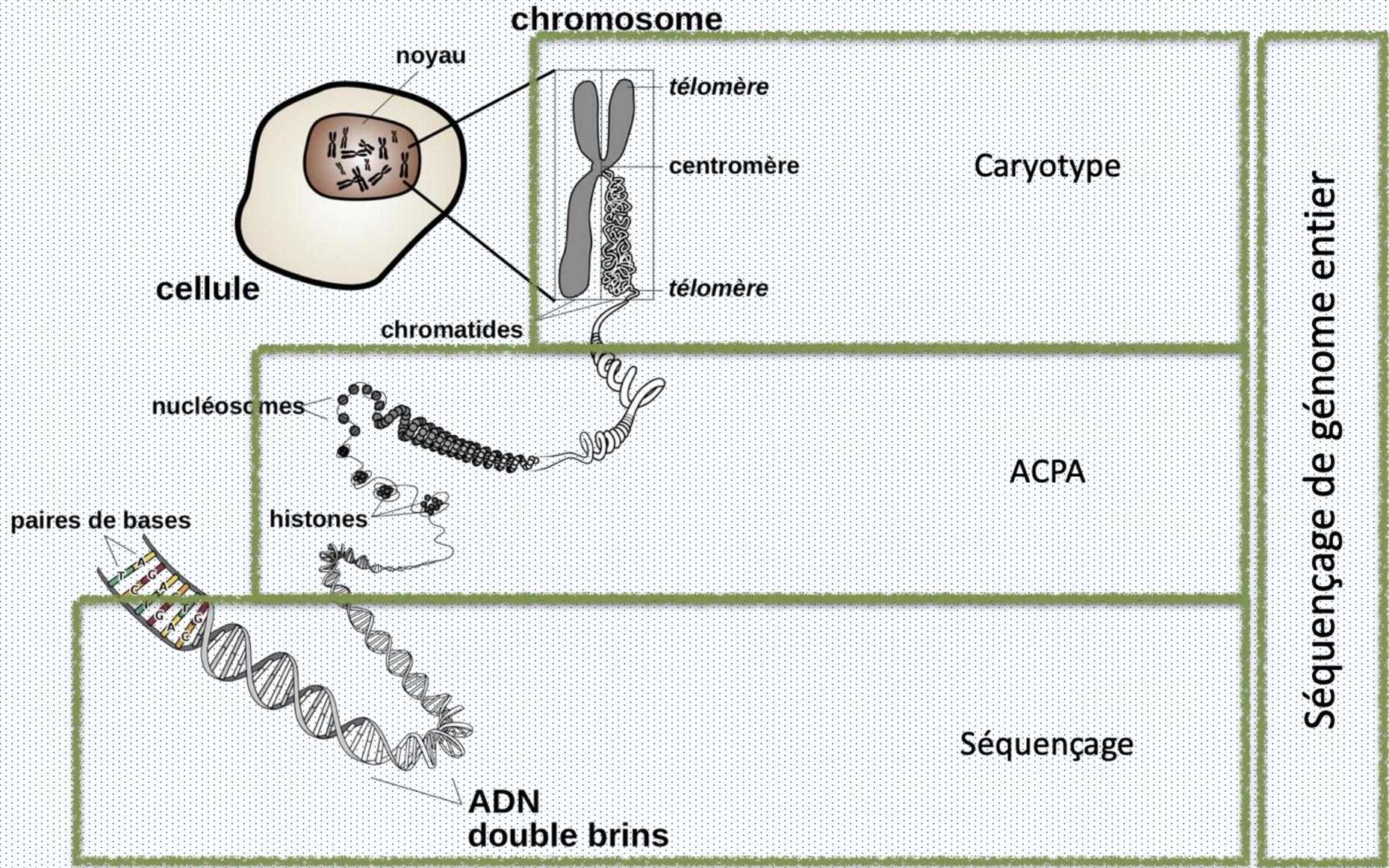
3×10^6 Variants pour chaque génome étudié

Naissance d'une discipline : la génomique









Groupement de Coopération Sanitaire

4 CHU et les 3 CLCC

Plateforme multi-sites avec 26 personnes mobilisées

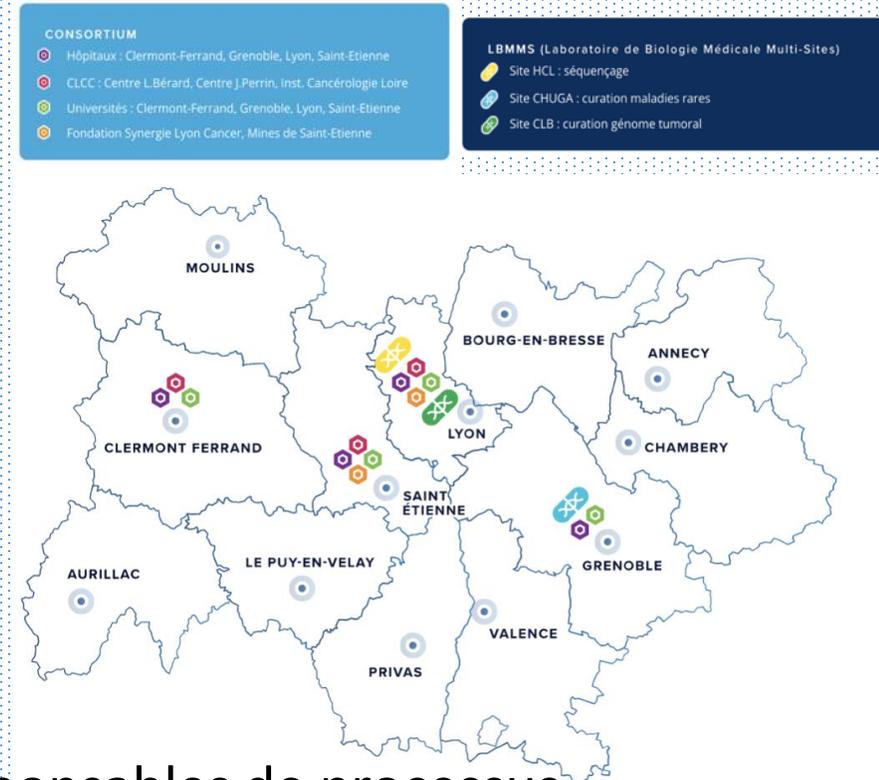
chef de projet, techniciens, ingénieurs, médicaux, etc...

LBMMS

Wet lab = 3 Novaseq 6000 (le 4^{ème} arrive bientôt)

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

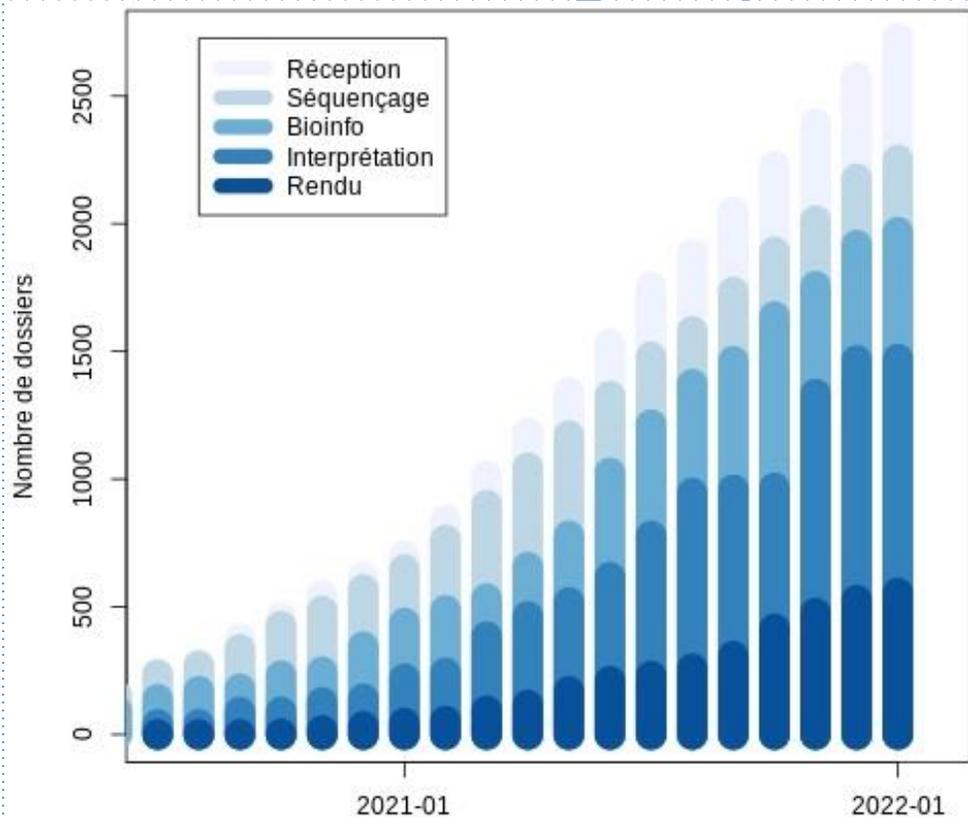
Engagé dans la démarche d'accréditation Norme 15-189: responsables de processus, ingénieure Qualité, revues de processus en cours, revue de direction programmée le 10 février



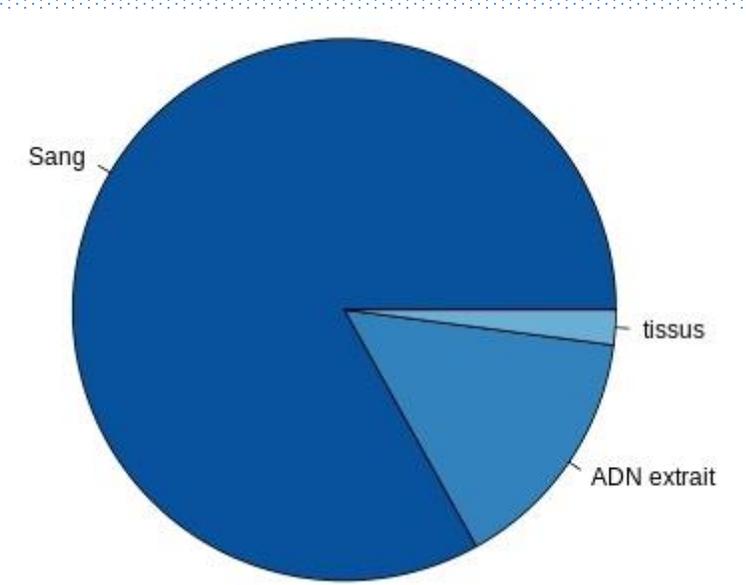
Présentation globale des parcours

	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

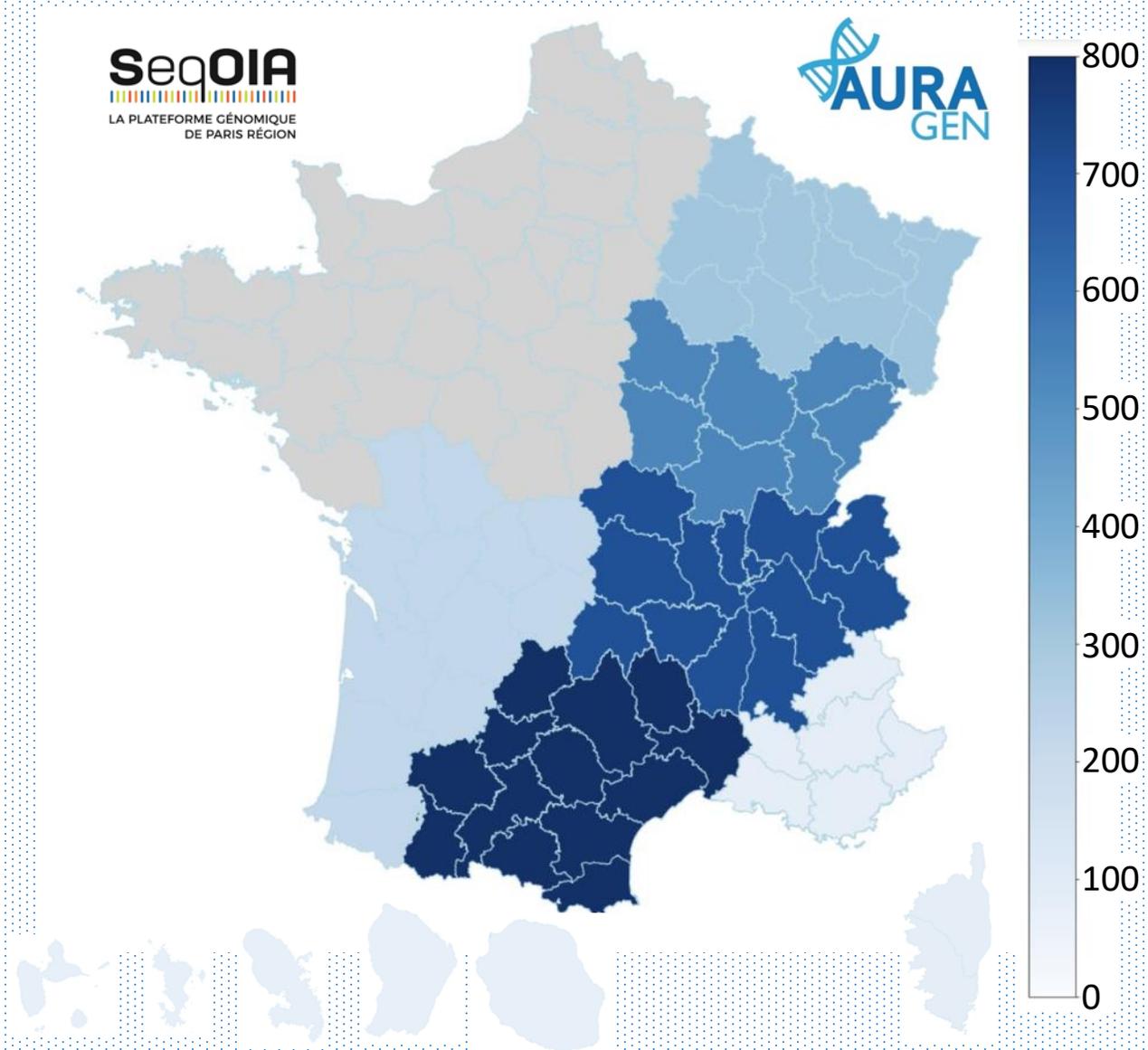
Prescripteurs
dans HyGen

895

Prescripteurs MR/OG
dans HyGen

112

RCP d'amont



Activités des prescriptions Territoire AURAGEN

2 736

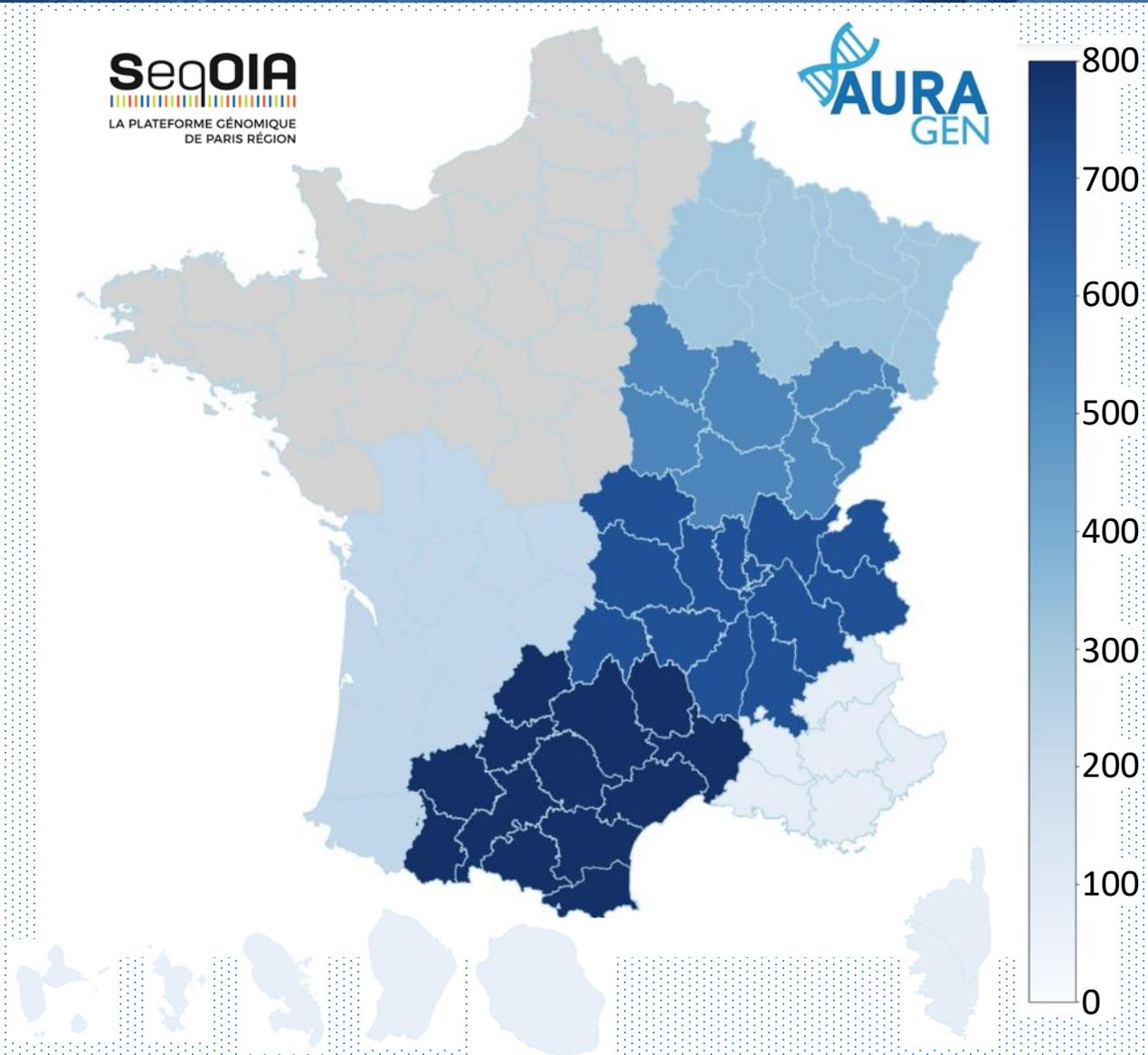
Prescriptions
MR/OG

75 %

Prescriptions
extra-GCS

73

Prescriptions
ultra-marines
MR/OG



Activités des prescriptions Territoire AURAGEN

2 736

Prescriptions
MR/OG

75 %

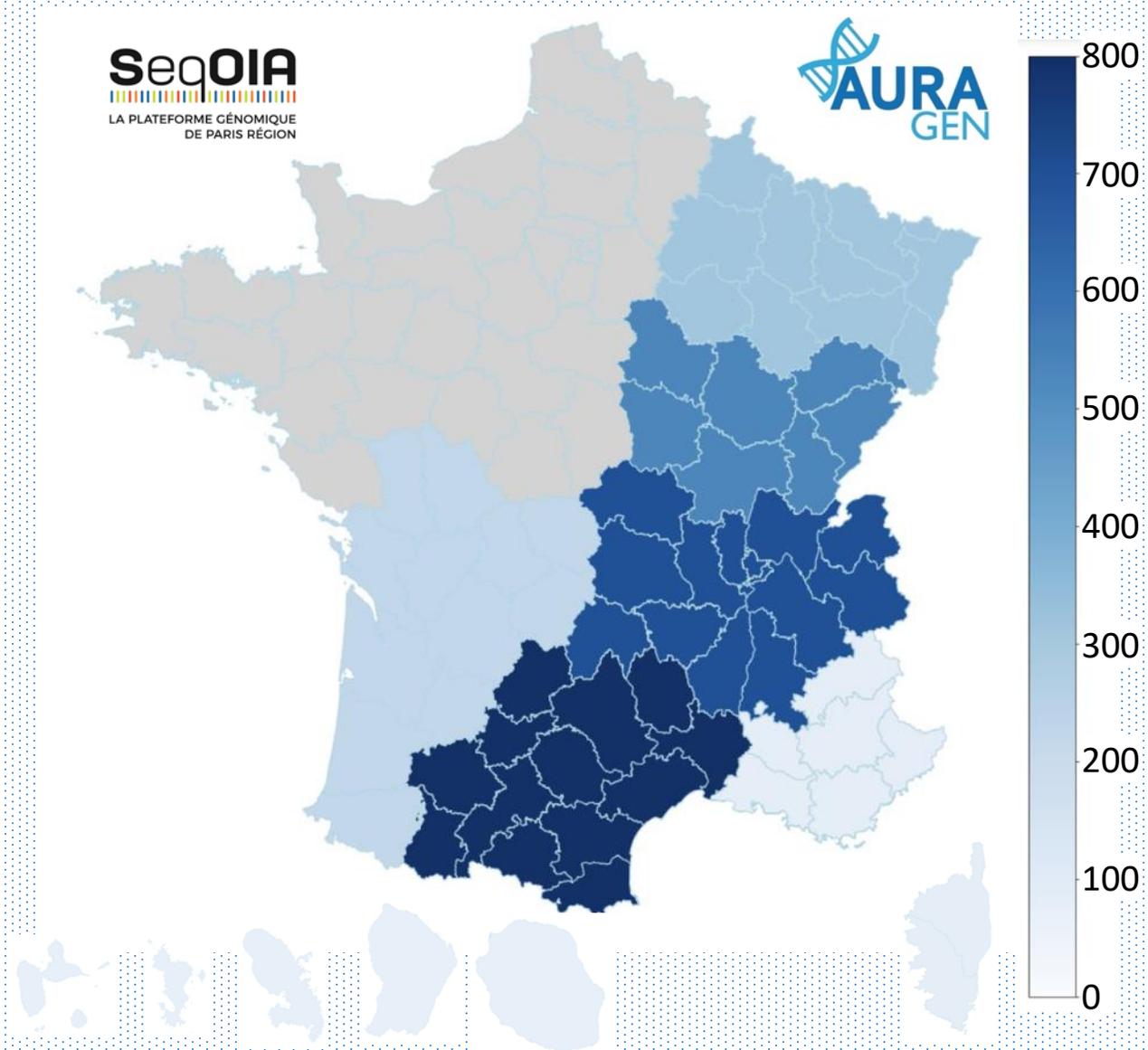
Prescriptions
extra-GCS

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

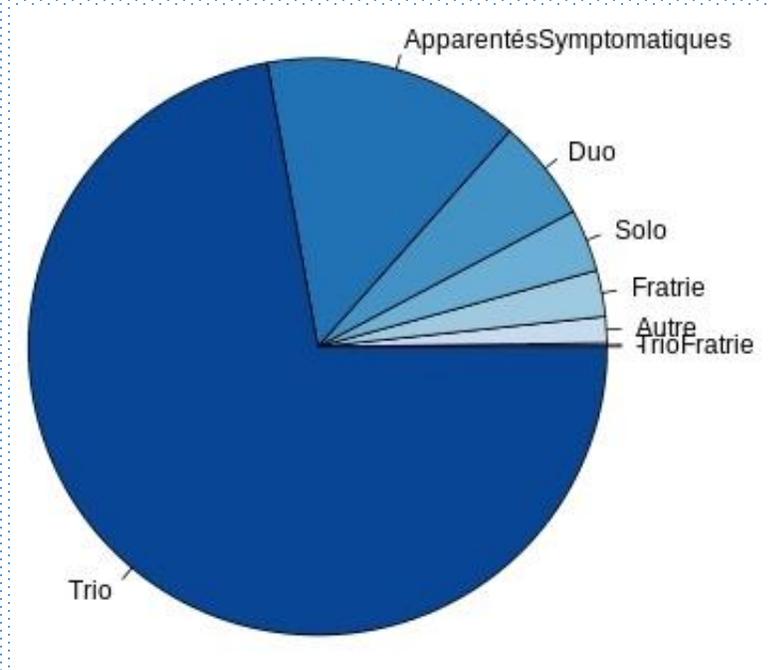
Formations

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

Supports de formation / prise en main / FAQ en ligne

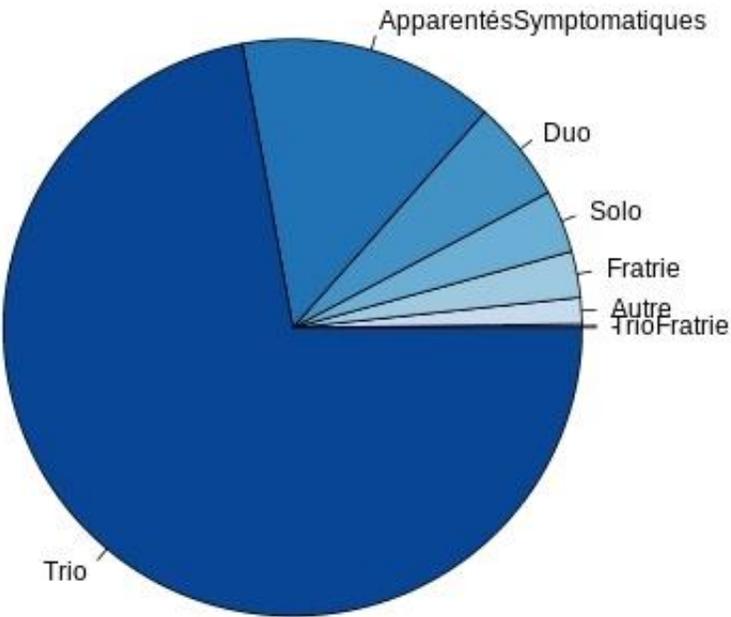
Accompagnement : bioinformatique présente aux RICB, réunions bimensuelles avec les biologistes, dialogue régulier avec les coordonnateurs

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

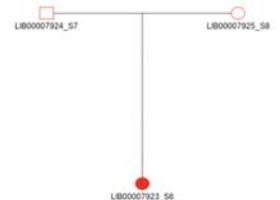
Informations cliniques

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

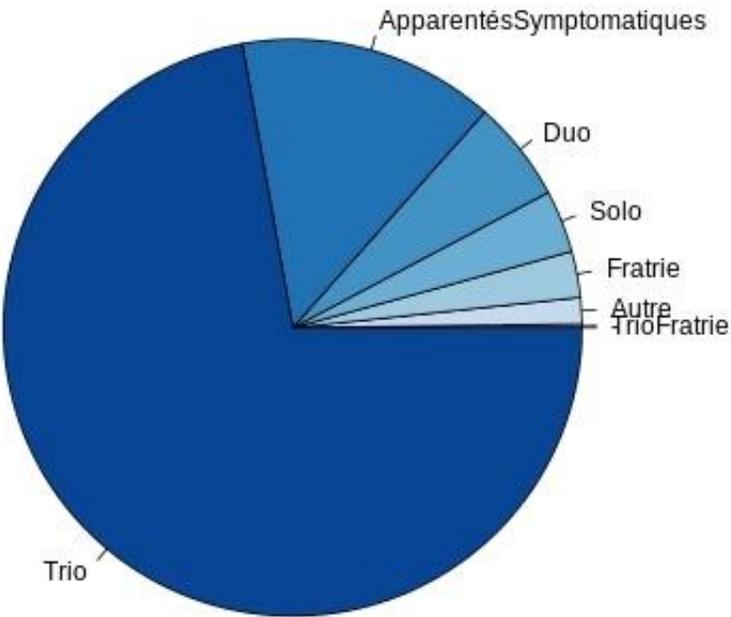
Inter.	Gène Panels	Allèle & VAF Ségrégation familiale	HGVSc HGVS Changement protéique	Fréquence GnomAD v3 Fréquence cohorte	Scores de prédiction	ClinVar OMIM
P	PAFAH1B1 hpo:232	0.58	chr17:g.2667136C>T c.337C>T e.5/11 p.Arg113Ter	—	CADD 35.00 GERP++ 2.8 PPH2 — SpliceAI —	Pathogène 2 maladies OMIM

Conclusion du dossier

Pipelines adaptés aux structures familiales

Rapport de synthèse automatisé interactif

Interface de tri de variants
CuteVariant & SeqOne



MR-2101612 < Retour auradmin

MR-2101612 IMR0021
Malformations cérébrales

Version 5.0 RTA

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 HGVS Changement protéique	Fréquence GnomAD v3 Fréquence cohorte	Scores de prédiction	ClinVar OMIM
P	PAFAH1B1 hpo:232	0.58	chr17:g.2667136C>T c.337C>T e.5/11 p.Arg113Ter	— — —	CADD 35.00 GERP++ 2.8 PPH2 — SpliceAI —	Pathogène 2 maladies OMIM

Conclusion du dossier

AURA

Auragen projects • Démó_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 222836 / 4234832

Evaluations Edit report

Columns Select profile

columns displayed

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
27	✓	✓	ASXL3	ENST00000269197	c.3889C>G	p.P1297A	Moderate	missense variant
27	✓	✓	ERBB4	ENST00000260943	c.859G>A	p.A287T	Moderate	missense variant
27	✓	✓	SEC13	ENST00000337354	c.218_219dup	p.G74Tfs1w37	High	frameshift variant
27	✓	✓	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	✓	✓	NIPF8	ENST00000583271	c.166-1A>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	✓	✓	ORF11	ENST00000304646	c.284G>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
Nombre de dossiers					
AURAGEN	1283	45	80	912	246
Genomics England	2183	881	343	797	162
Sélections automatiques (Median, IQR)					
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)

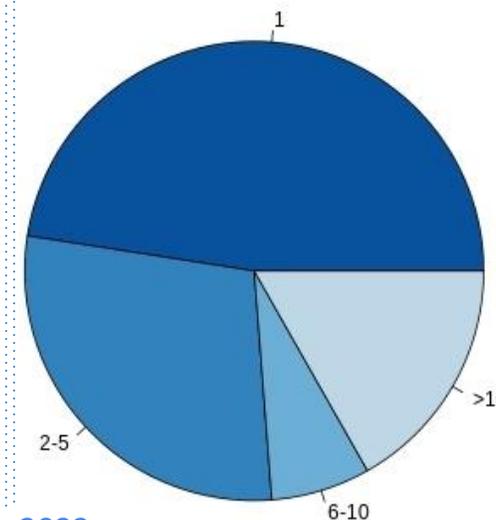
74% des résultats dans un rapport automatique (394/535)

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
Nombre de dossiers					
AURAGEN	1283	45	80	912	246
Genomics England	2183	881	343	797	162
Sélections automatiques (Median, IQR)					
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 ?

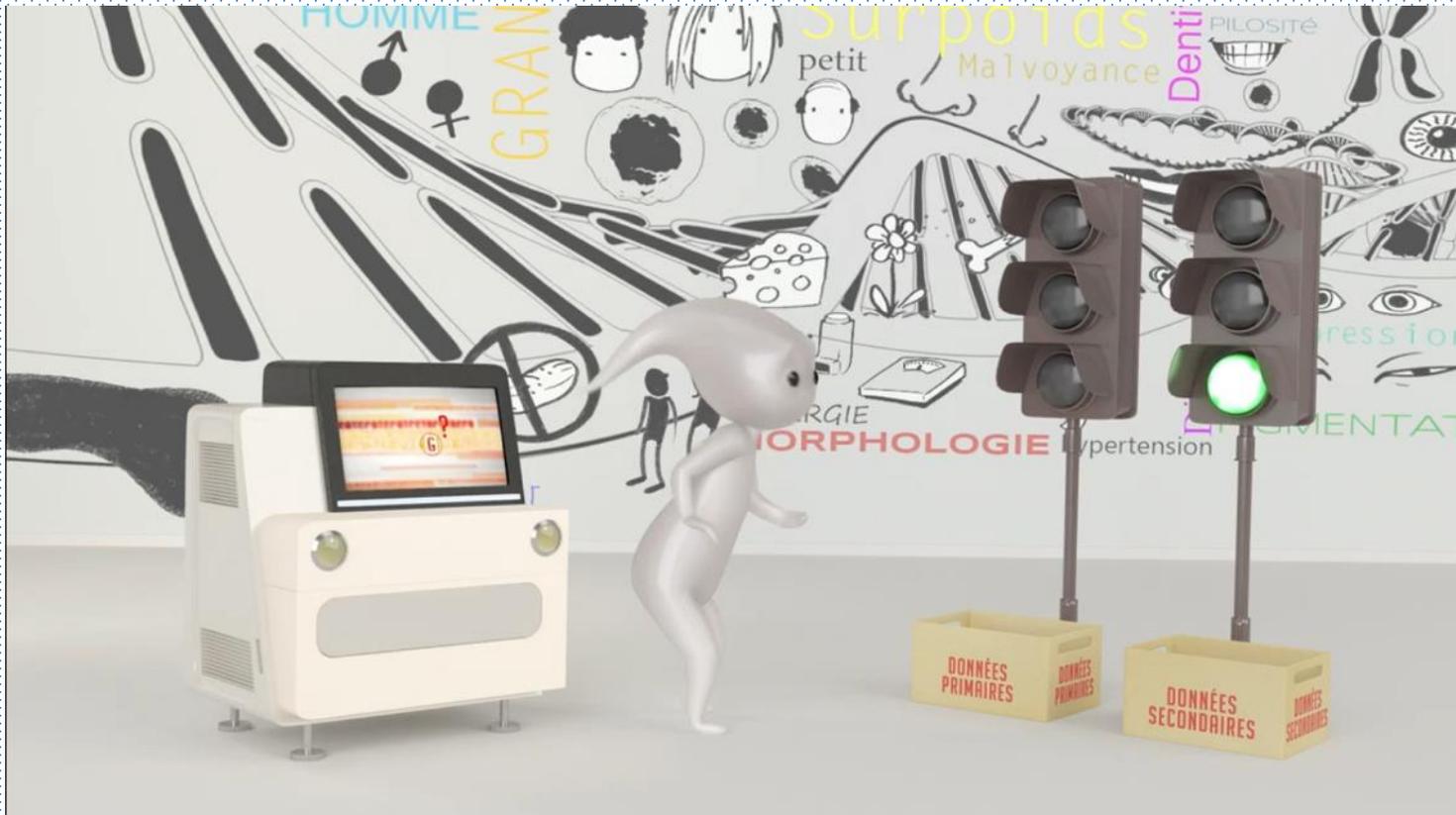
Ou

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

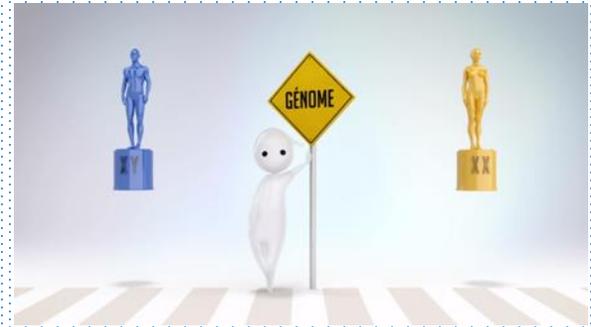
Table 2. Variant Categories in Clinical Reports of Whole-Exome Sequencing.*

Category	No. of Variants†
Focused report	
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
Expanded report	
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
Not included in report	
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 ?

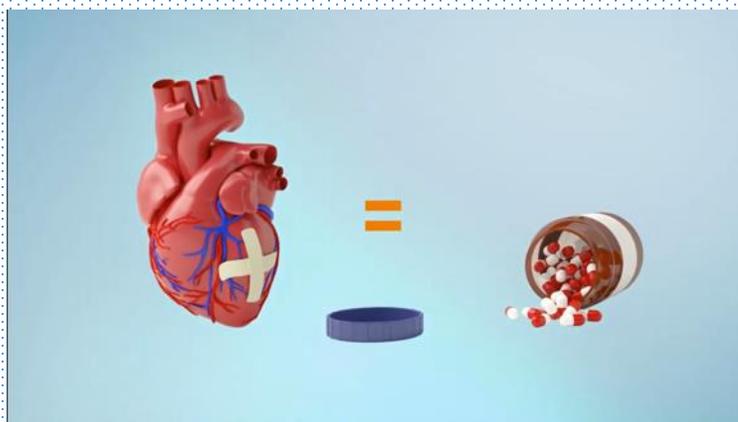
Un choix complexe pour les familles



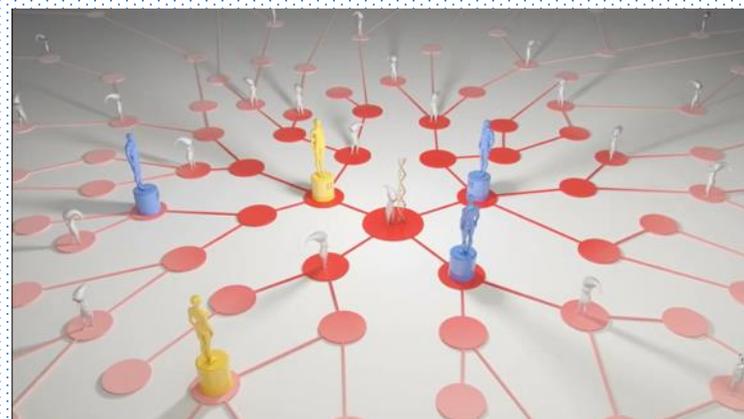
Autonomie du patient



Un choix éclairé



Mesures de traitement préventif



Obligation légale
d'information à la parentèle

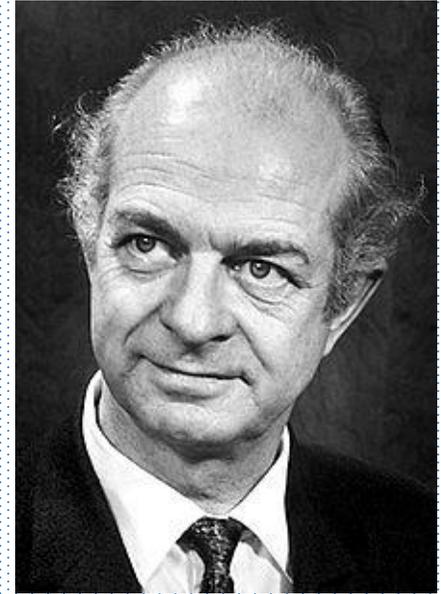
Les enjeux médicaux, éthiques et sociétaux

- 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

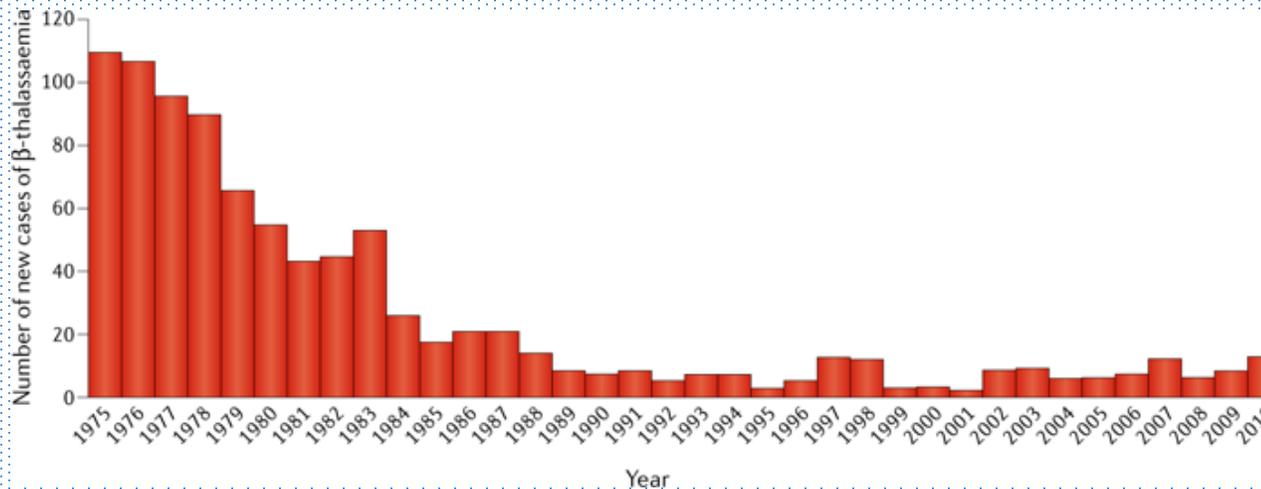


- « There should be tattooed on the forehead of every young person a symbol showing possession of the sickle-cell gene...
- two young people carrying the same seriously defective gene in a single dose would recognize this situation at first sight, and would refrain from falling in love with one another.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

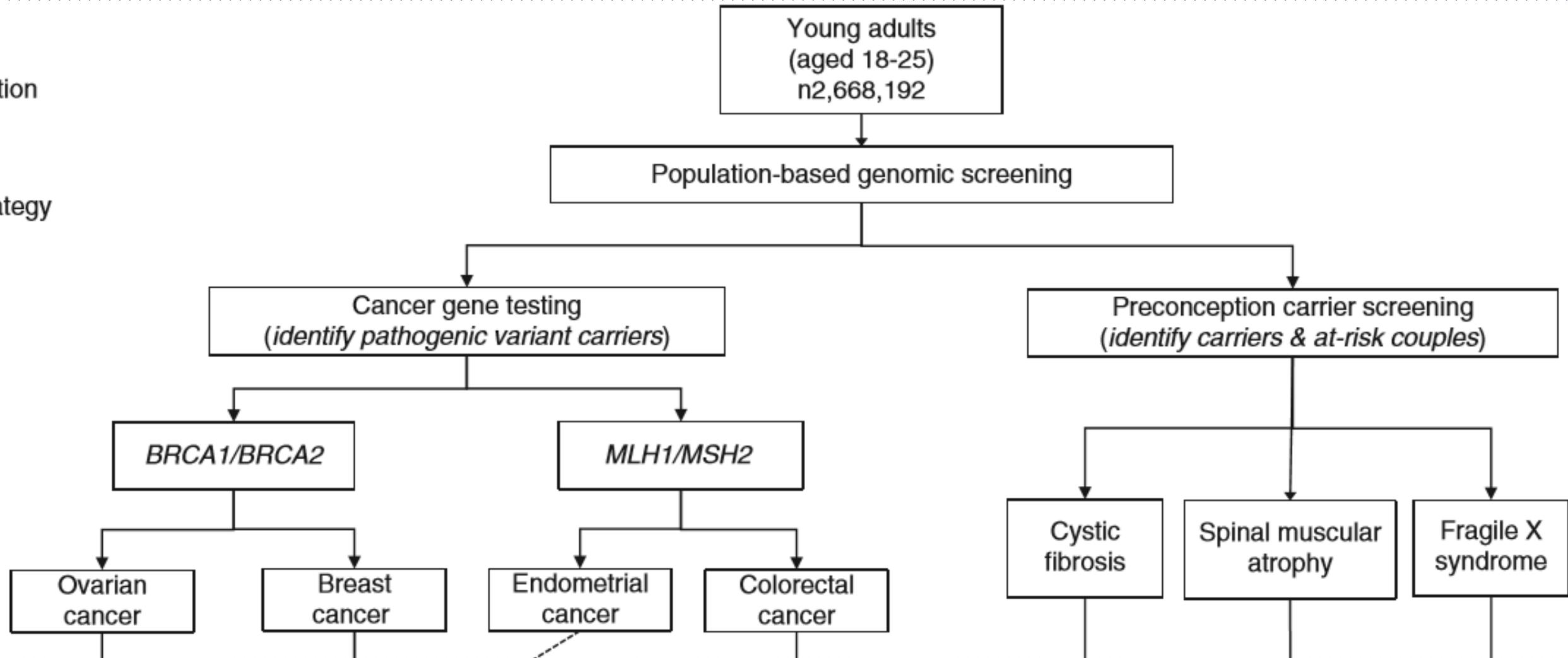
Genetics in Medicine (2019) 21:1958–1968; <https://doi.org/10.1038/s41436-019-0457-6>

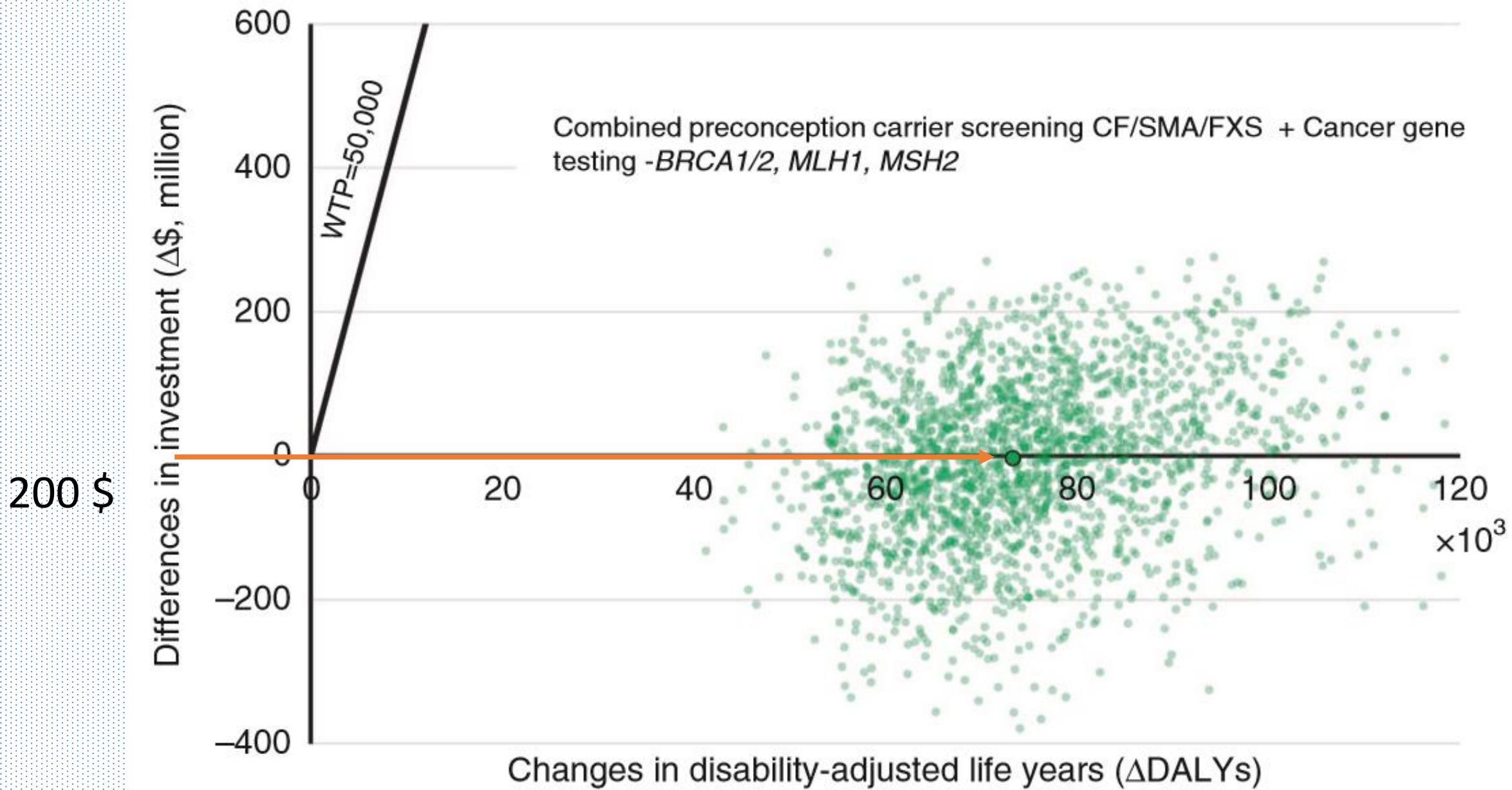
Population genomic screening of all young adults in a health-care system: a cost-effectiveness analysis

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?

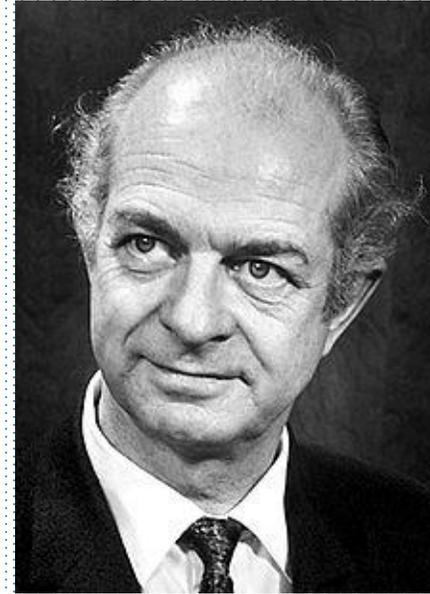
Learn more about your health, traits and ancestry, with a package of 125+ reports that only the 23andMe service offers.

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