

A S S E M B L É E N A T I O N A L E

1 7 ^e L É G I S L A T U R E

Compte rendu

Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques

– **Audition publique** sur les tests génétiques, dans le cadre du travail d'évaluation de la loi de bioéthique de 2021 (*Gérard Leseul et Dominique Voynet, députés, et Martine Berthet et Florence Lassarade, sénatrices, rapporteurs*)2

. Table ronde 1 – La pratique des professionnels de santé2

. Table ronde 2 – Du consentement aux résultats : l'expérience des patients19

Jeudi 5 février 2026

Séance de 9 heures 30

Compte rendu n° 220

SESSION ORDINAIRE DE 2025-2026

**Présidence
de M. Stéphane
Piednoir,
*président***



Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques

Jeudi 5 février 2026

– Présidence de M. Stéphane Piednoir, sénateur, président de l'Office –

La réunion est ouverte à 9 h 35.

Évaluation de la loi bioéthique de 2021 – Audition publique sur les tests génétiques

M. Stéphane Piednoir, sénateur, président de l'Office. – Nous procédons aujourd'hui à une audition publique sur les tests génétiques. Il s'agit de la deuxième audition de l'Office, qui a été chargé d'évaluer l'application de la loi du 2 août 2021 relative à la bioéthique. Nos travaux, aux ramifications scientifiques importantes, sont menés par quatre membres de l'Office désignés rapporteurs, les députés Gérard Leseul et Dominique Voynet et les sénatrices Martine Berthet et Florence Lassarade.

Nous sommes presque parvenus au terme de nos travaux. Les rapporteurs ont mené de nombreuses auditions et effectué des déplacements, notamment en Espagne et au Royaume-Uni. Nos travaux se poursuivront jusqu'à la présentation de leur rapport devant l'Office, probablement avant l'été prochain.

Les premiers tests génétiques sont apparus dans les années 1980. Depuis lors, de nombreuses découvertes ont permis un essor considérable de ces tests. Les tests dits récréatifs, interdits en France, et les tests effectués dans un cadre judiciaire ne sont pas l'objet de cette audition. Les rapporteurs ont souhaité que nous nous penchions plus précisément sur les tests génétiques à finalité médicale, qui connaissent un fort développement, notamment pour améliorer la prise en charge des patients, atteints par exemple de maladies rares ou de cancers graves.

L'audition se déroulera sous la forme de deux tables rondes qu'animeront les rapporteurs à tour de rôle.

Je rappelle que cette audition est captée et diffusée en direct sur le site du Sénat, puis qu'elle sera disponible en différé sur les sites des deux assemblées. Les internautes ont aussi la possibilité de nous poser des questions, auxquelles nous répondrons à la fin des échanges.

Table ronde 1 – La pratique des professionnels de santé

Mme Martine Berthet, sénatrice, rapporteure. – Nos travaux d'évaluation de l'application de la loi de 2021 relative à la bioéthique nous ont conduits à nous intéresser aux tests génétiques.

Ces tests, plus spécifiquement ceux qui sont réalisés dans le cadre médical, ont connu un essor considérable au cours des vingt dernières années. De nouvelles méthodes d'analyse, comme le séquençage du génome entier, ont été déployées à grande échelle dans notre système de soins, soulevant des questions d'ordre à la fois scientifique et éthique.

Dans le cadre de cette audition publique, nous avons souhaité nous intéresser plus particulièrement à l'incertitude qui peut accompagner les examens génétiques, par exemple lorsque leurs résultats ne sont pas concluants ou donnent lieu à la découverte de facteurs de risques de développer une maladie dans le futur. Cette incertitude se traduit de multiples manières. Elle affecte à la fois la pratique des professionnels de santé, aspect que nous explorerons lors de la première table ronde, et l'expérience des personnes concernées par ces tests, les patients et leurs familles, ce à quoi nous nous intéresserons dans la seconde table ronde.

Mme Dominique Voynet, députée, rapporteure. – L'objet de la première table ronde est de mieux comprendre ce que sont les tests génétiques utilisés dans le cadre médical et de bien cerner les réponses qu'ils peuvent ou non apporter, sachant que la vérité d'aujourd'hui ne sera peut-être pas celle de demain. La science évoluant vite, les questions qui se posent aujourd'hui ne sont peut-être pas celles qui se posaient il y a quelques années. Par conséquent, il est important non seulement de regarder ce qui se passe aujourd'hui, mais aussi de nous projeter dans quelques années, au moment où la loi relative à la bioéthique sera actualisée, afin de répondre aux questions que les chercheurs, les professionnels de santé et les patients se poseront à leur tour.

Nous entendrons pour commencer Mme Marine Jeantet, directrice générale de l'Agence de la biomédecine, qui est en visioconférence. Je remercie l'Agence de la biomédecine, la volumineuse note qu'elle nous a fournie a constitué pour nous une introduction à la génétique médicale et nous a permis de rattraper une partie de notre retard sur le sujet. Il y a quelques jours, nous sommes allés visiter le laboratoire SeqOIA (*Sequencing Omics, Information Analysis*) à l'hôpital Broussais, ce qui nous a permis de compléter nos connaissances et nous a conduits à nous poser des questions, auxquelles nous apporterons des réponses dans notre rapport.

Mme Jeantet est accompagnée par Mme Émilie Gauthier, référente experte en diagnostic génétique, et Mme Émilie Besegai, juriste de l'Agence de la biomédecine. Nous entendrons également M. Damien Sanlaville, médecin généticien, chef du service de génétique du centre hospitalier universitaire (CHU) de Lyon et président de la Fédération française de génétique humaine ; Mme Salima El Chehadeh, généticienne clinicienne au service de génétique médicale du CHU de Strasbourg et coordinatrice du centre de référence maladies rares Déficiences intellectuelles de causes rares ; Mme Emmanuelle Génin, directrice de recherche et directrice de l'institut thématique Génétique, génomique et bio-informatique de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm).

Mme Marine Jeantet, directrice générale de l'Agence de la biomédecine. – Je rappellerai, pour commencer, que l'arrivée massive des analyses génétiques dans la prise en charge des patients entraîne un bouleversement dont il faut anticiper les multiples conséquences. En effet, ces analyses génétiques ne sont pas des données biologiques comme les autres. Le caractère définitif de la séquence génomique affectera la trajectoire de vie des patients.

Ainsi, lorsque l'on découvre non pas une pathologie, mais une prédisposition à une maladie, il faut gérer l'incertitude, ce qui n'est pas simple pour les patients concernés et leur famille. Les résultats concernent également les apparentés et peuvent modifier des projets parentaux. De plus, les connaissances évoluant très rapidement, certains variants qui ne sont actuellement pas interprétables pourront l'être dans quelques mois.

Ces bouleversements sont d'autant plus importants que l'on a de plus en plus recours aux tests génétiques, lesquels vont rendre possibles beaucoup plus de diagnostics et augmenter les indications dans lesquelles ils pourront être effectués. La frontière est très poreuse entre la génétique somatique, sur les tumeurs par exemple, et la génétique constitutionnelle, qui correspond aux données du génome de chacun.

Les pratiques médicales vont se trouver bouleversées, car les interprétations des tests sont très complexes à gérer : de nombreuses conditions régissent l'expression des gènes, notamment l'épigénétique, c'est-à-dire l'impact de l'environnement sur le génome. En outre, les connaissances évoluant très vite, il est parfois nécessaire de reprendre certaines analyses. Il est ainsi possible, à la suite de nouvelles découvertes, de diagnostiquer une maladie qui nous avait échappé.

Les tests génétiques pourraient également avoir un impact important sur le diagnostic prénatal et l'information préconceptionnelle, si jamais la France venait à autoriser de tels diagnostics, mais aussi sur l'organisation des soins.

Il faut clairement prévoir une information accrue du grand public sur ces analyses génétiques et surtout accompagner les personnes concernées, gérer l'incertitude et l'impact sur la famille et les apparentés, afin de leur permettre de faire les choix les plus appropriés, sachant que tout le monde n'a pas envie de savoir. C'est un droit qu'il faut absolument respecter.

Ces tests auront évidemment un impact sur les parcours de soins et sur toutes les spécialités médicales. Il va donc falloir mieux former les professionnels, les généralistes comme les spécialistes, à l'arrivée de ces nouvelles thérapeutiques afin qu'ils puissent conseiller leurs patients.

Il faudra également organiser l'expertise, car les personnes capables d'analyser les génomes ne sont pas légion en France, ce qui soulève une question d'organisation dans les territoires. Nous pourrions peut-être organiser des plateformes d'expertise et de téléconsultation pour permettre un accès équitable de tous les patients à cette expertise, quels que soient leurs lieux de résidence et de prise en charge. Il faudra également ajuster les capacités d'analyse.

Se pose également la question des ressources humaines. Les équipements et le personnel, y compris les biologistes des plateformes de séquençage, devront être adaptés. Les généticiens étant une ressource rare et limitée, il va falloir former les autres spécialistes, y compris pour les spécialités non médicales comme les conseillers en génétique, qui sont extrêmement précieux. Ce métier n'est malheureusement pas très attractif pour de nombreuses raisons, liées notamment à la rémunération et à la pérennité des postes, ce à quoi nous travaillons actuellement avec le ministère.

Enfin, la génétique comprend une partie clinique, mais également une partie bio-informatique. Il faut donc former des ingénieurs en génétique et des *data scientists* et prévoir des modèles de financement adéquats. Les analyses ne sont en effet pas toujours cotées à leur juste valeur aujourd'hui, certaines étant toujours considérées comme relevant de la recherche.

J'évoquerai à présent quelques points de vigilance sur la partie législative et réglementaire.

Nous venons de le voir, la génétique avance très vite, plus vite que la loi, qui régit fort heureusement une grande partie des analyses génétiques, celles-ci devant être encadrées. Par conséquent, nous devrions réfléchir à mettre en place un droit un peu plus souple afin de pouvoir l'ajuster en temps et en heure aux évolutions scientifiques, qui sont très rapides : il paraît ainsi plus facile d'ajuster un décret, renvoyant éventuellement à des bonnes pratiques. Veillons à ne pas avoir un train de retard, comme cela nous arrive parfois sur certains sujets.

Il nous faut également discuter de l'encadrement de la restitution des données génétiques pour les mineurs, notamment en cas de données incidentes, en particulier lorsqu'il n'existe pas de traitement ou de mesures de prévention immédiates. L'idée est de laisser ces enfants atteindre l'âge de la majorité et de leur donner le choix de savoir ou pas. C'est un droit fondamental. Il nous faut nous mettre d'accord sur ce sujet et ajuster les textes en conséquence.

Il nous faut par ailleurs nous interroger sur la gestion des données de séquençage produites, y compris par le secteur privé. Les patients ne pourront pas interpréter les données brutes de séquençage, qui doivent leur être restituées par le prescripteur. Comment gérer la confrontation entre la réglementation, qui prévoit l'accès des patients à leurs données, et la loi relative à la bioéthique, qui prévoit un encadrement très précis de ces données ?

J'évoquerai pour finir un point qui concerne les professionnels de santé. Actuellement, un agrément, délivré par l'Agence de la biomédecine, est nécessaire pour pouvoir signer certaines analyses génétiques. Cette procédure est sans doute obsolète aujourd'hui, compte tenu de l'afflux des demandes. Peut-être est-il nécessaire de réinterroger le cadre, tout en restant très respectueux des procédures de restitution des résultats. Comme il arrive, à l'occasion d'analyses somatiques, que l'on découvre des anomalies constitutionnelles, il faut organiser et sécuriser les parcours, ce que prévoit déjà la loi relative à la bioéthique, mais également revoir les dispositions relatives à l'agrément pour faire face à l'afflux de demandes et éviter les pertes de chances pour les patients.

M. Damien Salanville, médecin généticien, chef du service de génétique du CHU de Lyon, président de la Fédération française de génétique humaine. – L'examen des caractéristiques génétiques constitutionnelles d'une personne est strictement encadré par la loi. Cet acte s'inscrit nécessairement dans un parcours de soins complet, impliquant une indication médicale précise, une prescription formelle, le recueil du consentement éclairé et une information délivrée aux familles. Le test génétique constitue l'analyse technique, distincte de l'interprétation médicale qui s'ensuit. Il convient de différencier la démarche médicale du test dit « récréatif », mentionné précédemment. Je m'attacherai à traiter l'ensemble des points sollicités dans le temps qui m'est imparti et demeurerai disponible pour tout échange ultérieur.

Il importe de rappeler que la génétique se subdivise en trois domaines majeurs. Premièrement, la génétique clinique, qui repose sur des consultations auprès de patients présentant, par exemple, des prédispositions aux cancers, des malformations ou des troubles du développement intellectuel chez l'enfant. Deuxièmement, la génétique moléculaire, qui se consacre à l'étude de l'acide désoxyribonucléique (ADN). Troisièmement, la cytogénétique, qui analyse les chromosomes. La génétique médicale est reconnue comme une spécialité à part entière depuis 1995, sous l'impulsion du professeur Jean-François Mattei, ancien ministre de la santé.

Chaque être humain est constitué de cellules, dont la grande majorité possède un noyau abritant notre patrimoine génétique, hérité pour moitié de chaque parent. Ce patrimoine est porté par les chromosomes, structures composées d'ADN et de protéines, sur lesquelles se situent les gènes. Ces derniers codent pour la production de protéines indispensables au fonctionnement de l'organisme. L'essentiel des examens génétiques se concentre sur l'ADN nucléaire. Deux approches techniques historiques permettent de l'étudier : la génétique moléculaire, qui déchiffre la séquence des quatre lettres de l'ADN (A, T, G, C), comparable à la lecture lettre par lettre d'un livre ; et la génétique chromosomique, qui offre une vue d'ensemble du patrimoine, comparable à l'observation globale d'une bibliothèque sans en lire le détail.

Je présenterai quatre techniques principales, bien que d'autres existent. Le caryotype, examen historique, permet de visualiser l'ensemble des chromosomes et a permis d'identifier la première anomalie chromosomique, la trisomie 21. Il reste un examen de référence pour l'analyse des chromosomes. Le séquençage, quant à lui, s'apparente à la lecture précise d'un paragraphe spécifique, permettant de repérer une éventuelle « faute d'orthographe » dans le code génétique.

Ces technologies ont connu deux évolutions majeures. D'une part, l'analyse chromosomique sur puce à ADN (ACPA) a révolutionné la cytogénétique il y a une vingtaine d'années. Cette technique offre une résolution cent fois supérieure à celle du caryotype, permettant de détecter des pertes ou des gains de matériel génétique invisibles auparavant. D'autre part, l'avènement du séquençage massif en parallèle, aussi appelé séquençage haut débit ou *Next Generation Sequencing* (NGS) permet désormais de lire l'intégralité des livres de la bibliothèque simultanément. Alors que la méthode historique de Sanger ne lisait que de courts fragments, le NGS permet d'analyser l'intégralité d'un gène, des panels de gènes, l'exome (l'ensemble des régions codantes, soit environ 1,5 % du génome), ou le génome entier (*Whole Genome Sequencing*), même si certains endroits sont plus difficiles à lire. Le séquençage du génome entier se fait sur des machines spécialisées, dans le cadre du plan France médecine génomique (PFMG).

L'objectif de ces analyses est l'identification de variants, c'est-à-dire de différences par rapport à une séquence de référence. Chaque individu est porteur d'environ quatre millions de variations. L'enjeu central réside dans leur interprétation.

Il existe trois grands types de variations. Les *single nucleotide variants* (SNV), qui correspondent au changement d'un seul nucléotide, constituent la majorité d'entre elles. À titre d'exemple, une séquence de référence ATACTC devient ATAATC, le C a été changé en A. Viennent ensuite les variations de la structure, c'est-à-dire des chromosomes qui portent l'information génétique. Il peut y avoir un gain ou une perte d'un morceau de chromosome ou d'un chromosome entier. Par exemple, la trisomie 21 est une variation de nombre, une *copy number variation*, l'individu étant porteur d'un chromosome en plus. Enfin, les variations équilibrées, les *balanced structural variations*, sont moins connues et moins fréquentes. Dans ce cas, la bibliothèque est mal rangée. Il n'y a ni perte ni gain, tout y est, mais il y a eu des échanges, des livres sont rangés au mauvais endroit.

L'arrivée du séquençage massif en parallèle permet d'identifier, grâce à des algorithmes et à des pipelines – d'où l'importance de la bio-informatique – des variations nucléotidiques (SNV). Les pertes et les gains de matériel génétique sont de mieux en mieux

identifiés malgré quelques difficultés qui persistent. Les variations équilibrées sont de mieux en mieux détectées mais il reste du travail afin de bien les identifier.

L'enjeu est l'interprétation médicale des variants. Si les variants sont pathogènes, il est possible de poser un diagnostic et, en cas de maladie rare, de diminuer l'errance diagnostique, mais aussi de poser un pronostic, bon ou mauvais, notamment en oncologie. Une fois la cause identifiée, on peut déterminer le risque de récurrence et faire un travail de conseil génétique approprié au patient, voire proposer un diagnostic prénatal. Enfin, le séquençage a des implications thérapeutiques, en particulier pour l'accès à des thérapies ciblées, tant dans le domaine du cancer que pour certaines maladies constitutionnelles.

Les variants identifiés sont classés en trois catégories : pathogènes, lorsqu'ils expliquent les symptômes ; bénins, aussi appelés polymorphismes, dont nous sommes tous porteurs et qui relèvent de la diversité humaine normale ; et variants de signification clinique indéterminée (VSI ou VUS), lorsque les connaissances actuelles ne permettent pas de conclure. Ces derniers concernent environ 10 % des analyses de génome. De plus, l'examen pangénomique peut révéler des données secondaires ou additionnelles, c'est-à-dire des anomalies découvertes fortuitement, sans rapport avec l'indication initiale, comme une prédisposition au cancer lors d'une analyse pour déficience intellectuelle.

Les examens de génétique peuvent être réalisés à tout âge : en prénatal, à la naissance, en néonatal, à l'âge adulte et même, depuis la loi relative à la bioéthique de 2021, en *post-mortem*, ce qui n'était pas possible auparavant.

L'activité génétique est en constante augmentation, avec 213 000 consultations de génétique et plus de 800 000 examens des caractéristiques génétiques d'une personne (ECGP) réalisés, couvrant des pathologies constitutionnelles ou acquises, couvrant les périodes prénatale, néonatale, postnatale et, depuis la loi de bioéthique de 2021, *post-mortem*. La consultation est souvent demandée pour poser un diagnostic, point qui est soutenu par le plan national maladies rares (PNMR4) et l'Institut national du cancer (Inca).

Une anomalie peut être innée ou bien acquise, somatique, c'est le cas par exemple dans les cancers. Il existe donc deux types d'examens, ceux qui visent à poser un diagnostic, à mettre un nom sur une maladie, et ceux qui relèvent du dépistage, par exemple le dépistage prénatal non invasif de la trisomie 21.

Le plan France médecine génomique 2025 vise à intégrer le séquençage du génome dans la pratique clinique courante pour améliorer le diagnostic, la prévention et la prise en charge, dans un cadre éthique, public et équitable. Actuellement, deux laboratoires, SeqOIA et Auragen (Auvergne-Rhône-Alpes Génomique), permettent un accès équitable, autant que possible, aux tests génétiques.

Le PFMG a permis de passer d'une génétique ciblée à une approche pangénomique, de réduire l'errance diagnostique pour de nombreux patients et de proposer des thérapies ciblées, mais nous faisons face à de nouveaux enjeux : la gestion des variants de signification incertaine ou inconnue, qui représentent environ 10 % des variants ; les données incidentes et la nécessité de réinterpréter les résultats au vu des nouvelles connaissances que l'on ne cesse d'acquérir dans le domaine.

Ce plan présente toutefois des limites. Il ne relève pas du droit commun – il est soutenu par le cabinet du Premier ministre – et se heurte à un problème de ressources humaines : nous manquons de conseillers en génétique, de généticiens et de généticiens biologistes.

Le PFMG est un levier majeur et indispensable, mais il doit désormais évoluer vers un modèle pérenne, intégré aux parcours de soins, avec un financement, une gouvernance et une organisation adaptés à la médecine génétique de routine. L'inspection générale des affaires sociales (Igas) et l'inspection générale de l'éducation, du sport et de la recherche (IGÉSR) travaillent actuellement à un rapport sur ce sujet.

J'en viens aux VSI, aux PRS (*Polygenic Risk Scores*) et aux données incidentes.

Les VSI traduisent en quelque sorte un état transitoire de la connaissance. Ce qui est considéré aujourd'hui comme un VSI, c'est-à-dire une incertitude, pourra dans quelques années, voire quelques mois, être reclassé grâce à de nouvelles connaissances scientifiques. Ils représentent environ 10 % d'un génome donné.

Les PRS sont déterminés à partir de nombreux variants et non d'un seul. Plusieurs gènes, pris ensemble, peuvent être associés à un sur-risque ou un sous-risque. Ce n'est ni une fatalité ni même un diagnostic, mais cela permet d'identifier des populations dont le risque de développer telle ou telle maladie est plus élevé.

Enfin, les données additionnelles, que sont les données incidentes et les données secondaires ont fait l'objet de nombreux travaux de l'Agence de la biomédecine et de dispositions de la loi relative à la bioéthique. Une donnée incidente, c'est une donnée qui ne faisait pas l'objet de la recherche initiale, visant à expliquer une pathologie, mais qui apparaît fortuitement au cours de la recherche : on peut par exemple découvrir ainsi une prédisposition à tel ou tel cancer. Ces données incidentes peuvent apparaître alors même que lors d'un séquençage pour la recherche d'une maladie donnée, des filtres aussi appelés pipelines sont utilisés pour s'intéresser seulement à des variants pertinents pour la maladie recherchée.

Par ailleurs, lorsqu'un séquençage complet du génome est effectué pour examiner les variants qui nous intéressent, il est toujours possible d'effectuer volontairement des recherches dans ce génome au-delà de la recherche initiale : on parle alors de données secondaires. La loi de 2021 a tranché : les données incidentes sont autorisées, mais pas les données secondaires, contrairement aux États-Unis, par exemple.

Je veux en conclusion insister sur un point important : nous devons parvenir à mieux structurer le parcours du patient après le rendu des résultats. À cette fin, dans le cadre du livre blanc de la génétique médicale demandé par Marine Jeantet, nous proposons la mise en place de centres pluridisciplinaires de prévention et de santé en médecine génomique.

Beaucoup d'incertitude demeure en la matière, vous l'aurez compris : la génétique ne permet pas de tout savoir. Il faut le reconnaître et donner le temps et les moyens de prendre en compte cette incertitude, par des consultations plus longues et incluant la réinterprétation des données en fonction de l'évolution des connaissances. Il faut également noter l'importance d'une meilleure formation des professionnels et une meilleure information des citoyens sur les examens : c'est un enjeu de santé publique qui concerne toute la population. J'y insiste, la médecine génomique ne sait pas tout : elle accepte l'incertitude, l'explique et l'utilise au bénéfice des patients dans un contexte clinique.

Mme Salima El Chehadeh, généticienne clinicienne au service de génétique médicale du CHU de Strasbourg, coordonnatrice du centre de référence maladies rares Déficiences intellectuelles de causes rares. – Je vous remercie de me donner l’occasion de vous parler des tests génétiques en pratique clinique courante.

Le parcours d’un patient atteint d’une maladie rare est une longue odyssée, semée de consultations, d’hospitalisations, de prises de sang et examens d’imagerie ; l’errance diagnostique peut parfois durer plusieurs années. Néanmoins, la consultation de génétique intervient plus précocement au sein du parcours de soins que par le passé.

La génétique a fait d’immenses progrès ces dernières années, les avancées scientifiques permettant des découvertes constantes de nouveaux gènes. Néanmoins, du moins pour les troubles du développement intellectuel, quelque 50 % des cas restent non résolus.

La consultation de génétique est très diversifiée. Elle concerne tous les âges de la vie, du fœtus à la personne âgée, et couvre un large spectre de maladies rares. Quel que soit le patient qui vient nous consulter, sa première question, ou celle de ses parents, est toujours la même : cette maladie est-elle d’origine génétique et peut-elle être transmise ? S’y ajoute, notamment pour les parents dont un premier enfant est atteint d’une maladie génétique bien identifiée, la question du risque de récurrence pour un futur enfant, et des moyens de l’éviter.

Certaines consultations se font dans un contexte prénatal : lorsque l’échographie détecte des malformations du fœtus, on peut proposer des analyses génétiques, par le biais d’une amniocentèse, visant à préciser le pronostic et à éclairer la décision des couples quant à l’issue de cette grossesse.

Enfin, il arrive qu’une personne en très bonne santé nous consulte parce que des personnes apparentées sont atteintes d’une maladie génétique ; cette personne souhaite connaître son risque de porter le variant familial en question et de le transmettre.

Le déroulement d’une consultation de génétique suit une méthodologie rigoureuse. Comme dans toute consultation médicale, nous interrogeons le patient ou, dans le cas d’un enfant, ses parents, sur les antécédents familiaux et nous dessinons un arbre généalogique pour visualiser le mode de transmission potentiel de la maladie. Ensuite, nous procédons à un examen clinique complet du patient, à la recherche de signes morphologiques susceptibles de nous aiguiller et d’évoquer telle ou telle maladie génétique précise. Enfin, à l’issue de la consultation, nous pouvons être amenés, si cela nous paraît pertinent, à prescrire une analyse génétique.

Le professeur Sanlaville a présenté les différents types d’analyses. À Strasbourg, nous pouvons réaliser localement certaines d’entre elles, notamment l’analyse chromosomique sur puce à ADN (ACPA) et l’exome. D’autres analyses nécessitent d’être externalisées ; nous envoyons alors l’ADN vers des laboratoires d’autres CHU français pour réaliser des panels de gènes ciblés, par exemple sur des pathologies cardiaques ou osseuses. Enfin, le séquençage du génome complet peut être effectué dans le cadre du PFMG, par le biais des plateformes Auragen ou SeqOIA.

J’en viens aux différents types de résultats que peut donner un séquençage de génome, à commencer par les résultats dits « non concluants ». Nous préférons ce terme à celui de « négatif », car en génomique, un résultat est susceptible d’évoluer avec le temps. Un résultat est non concluant quand la cause moléculaire de la maladie n’a pas été identifiée :

aucun variant causal ou pathogène n'est décelé chez le patient. Cette absence de réponse, qui prolonge l'errance, est souvent mal vécue.

Dans de tels cas, nous proposons systématiquement de réévaluer l'enfant à distance. En effet, certains signes cliniques ou morphologiques, absents initialement, peuvent apparaître avec le temps, ce qui est bien connu en syndromologie, et nous aider ultérieurement pour le diagnostic.

L'évolution des connaissances peut aussi, pendant cette période, amener à la découverte de nouveaux gènes ou mécanismes mutationnels. Ainsi de la découverte, en 2024, du gène RNU4-2, qui a permis le diagnostic de plus d'une centaine de patients français atteints de troubles du développement intellectuel, dont les analyses génétiques étaient jusqu'alors restées non concluantes.

Le temps permet aussi le développement de nouvelles technologies, comme les techniques multiomiques, par lesquelles on analyse non pas uniquement l'ADN, mais aussi l'ARN, les protéines et le métabolisme, ce qui permet d'augmenter le rendement diagnostique dans les maladies rares.

Un résultat non concluant n'est donc pas une fin en soi ; nous ne clôturons pas le dossier. La combinaison des trois éléments que j'ai évoqués – réévaluation clinique, évolution des connaissances et nouvelles technologies – peut parfois aboutir à un diagnostic plusieurs années plus tard.

J'en viens aux résultats dits « pathogènes ». Lorsque nous identifions un variant dans l'ADN d'un patient, toute la difficulté est de connaître sa signification. Le professeur Sanlaville a bien exposé la classification entre les variants bénins, les variants pathogènes et ceux de signification inconnue. Un variant est pathogène quand il est clairement établi qu'il est responsable de la pathologie du patient. Dans la plupart des situations, cela signifie au moins la confirmation du diagnostic et la fin de l'errance ; pour les maladies d'enfants, cela peut aussi avoir le bénéfice de déculpabiliser certains parents ayant tendance à se sentir responsables de cette maladie. Enfin, cela permet de répondre à la question cruciale du risque de récurrence chez un futur enfant.

Prenons l'exemple d'un nourrisson atteint d'une maladie musculaire dès la naissance. Le séquençage de son génome a permis d'identifier chez lui un variant pathogène dans le gène MTM1 situé sur le chromosome X, qui est responsable de la myopathie centronucléaire, maladie rare des muscles.

Ceci permet tout d'abord de mettre un terme aux examens complémentaires invasifs et douloureux à visée diagnostique. Nous pouvons mettre en place un suivi médical adapté et, potentiellement, l'inclure dans un essai clinique. Quant au risque de récurrence, il peut désormais être évalué : le variant est hérité de la mère ; comme c'est souvent le cas pour les variants du chromosome X, celle-ci est asymptomatique, mais le risque de récurrence est de 50 % pour un futur garçon, ce qui est considérable. Le couple pourra donc bénéficier d'un diagnostic prénatal ou préimplantatoire pour un futur projet parental, s'il le souhaite. Enfin, ce résultat permet aussi le dépistage des apparentés à risque de la famille qui le souhaiteraient ; les femmes qui seraient porteuses de ce variant pourraient à leur tour bénéficier d'un diagnostic prénatal ou préimplantatoire.

J'en viens aux VSI, les variants de signification inconnue. La signification et l'implication diagnostique du variant sont dans ce cas incertaines. Le lien avec la pathologie ne peut pas être établi, et ce variant ne peut pas être utilisé pour le conseil génétique : aucun diagnostic prénatal ou préimplantatoire ne sera possible.

Ce résultat est particulièrement mal vécu par les familles, car il maintient l'incertitude. Il peut même s'avérer extrêmement anxiogène. En effet, lorsque nous citons un gène, les parents, de manière tout à fait humaine, effectuent des recherches sur internet. Ils peuvent alors s'imaginer des scénarios catastrophiques – problèmes cardiaques, épilepsie – alors même que nous ne sommes peut-être pas sur le bon gène. Pour les couples ayant un projet parental, l'incertitude décisionnelle est totale : comment se projeter sereinement dans une nouvelle grossesse sachant qu'un risque existe potentiellement, mais ne peut être contourné ?

Reprenons l'exemple de notre nourrisson, mais imaginons cette fois que le génome identifie un VSI dans le même gène, toujours hérité de la mère. Le laboratoire nous indiquera qu'il s'agit d'une piste intéressante, mais insuffisante sur le plan des preuves moléculaires. Il faut alors entamer une longue enquête conjointe entre généticiens, cliniciens, biologistes et scientifiques, pour reclasser ce variant, dans un sens ou dans l'autre. Une étude familiale peut être pertinente : on recherchera le variant chez les grands-parents maternels.

Nous nous appuyons aussi sur la littérature scientifique : si le même variant est rapporté chez plusieurs patients atteints de cette pathologie, il s'agit d'un argument fort pour le considérer comme pathogène. Nous pouvons aussi être amenés à réaliser des examens comme une biopsie du muscle affecté, afin de déceler au microscope des signes histologiques spécifiques de cette myopathie centronucléaire. Enfin, nous pouvons réaliser des études fonctionnelles, pour déterminer si la protéine codée par le gène MTM1 est produite et fonctionnelle : si le variant a un impact prouvable à l'échelle cellulaire, c'est là encore un argument fort en faveur de son caractère pathogène.

Vous comprenez bien que toutes ces études et ces enquêtes prennent beaucoup de temps. Il arrive qu'un événement, une nouvelle grossesse par exemple, précipite le cours des choses. Si, dans un cas comme celui que j'ai choisi comme exemple, le fœtus est de sexe masculin, la situation devient très anxiogène pour le généticien, du fait de l'incertitude de la situation et de l'impossibilité de proposer un diagnostic prénatal.

J'en viens enfin aux données incidentes, c'est-à-dire aux résultats sans lien avec l'indication initiale de l'analyse : par exemple, un patient venu nous consulter pour un problème cardiaque chez qui l'on identifie un variant génétique lui faisant encourir une prédisposition à un cancer. Ces résultats ont un impact psychologique à la fois immédiat et durable : nous révélons au patient un risque inattendu de maladie grave, sans qu'il l'ait sollicité. Une double question se pose : faut-il communiquer au patient ces données incidentes et, si oui, de quelle manière ?

Un travail est en cours avec l'Agence de la biomédecine. Actuellement, nous adoptons une approche collégiale *via* des réunions de concertation pluridisciplinaire. L'hétérogénéité des milliers de maladies rares rend difficile l'établissement d'un cadre législatif unique. Il nous semble nécessaire de privilégier une réflexion au cas par cas, intégrant l'histoire familiale et le contexte éthique, pour mettre en balance le bénéfice médical de l'information et ses conséquences psychologiques délétères.

Illustrons ces situations par un dernier exemple : une patiente souffrant d'une maladie cardiaque dont le séquençage du génome ne permet pas de trouver de mutation en lien avec une telle pathologie, mais identifie en revanche un variant pathogène dans le gène BRCA1, qui prédispose au cancer du sein et de l'ovaire. À l'évidence, l'impact psychologique est majeur : sans répondre à la question initiale, nous annonçons à la patiente un risque de nouvelle maladie grave et de nouvelles incertitudes.

Néanmoins, cela doit être mis en balance avec l'intérêt pour la patiente et sa famille d'un suivi des risques de cancer : en lui annonçant ce résultat, on peut mettre en place une prise en charge préventive, envisager une chirurgie prophylactique, et dépister en cascade les personnes apparentées qui le souhaiteraient pour, là encore, permettre une surveillance adaptée.

En conclusion, vous l'aurez compris, les technologies génomiques sont de plus en plus puissantes. En cherchant mieux, nous trouvons davantage, mais ce surcroît d'information génère inévitablement plus d'incertitudes. Notre pratique clinique navigue au cœur de cette complexité, en tentant de garder pour boussole le bien du patient, guidée par le principe fondamental de la médecine : *primum non nocere*, en premier lieu ne pas nuire.

Mme Emmanuelle Génin, directrice de recherche et directrice de l'Institut thématique Génétique, génomique fonctionnelle et biotechnologies de l'Inserm. – Je vous remercie de me donner l'occasion de vous présenter les travaux de mon unité de recherche sur la diversité génomique de la population française, travaux qui peuvent contribuer à répondre aux interrogations sur les effets des variants.

Comme mes collègues l'ont exposé, la réalisation d'un examen génétique débute invariablement par une étape de comparaison. Il s'agit de confronter le génome du patient à la séquence de référence du génome humain, établie au début des années 2000. Cette comparaison permet d'identifier les différences, c'est-à-dire les variants. Toutefois, cette identification ne constitue que la moitié du chemin. L'étape la plus ardue demeure l'interprétation de ces quelque quatre millions de variants découverts chez un individu. La grande majorité d'entre eux sont neutres, sans effet pathologique, et se retrouvent couramment en population générale.

Cette observation fonde notre méthodologie : la fréquence d'un variant au sein de la population générale constitue un premier filtre puissant. Nous partons du principe qu'un variant fréquent dans la population peut être éliminé des analyses diagnostiques, car il est *a priori* bénin. Cependant, pour appliquer ce filtre avec pertinence, il est impératif de disposer de données de référence fiables correspondant à la population d'origine du patient.

Cet enjeu est fondamental, car une méconnaissance de l'origine populationnelle peut conduire à des erreurs de diagnostic dramatiques. Il en est ainsi des cardiopathies hypertrophiques de patients d'origine africaine : il y a plusieurs années, l'on ne disposait pas de données adéquates sur les populations africaines, ce qui a conduit, sur la base de l'absence d'observations de certains variants dans les populations européennes, à annoncer aux patients des risques de maladie, alors que ces variants étaient en fait fréquents dans leur population d'origine.

Dans la pratique, aujourd'hui, on a recours pour cette étape du diagnostic à des bases de données internationales ; les données en question sont surtout agrégées à partir de séquençages de génome réalisés aux États-Unis. La base la plus souvent utilisée s'appelle

gnomAD (*Genome Aggregation Database*) ; elle regroupe les données de quelque 800 000 individus, dont une large proportion est d'origine européenne. Cependant, il est difficile d'identifier des populations plus précises au sein de cette catégorie : certains pays sont identifiés, mais d'autres sont regroupés dans des sous-catégories assez larges, Nord ou Sud de l'Europe par exemple. De fait, la base comprend très peu de données françaises.

Les premiers projets que nous avons réalisés sur la population française, qui portaient essentiellement sur des personnes originaires du nord et de l'ouest de la France, ont permis d'identifier certaines différences entre leurs génomes et ceux d'individus d'origine anglaise, espagnole ou italienne, plus représentés dans la base gnomAD. Nous parvenons ainsi à combler ce vide sur la carte géogénétique de l'Europe.

Nous nous sommes intéressés au nombre de variants dans le génome de chaque individu que nous avons analysé. Sans introduction d'un schéma géographique, je le rappelle, ce nombre de variants avoisine 4 millions. En revanche, si l'on ne s'intéresse qu'aux variants absents des bases de données internationales, il n'est plus que de 8 000 à 11 500 ; surtout, on observe alors un gradient très net : les variants absents des bases sont décelés à une fréquence supérieure quand on va vers le centre de la France, alors que les populations de l'Ouest ou du Nord sont plus proches des populations de Grande-Bretagne, mieux représentées dans gnomAD.

Ces données nous permettent aussi de réaliser des études plus précises de la structure génétique de la population. Quand on s'intéresse à la proximité génétique des individus au sein de la population analysée, on peut faire du *clustering*, construire des sous-groupes géographiques. La génétique nous apprend ainsi beaucoup sur l'histoire du peuplement, *a fortiori* quand on compare les génomes actuels à de l'ADN ancien. Des recoupements sont également possibles avec des études linguistiques ou fondées sur les patronymes. De la sorte, on peut parvenir à une stratification plus fine. Tout cela montre l'importance de disposer de données géographiques très précises sur l'origine des individus pour analyser la fréquence des variants présents dans leur génome.

Nous avons commencé nos études par l'Ouest de la France, mais le PFMG nous a donné la possibilité de les étendre au reste du pays, en nous appuyant sur une grande cohorte en population générale, la cohorte Constances. Nous avons commencé par envoyer des questionnaires aux volontaires de cette cohorte afin de disposer d'informations sur les lieux de naissance de leurs parents et de leurs grands-parents. À partir de là, nous avons sélectionné un ensemble d'individus – environ 15 000 – dont les grands-parents étaient nés dans un rayon d'une cinquantaine de kilomètres, afin de donner un ancrage géographique fort aux schémas à élaborer, et nous leur avons envoyé des kits salivaires. Au retour des kits, nous ne sommes pas allés jusqu'au séquençage complet de chaque génome, mais nous avons procédé à du génotypage, c'est-à-dire des analyses ciblant uniquement des variants assez fréquents. Cela nous a permis de procéder à une nouvelle sélection, de 4 000 individus, dont les données serviraient à établir une carte. De la sorte, nous sommes parvenus à une couverture assez complète du territoire national ; nous avons eu un peu moins de succès dans le Sud-Est seulement.

Plusieurs exemples montrent l'intérêt de la cartographie à laquelle nous sommes parvenus. Ainsi, en premier lieu, pour le variant conférant la capacité à digérer le lactose, on observe un gradient très net, la fréquence de ce variant allant de 30 % dans le Sud-Est à plus de 75 % dans le Nord-Ouest. Dans le même esprit, le variant donnant la couleur bleue aux

yeux est plus fréquent à mesure que l'on va vers le nord. Enfin, un gradient similaire est observé pour le variant du gène HFE responsable de l'hémochromatose, maladie récessive de surcharge en fer : les fréquences, évidemment bien plus rares que pour les exemples précédents, varient du simple au quadruple du sud au nord de la France. Cela confirme et précise à la fois les gradients établis à l'échelle européenne à partir des bases internationales.

J'espère vous avoir convaincus de l'intérêt de disposer de ces données de référence sur la population générale pour une meilleure interprétation des génomes.

Toutefois, ces travaux ont leurs limites. En particulier, pour obtenir cette vision à l'échelle nationale, nous avons dû faire des choix et nous n'avons pas pu couvrir toute la population française : ont en particulier été exclus de l'étude les territoires d'outre-mer et les minorités. Il faut désormais que nous avancions vers une couverture plus exhaustive, ce qui requerra de nouveaux investissements, mais pourra aussi s'inscrire dans des efforts consentis à l'échelle européenne pour mettre en place des bases de données représentatives de la diversité génomique sur le territoire européen. Un projet vise ainsi à collecter 100 000 génomes à l'échelle européenne, ce qui est encore relativement peu : il faudrait plutôt une quantité similaire à l'échelle française, mais seuls 18 000 génomes seraient collectés dans notre pays.

Nous devons aussi développer notre expertise pour mieux affronter l'incertitude qui entoure les tests génétiques. Cela implique aussi une communication plus développée à destination du public, qui doit avoir conscience des limites de ces tests.

Mme Dominique Voynet, députée, rapporteure. – En somme, un résultat non concluant ou un variant de signification incertaine peut, au fil du temps, conduire à une réévaluation de la situation. Il est donc important de conserver le matériel génétique du patient, même si l'on ne sait pas exactement à qui il appartient. Il est assez compliqué de demander l'accord de chaque patient pour chaque projet de recherche. Il y a donc peut-être une piste à explorer du côté de l'assouplissement de ce genre de procédure. Conserver, oui, mais dans quelles conditions ? Quand réévaluer ? Qui conserve ce matériel et qui y a accès ?

Il y a énormément de variants – 4 millions en moyenne, avez-vous dit. Quels sont les outils de filtre ? Les appareils de séquençage sont essentiellement américains, et l'entreprise Illumina domine totalement le marché. Quelle est la contribution de l'intelligence artificielle ? Où sont les serveurs ? Qui conserve les données ? Restons-nous totalement souverains dans ce domaine ? Quel est le partage des tâches entre la machine, l'intelligence artificielle et l'être humain ? Se pose, de plus, un problème de ressources humaines...

J'ai bien compris qu'il y avait différentes catégories de généticiens : des biologistes, des cliniciens, des scientifiques. Comment devient-on généticien ? Comment s'effectuent la coordination et la répartition des rôles entre les différentes familles de généticiens ?

Mme Salima El Chehadeh. – Concernant la conservation de l'ADN, les choses évoluent très vite. En cinq ans, le paysage a changé. Classiquement, nous proposons aux familles de conserver l'ADN en banque dans notre laboratoire lorsque nous savons que nous pouvons être amenés à le réutiliser. C'est ce que nous faisons déjà pour l'analyse chromosomique : l'ADN était conservé en banque pendant plusieurs années. Pour le génome, c'est un peu différent. Certains généticiens effectuent une mise en banque dans leur laboratoire local tout en envoyant les échantillons sur des plateformes comme Auragen et SeqOIA pour lancer l'analyse.

Quant à la réévaluation clinique, il n'y a pas de règle, c'est du cas par cas. Nous essayons de revoir les enfants tous les ans, parfois tous les deux ans. Le problème est la carence en médecins, mais aussi en généticiens, cliniciens et biologistes. Même en insistant, nous avons du mal à voir autant de patients que nous le souhaiterions et les listes d'attente sont extrêmement longues. Nous essayons de réévaluer les enfants au moins une fois par an, et parfois plus tôt en cas d'événement intercurrent ou d'évolution de leur histoire clinique.

M. Damien Sanlaville, médecin généticien, chef du service de génétique du CHU de Lyon, président de la Fédération française de génétique humaine. – La coordination en génétique implique différentes voix et professions : des cliniciens, des biologistes, des scientifiques. Il y a la spécialité de génétique médicale, mais d'autres spécialistes se forment de plus en plus à la génétique, ce qui constitue un enjeu. Il y a aussi les conseillers en génétique ou les chargés de parcours génomique, qui sont importants.

Qui conserve les données ? Dans le cadre du soin, ce sont soit les laboratoires qui font le diagnostic, soit des centres de ressources biologiques. Il existe deux types de données : la donnée biologique, comme l'ADN, et la donnée informatique. Je ferais une différence entre ce que l'on appelle le *wet lab* et le *dry lab*. Les machines que vous avez vues sur SeqOIA, et notamment les machines américaines que vous avez citées, permettent de produire la séquence, mais la valeur ajoutée réside dans l'interprétation de cette séquence, et c'est là que l'intelligence artificielle commence à prendre de l'importance.

Des bio-informaticiens définissent des moyens d'identifier ce que l'on recherche ; ce sont des développements en cours et qu'il faut soutenir. *In fine*, c'est un biologiste, titulaire d'un agrément, comme l'a rappelé Mme Jeantet, qui donne son interprétation médicale en faisant le lien entre la biologie, la génétique et le constat clinique. Nous organisons des réunions de concertation entre biologistes et cliniciens pour donner la meilleure réponse possible.

Les données informatiques sont stockées dans des serveurs habilités comme hébergeur de données de santé (HDS). Il y a un enjeu de souveraineté, qui nous est parfois rappelé.

Comme Mme Jeantet l'a dit, ces données sont définitives. Une glycémie, on la mesure un jour, mais la semaine suivante, elle aura changé. La donnée génétique constitutionnelle, elle, demeure. C'est aussi une difficulté : sans prélever de nouveau le patient, un résultat qui était non concluant peut devenir concluant. Cela peut être perturbant.

Le faible nombre de personnes qui ont la compétence pour interpréter ces données est problématique. Devant le flux des patients, nous avons déjà du mal à interpréter pour une personne, donc la réinterprétation est d'autant plus difficile. S'il fallait interpréter toutes les données, à quelle fréquence et avec quels moyens faudrait-il le faire ? Sur ce point, l'intelligence artificielle, ou le collecteur analyseur de données (CAD) qui se met en place dans le cadre du PMFG 2025, pourraient être des atouts.

Mme Emmanuelle Génin. – Nous avons surtout parlé de variants qui se situent dans les parties codantes du génome, lesquelles n'en constituent qu'un faible pourcentage. Il sera également nécessaire d'évaluer les parties non codantes du génome, qui constituent 98 % de celui-ci. Les méthodes d'intelligence artificielle commencent à être utilisées, mais pas encore dans ce cadre diagnostique. Il y a un réel besoin de recherche sur le reste du génome, où de nombreux éléments sont encore très mal connus. Cela reste la limite. Concernant ce qui est

évalué sur le codant, nous arrivons quelque peu à saturation de ce besoin d'intégrer plus rapidement les avancées de la recherche.

M. Damien Sanlaville. – La recherche des variants de signification inconnue conduit à des analyses dites post-génomiques, qui visent à comprendre la fonction biologique. Ma collègue a cité la transcriptomique, la protéomique, ainsi que l'épigénétique, qui a été très rapidement évoquée, et l'analyse de l'environnement. Un champ énorme s'ouvre donc encore dans nos recherches.

Mme Florence Lassarade, sénatrice, rapporteure. – Vous avez anticipé ma question sur l'épigénétique. Concernant l'errance diagnostique, je me demande s'il faut acculturer tous les médecins généralistes à la possibilité de réaliser des tests génétiques. Je suis pédiatre et, autrefois, nous étions formés à cela. La génétique et la cytogénétique faisaient partie de notre environnement ; nous faisons beaucoup de choses à la main, à l'œil. Je suis très inquiète de voir disparaître ce métier de pédiatre, qui était pourtant le plus pertinent pour orienter vers un diagnostic.

Ma deuxième question, que vous avez également évoquée, porte sur la restitution des données par le prescripteur. Comment évalue-t-on ce qui est souhaité par l'individu ? S'agissant des données incidentes, redoutez-vous des conséquences médico-légales si l'on n'a pas informé des possibilités d'exposition au cancer, par exemple ? Comment faudrait-il adapter la loi pour protéger également l'opérateur et le prescripteur ?

Mme Salima El Chehadeh. – L'exemple de la pédiatrie est très pertinent. Beaucoup de patients nous sont adressés par nos confrères pédiatres, que ceux-ci exercent en ville, en centre d'action médico-sociale précoce (Camsp) ou en institut médico-éducatif (IME), ainsi que par les neuropédiatres. Les médecins généralistes nous en adressent un peu moins, mais cela peut arriver. Il y a un intérêt majeur à acculturer nos confrères spécialistes ; cela prendra du temps, mais nous y travaillons.

Concernant votre seconde question, en consultation génétique, nous faisons signer un consentement. Sans ce document écrit, signé et complété par les parents ou par le patient lui-même s'il est majeur, il n'est pas possible de réaliser une analyse génétique. Sur ce consentement, standardisé à l'échelle nationale, un encart est consacré à la question de la donnée incidente. Nous posons donc la question aux personnes : « Si jamais nous identifions un élément sans lien avec la raison pour laquelle vous consultez, souhaitez-vous que nous vous communiquions ces résultats ? » Les patients cochent « oui » ou « non ».

M. Damien Sanlaville. – Historiquement, ce sont beaucoup les pédiatres qui ont porté la génétique, et cela reste le cas. Nous avons de très bons rapports avec nos collègues pédiatres, mais aussi, de plus en plus, avec d'autres spécialités, car on trouve des variants dans d'autres domaines : la cardiologie, la pneumologie ou la neurologie. Il y a donc un besoin d'acculturation, probablement aussi des médecins généralistes, pour orienter les patients. Pour les maladies rares, le plan national maladies rares (PNMR) aide. Les associations contribuent également à cette organisation et à cette acculturation, si bien que, dans les études de médecine, on parle maintenant davantage de génétique et d'orientation.

Le consentement est un point important. Le moment de l'information est un temps crucial dans la consultation génétique. La difficulté est de savoir jusqu'où aller dans l'information. En effet, dans le cas d'une donnée incidente, on ne sait pas ce que l'on va trouver. Cela prend donc du temps pour savoir comment informer sans inquiéter. Par

exemple, aux Assises de génétique humaine et médicale qui ont eu lieu la semaine dernière, des films ont été présentés sur la manière d'acculturer les personnes à consentir avant le test génétique. C'est un travail actuellement mené, en particulier par la Fédération française de génétique humaine (FFGH).

Mme Emmanuelle Génin. – Comme les patients ont la possibilité d'accéder à leurs données, il faut pouvoir contrôler cet accès, car il doit se faire de manière accompagnée, notamment en raison des découvertes incidentes.

Il faut bien déterminer ce qui doit être communiqué et en discuter, car, d'un laboratoire à l'autre, ce ne sont pas toujours les mêmes informations qui sont transmises. Il s'agit donc de pouvoir se coordonner sur ces points.

M. Gérard Leseul, député, rapporteur. – Sur la question des données incidentes, que répondent les patients au questionnaire que vous avez évoqué ?

Mme Salima El Chehadeh. – Dans la majorité des cas, ils répondent oui. S'ils ont des doutes, ils nous posent des questions. Qu'allons-nous chercher ? Nous expliquons que nous ne cherchons rien, mais que la technique peut révéler des choses. C'est une nuance qui n'est pas évidente à comprendre, en fonction du bagage et de la formation des patients. La difficulté est d'informer sans trop inquiéter.

Il peut arriver qu'une personne, venue nous voir pour un résultat, ait surtout retenu : « On va me trouver quelque chose. » Ces personnes, venues par exemple pour leur enfant, demandent : « M'avez-vous trouvé un cancer ? » Ce n'était absolument pas la question, mais cela montre que le sujet les a préoccupées, alors que ce n'était pas l'objectif premier de la consultation. Nous générons donc parfois une inquiétude, probablement à tort.

M. Damien Sanlaville. – Oui, le cas le plus fréquent est celui d'un enfant et de ses parents. Une donnée incidente peut être trouvée chez l'enfant, mais, en génétique, elle peut également concerner les parents. Il y a donc une sorte de rebond : cette information recueillie chez l'enfant peut aussi l'être sur les parents, ce qui est encore plus inattendu, et peut-être sur le reste de la famille. C'est un point très important en termes d'information et de compréhension des conséquences pour la famille, avec la question de l'information à la parentèle, qui a déjà été traitée dans le cadre de la loi.

M. Daniel Salmon, sénateur. – Merci de vos exposés. C'est un monde très particulier... Une fois que vous avez identifié un variant pathogène, que se passe-t-il en amont et en aval ? Quelles sont les recherches menées sur les origines ? Avec qui travaillez-vous pour essayer de déceler d'où ce variant vient ? Lorsqu'on l'a identifié, je suppose que des thérapies sont mises en place. Il s'agit de bien cibler l'intérêt de ce dépistage : qu'en fait-on en amont et en aval ? Enfin, nous sommes dans un moment où il faut prioriser, car les finances publiques ne sont pas au beau fixe. Quels sont les coûts inhérents à ces recherches ?

M. Damien Sanlaville. – Concernant l'origine, il s'agit le plus souvent de ce que l'on appelle des variants *de novo*, c'est-à-dire qu'un accident s'est produit au moment de la transmission du patrimoine génétique. Il peut y avoir des prédispositions, notamment environnementales. Nous savons, par exemple, que les rayons X peuvent casser l'ADN, avec certains effets pathogènes, de même que certains médicaments pendant la grossesse. Il y a donc des causes environnementales. Des causes génétiques peuvent aussi favoriser une instabilité, mais nous ne connaissons pas la cause exacte. La plupart du temps, nous restons

sur une cause dite accidentelle. Cependant, une fois que cet événement est survenu, il est germinal, il se transmettra à la génération suivante. Des recherches sont en cours pour comprendre cette instabilité et pourquoi certaines régions sont plus variables que d'autres.

En aval, de plus en plus de recherches sont menées pour trouver des thérapies aux maladies rares. Le problème est qu'il y a peu de patients, ce qui signifie, pour parler de façon factuelle, que le marché est peu important, alors que les coûts de développement sont très élevés. Ainsi, de l'amyotrophie spinale infantile, dont le dépistage est réalisé en population générale depuis septembre 2025 parce qu'il existe des thérapies, dont une thérapie génique. Celles-ci permettent, si l'on traite très tôt, d'éviter que l'enfant ne développe la maladie de Werdnig-Hoffmann. Il y a donc de plus en plus de perspectives, mais ce sont des traitements qui coûtent cher.

Concernant la recherche, nous travaillons avec des universitaires et des scientifiques. Dans les laboratoires, les praticiens hospitaliers et hospitalo-universitaires sont souvent en lien avec des équipes de recherche pour faire progresser la science. Toutefois, les coûts sont importants, et il n'est jamais garanti qu'un programme de recherche aboutisse.

Développer des médicaments nécessite des investissements importants, avec différentes phases : le test de la molécule au niveau cellulaire ou animal, puis les tests chez des personnes saines et enfin chez le patient. Les résultats sont parfois décevants, mais ils permettent parfois aussi d'envisager une thérapie. Dans le domaine du cancer, des thérapies ciblées se développent, comme l'immunothérapie. C'est ce que l'on appelle la médecine personnalisée, qui permet de traiter en fonction de variations spécifiques. L'objectif est certes de trouver la cause, d'adapter la surveillance, de faire du conseil génétique, voire d'éviter une récurrence, mais il est encore mieux de parvenir à traiter.

Mme Salima El Chehadeh. – Il existe maintenant un circuit rapide pour le séquençage du génome. L'examen se fait au cas par cas et nous étudions chacun des dossiers. Il peut arriver que nous identifions une anomalie chez un tout-petit, par exemple un enfant qui a un déficit immunitaire et qui est en réanimation. Le résultat du séquençage du génome, obtenu extrêmement rapidement, permettra alors d'orienter le traitement de manière très concrète, avec tel ou tel type de greffe. Malheureusement, pour l'instant, cela ne concerne pas la majorité des maladies génétiques, mais nous espérons y parvenir.

Mme Emmanuelle Génin. – Nous parlons des variants *de novo* et surtout des maladies dominantes, mais il faut également penser aux maladies récessives, pour lesquelles il y a des porteurs sains. Lorsque nous disposons de ces informations, la question se pose de savoir comment les gérer.

M. Stéphane Piednoir, sénateur, président de l'Office. – Certains d'entre nous ont passé un baccalauréat scientifique. Nous avons alors côtoyé ces notions de génétique, mais nous avons quasiment tout oublié...

Même si l'on cherche seulement à identifier les causes d'un dysfonctionnement, d'une maladie ou d'un handicap, ne peut-on pas, par une sorte de sérendipité, trouver un autre phénomène inattendu, inquiétant et totalement parallèle à la cause cherchée, avec les conséquences que l'on peut imaginer ? Dans ce cas, a-t-on l'obligation d'informer le patient ? Ce phénomène non recherché *a priori* peut avoir des conséquences potentielles très graves et avoir des répercussions sur l'ensemble de la famille, notamment les parents...

Sur les bases de données, je rejoins les préoccupations de Dominique Voynet. On évoque parfois le risque assurantiel lié à la connaissance génomique d'un individu.

Sur les risques familiaux, la cartographie de la France et de l'Europe était assez troublante. Je fais partie d'une famille concernée par l'hémochromatose, liée au troisième gène que vous citez. Il y a heureusement des porteurs sains dans la famille, mais cette maladie est très localisée en Bretagne, si je comprends bien. Et je suis né à Rennes...

*
* *

Table ronde 2 – Du consentement aux résultats : l'expérience des patients

Mme Florence Lassarade, sénatrice, rapporteure. – Après avoir exploré les aspects scientifiques et médicaux des tests génétiques en santé, nous allons nous intéresser à l'expérience des patients à qui ces tests sont prescrits, en allant du consentement aux examens, jusqu'à l'annonce des résultats et à ses conséquences.

Nous entendrons tout d'abord M. Laurent Butor, adjoint à la sous-directrice de la politique des produits de santé et de la qualité des pratiques et des soins à la direction générale de la santé, qui est accompagné de Mme Caroline Matko, référente scientifique au bureau Bioéthique, éléments et produits du corps humain. Interviendront ensuite MM. Jean-Philippe Plançon et Paul Jimenez, respectivement président et directeur général de l'Alliance maladies rares, qui regroupe 240 associations de patients. Enfin, nous entendrons Mme Catherine Bourgain, directrice de recherche à l'Inserm et directrice du centre de recherche Médecine, sciences, santé, santé mentale, société.

M. Laurent Butor, adjoint à la sous-directrice de la politique des produits de santé et de la qualité des pratiques et des soins, direction générale de la santé. – En abordant la question du rôle des patients et du consentement, nous retrouverons beaucoup de sujets déjà évoqués. Il s'agit d'explicitier comment les principes de la loi relative à la bioéthique ont trouvé leur déclinaison et quels sont les enjeux de cette mise en œuvre du point de vue du droit des patients.

La direction générale de la santé (DGS) a une responsabilité particulière dans ce domaine, non seulement pour la mise en œuvre des textes d'application de la loi relative à la bioéthique de 2021, mais aussi, plus généralement, sur les problématiques transversales des droits des patients, notamment en ce qui concerne le consentement des mineurs ou des majeurs protégés.

Avant d'aborder le consentement, je rappelle que le cadre de l'examen des caractéristiques génétiques constitutionnelles est assez restreint. Ces examens font l'objet de dispositions du code civil qui les limitent à des fins médicales, de recherches scientifiques ou judiciaires.

Le code de la santé publique ajoute à ces limites un encadrement de leur prescription : antécédents familiaux, projet parental, don de gamètes, confirmation d'un résultat obtenu lors d'un examen somatique, ou encore dons d'organes. La dernière loi de bioéthique a ajouté la possibilité d'un tel examen au profit de l'entourage lorsque la personne elle-même est décédée.

Un troisième niveau d'encadrement porte spécifiquement sur les mineurs et les personnes majeures faisant l'objet de mesures de protection juridique. Pour eux, les examens ne peuvent être prescrits que si l'intéressé ou sa famille peuvent bénéficier de mesures préventives ou curatives immédiates.

Le cadre est assez limitatif, ce qui n'est pas contradictoire avec le très fort développement de l'examen des caractéristiques génétiques en Europe.

Tant le code civil que le code de la santé publique prévoient une information précise des personnes, ce qui est essentiel pour le caractère éclairé du consentement. Cela concerne la nature et les indications de l'examen, mais aussi la possibilité de refuser d'être informé des résultats incidents, ainsi que les risques associés à une telle décision pour la personne et pour ses proches.

Depuis celle de 2004, les lois relatives à la bioéthique prévoient un formalisme particulier du consentement, qui est écrit. Le dépistage néonatal est une dérogation à ce principe, avec un régime juridique propre, mais qui respecte cette forme écrite. Or la démarche est complexe, puisqu'elle porte à la fois sur les soins, sur la révélation de données incidentes et sur la responsabilité de la personne en matière d'information de sa parentèle.

Le champ d'application de cette information a été étendu par la dernière loi sur ce point : il dépasse désormais la simple parentèle généalogique et l'obligation est parfois hors de la portée de la personne même, notamment en cas d'assistance médicale à la procréation (AMP) avec don de gamètes ou de naissance sous le secret. Dans tous les cas, la question de la transmission des résultats se pose, qu'ils soient en lien direct avec l'indication ou qu'il s'agisse de données incidentes.

Dans ce contexte, en lien avec l'Agence de la biomédecine, qui a effectué des travaux avec l'ensemble des professionnels de santé, la DGS a essayé de rendre concret le modèle national de consentement unique requis pour les examens de caractéristiques génétiques.

Le traitement des données incidentes constitue le point d'achoppement principal de ces travaux. Le modèle, qui n'a pas encore fait l'objet d'une publication, soulève plusieurs difficultés opérationnelles majeures : la caractérisation du risque de maladie pour le patient et sa famille, la distinction entre les risques pour lesquels une mesure de prévention existe et ceux pour lesquels seul un conseil génétique est envisageable, enfin la situation délicate des mineurs face aux pathologies à révélation tardive. Nous devons trouver un équilibre subtil entre la perte de chance liée au défaut d'information et l'impact psychologique de la révélation, notamment pour les parents. La finalisation de ce modèle requiert donc une attention soutenue.

J'en arrive à la manière dont nous avons adapté les modalités de consentement à des campagnes de dépistage de la population générale, notamment néonatal. Ainsi, dans ce cadre, alors que tout autre dépistage ne requiert qu'un consentement oral, nous avons prévu un consentement écrit pour les examens de caractéristiques génétiques, possibles depuis septembre 2025. Concrètement, les familles cochent des cases indiquant leur consentement. Si le résultat est positif, elles sont orientées vers le circuit classique de l'examen des caractéristiques génétiques constitutionnelles. Seuls les résultats présentant des anomalies sont communiqués.

Pour conclure, quelles sont les perspectives ?

Premièrement, la garantie d'un consentement éclairé impose de renforcer l'information générale de la population sur la complexité de ces examens, la notion de données incidentes et la responsabilité envers les proches.

Deuxièmement, la gestion du consentement dans la durée représente un défi, singulièrement pour les mineurs concernés par des maladies à révélation tardive.

Troisièmement, une certaine souplesse dans le formalisme apparaît indispensable. Il existe une tension entre la nécessité d'une information transversale standardisée et la singularité de chaque situation clinique, qui appelle une explication personnalisée. Il serait matériellement impossible de créer autant de formulaires que de situations cliniques ; nous devons donc définir un cadre qui concilie rigueur juridique et réalité de la pratique médicale.

M. Jean-Philippe Plançon, président de l'Alliance maladies rares. – L'Alliance maladies rares est un collectif de plus de 240 associations. Je suis ravi de m'exprimer au nom des familles concernées et de vous faire part de leur vécu, de leurs attentes et de leurs interrogations face au développement rapide de la génomique.

Pas moins de 3 millions de personnes en France sont concernées par des maladies rares, 30 millions en Europe et 350 millions dans le monde – j'en fais partie. Ce collectif nous permet de mieux comprendre comment les patients et les familles sont confrontés à des parcours de soins extrêmement complexes, souvent marqués par une errance diagnostique longue, de cinq ans en moyenne, avec des écarts monstrueux, puisque nous parlons parfois de plusieurs décennies.

Puisque près de 80 % des maladies rares sont d'origine génétique, la génomique est un sujet central pour les patients et leur famille. C'est pourquoi l'Alliance est engagée en permanence dans le dialogue avec, notamment, plusieurs des intervenants présents autour de cette table.

Pour de nombreux patients, l'analyse génomique est devenue incontournable, étant le principal, voire le seul moyen d'accéder à un diagnostic, notamment dans des situations cliniques complexes ou atypiques, afin de mettre fin à cette errance insupportable et douloureuse pour les familles. Au-delà, la génomique permet d'orienter le patient vers un parcours de soins adapté et d'éclairer le suivi médical, lorsque c'est possible.

Cette évolution a été rendue possible par le PFMG 2025, qui a permis de structurer à l'échelle nationale des capacités de séquençage et d'analyse avec des plateformes de haut débit, et de réaliser plusieurs dizaines de milliers d'analyses. Toutefois, si ce premier plan a montré tout son intérêt, on ne peut pas s'arrêter au milieu du gué. Il est essentiel pour nous, patients, d'envisager un nouveau PFMG, financé et mis en place en articulation avec le quatrième plan national maladies rares, lancé en 2024. Ce plan est le fruit d'une histoire, qui a permis d'ouvrir des centres de référence et experts, ainsi que d'affiner un maillage territorial sans lequel de nombreux malades resteraient sans solution. L'enjeu du PFMG est double : consolider durablement l'offre de soins et transformer les capacités techniques en bénéfices cliniques concrets sur tout le territoire. Plus largement, se pose également la question de la souveraineté et de la place de la France dans un concert international complexe.

Concernant les maladies rares, les situations et les besoins sont très divers. Chaque cas est individuel, ce qui complexifie l'établissement du nécessaire cadre commun. L'analyse génomique doit intervenir à différents moments de la vie : dès la période néonatale, comme pour le programme DEPISMA, qui concerne le dépistage de l'amyotrophie spinale, ou à l'âge adulte, à la demande du patient et sur indication médicale exclusivement.

Selon le moment de l'analyse et la nature des résultats, selon que l'on recherche la présence ou l'absence d'un diagnostic, ou bien à éliminer une incertitude, les besoins des patients et des familles sont extrêmement variés et appellent une réponse différenciée. C'est là toute la difficulté, d'où découle la nécessité d'apporter des réponses individuelles dans un cadre commun.

Un message ressort très clairement de l'expérience des patients : le développement de la génomique ne peut se faire sans un renforcement massif de l'accompagnement humain. Je vous remercie, Madame la Députée Voynet, d'avoir posé la question de l'intelligence artificielle ; cette dernière est, certes, une chance à ne pas manquer, mais elle ne doit pas masquer la nécessité fondamentale de l'accompagnement humain.

Monsieur le sénateur Salmon, le financement est le nerf de la guerre. Cependant, nous ne pouvons pas nous laisser guider simplement par des considérations financières.

L'information, qui doit être adaptée avant un test génétique, est essentielle pour permettre un consentement réellement éclairé. Cocher une simple case, c'est bien ; comprendre ce que l'on fait, c'est encore mieux. Or, pour cela, nous avons besoin d'être accompagnés. Le niveau de compréhension et de formation de la population est varié, mais ce n'est pas à elle de s'adapter ; c'est au système de le faire, même si j'en mesure toute la difficulté.

Ainsi, une information insuffisamment expliquée, mal comprise ou excessive peut conduire certaines personnes à modifier profondément leurs choix de vie, leur rapport au corps, à la parentalité, à l'avenir, sans bénéfice médical réel. C'est pourquoi, du point de vue des patients, la génomique doit reposer sur un principe simple : ne transmettre que des données robustes, certaines et cliniquement utiles.

La génétique est une science complexe, et ses résultats le sont aussi. C'est le cas des variants de signification inconnue ou incertaine, c'est-à-dire des anomalies identifiées, mais dont le sens clinique n'est pas établi. Pour les cliniciens, c'est une situation inconfortable que d'être face à une information scientifiquement réelle, mais pas forcément cliniquement exploitable. Pour les patients, la difficulté est de savoir sans comprendre. Dès lors, une question éthique centrale se pose : est-il légitime de transmettre une information que le patient ne peut ni comprendre pleinement, ni se représenter dans le temps, ni intégrer dans ses dimensions cliniques, familiales et psychologiques ? Il ne m'appartient pas d'y répondre seul ; ce n'est que collectivement que nous pourrions le faire.

Les travaux que nous menons, qui sont au cœur de l'Alliance maladies rares, en interrogeant les malades et les familles, révèlent un consensus assez clair : les variants de signification incertaine doivent continuer à ne pas être communiqués au patient. En effet, les conséquences potentielles – l'angoisse, l'incertitude, la perte de repères – nous semblent disproportionnées au regard de l'absence de bénéfice clinique démontré.

Cela pose la question de la réutilisation des données génomiques dans le temps. Comme cela a été très bien dit, la prédisposition génétique à une maladie grave est une situation très anxiogène, avec un risque identifié, mais sans certitude de sa survenue. Ainsi, une maladie peut ne jamais se déclarer, apparaître tardivement ou évoluer de manière très variable. Cette incertitude, que nous ne pouvons réduire, confronte les personnes et les familles à une temporalité floue et peut susciter un stress chronique, un sentiment de culpabilité, notamment vis-à-vis des enfants, ainsi qu'une perte de contrôle sur sa propre vie, tout en complexifiant les relations familiales. La personne porteuse de l'information devient alors le vecteur d'une mauvaise nouvelle.

Les résultats génétiques peuvent aussi donner le sentiment que certaines trajectoires sont déjà écrites, ce qui soulève une question de sens. Que faire, lorsqu'aucune action n'est possible ? Nous reparlerons de l'amyotrophie spinale, qui est un bon exemple.

Quant aux données incidentes, découvertes fortuitement, sans lien avec l'indication initiale du test, la loi du 2 août 2021 relative à la bioéthique encadre leur communication et consacre le droit du patient à savoir ou à ne pas savoir. Cependant, dans la pratique, le périmètre des données communicables reste insuffisamment clarifié, ce qui conduit à des pratiques hétérogènes et à des situations parfois éthiquement délicates.

J'en arrive aux données génomiques, extrêmement sensibles, et à leur dimension familiale. Les patients s'interrogent sur leur sécurisation, la souveraineté de leur gestion, mais aussi sur leur finalité. Faut-il les conserver lorsque le coût du stockage dépasse celui d'un nouveau test ? Dans quel objectif les gardons-nous : pour une réanalyse individuelle, la recherche, l'évolution des connaissances ? Il ne faut pas négliger ces questions de gouvernance, car elles conditionnent largement la confiance et l'acceptabilité de la génomique dans la population.

Enfin, les résultats génétiques, au-delà de l'individu, concernent aussi ses proches. Or l'information à la parentèle est souvent vécue comme l'une de leurs conséquences les plus lourdes et les plus durables, en particulier lorsque cela concerne un enfant. Cette dimension familiale nous semble souvent sous-estimée.

En génétique, probablement plus qu'ailleurs, l'accompagnement humain est fondamental. Ainsi, le conseil génétique est indispensable pour que la génomique reste une aide, et non un fardeau. Dans le cas des maladies rares, l'accès à l'expertise génétique intervient souvent après un parcours long et éprouvant ; les résultats rendus ne doivent pas alourdir ce parcours, mais, au contraire, offrir un soulagement.

Bien évidemment, cela suppose du temps, qui est probablement ce qui nous manque aujourd'hui, mais pas seulement. Ainsi, plusieurs consultations avec des professionnels de santé en nombre suffisant sont parfois nécessaires : généticiens, conseillers en génétique, dont il faut absolument tenir compte, interpréteurs, psychologues, *etc.* Tout cet écosystème concourt à une prise en charge globale réussie du patient et de sa famille.

Comme nous le savons, il existe aujourd'hui des tensions sur les ressources humaines, causes de retards inacceptables dans la communication de résultats. Il ne s'agit pas d'incriminer quiconque, car nous savons que tous sont tributaires de délais parfois incompressibles. Toujours est-il que cela constitue une limite majeure à la qualité de l'accompagnement.

Pour conclure, je rappelle un point fondamental : lorsque le bénéfice clinique est clair et documenté, les réticences s'estompent fortement. À ce titre, le projet DEPISMA, sur l'amyotrophie spinale, est intéressant : cette maladie fait partie, depuis le 1^{er} septembre 2025, du panel de maladies dépistées à la naissance. Or cela fait six ans que l'on sait la soigner. Nous avons donc attendu six ans avant de l'inscrire dans le dépistage néonatal, c'est inacceptable. D'autres maladies sont dans le même cas. Par conséquent, la France doit aller plus vite. Il s'agit, non pas de faire pour faire, mais d'agir parce que nous savons prendre en charge des enfants de manière très précoce et que nous pouvons les soigner.

En l'occurrence, le traitement dès la naissance aboutit à des résultats spectaculaires, en particulier pour cette maladie, mais aussi pour d'autres. Or en attendant six mois de plus, le parcours de vie et de famille, ainsi que le poids sur la collectivité ne sont pas les mêmes.

Le bénéfice clinique est un facteur déterminant de l'acceptabilité. Dans ce contexte, les cliniciens doivent toujours s'interroger, comme je sais qu'ils le font pour la plupart, sur la finalité de l'information délivrée. Y a-t-il un bénéfice clinique réel et immédiat ? Quel est l'intérêt d'informer d'un risque à très long terme lorsqu'aucune stratégie préventive ou curative n'est disponible ? Quel sens donner à tout cela ?

Le recours à la génomique continuera à s'élargir, ce qui est une très bonne chose, mais il faut privilégier des temps pertinents d'information à des âges clés, définis en fonction de l'histoire naturelle des maladies et, surtout, des possibilités réelles de prise en charge.

Mme Catherine Bourgain, directrice de recherche à l'Inserm et directrice du Cermes3. – Les éléments que je vais exposer sont adossés à trois expériences professionnelles. J'ai d'abord mené quinze années de recherches en tant que généticienne épidémiologiste à l'Inserm, où je travaillais au développement de méthodes statistiques pour caractériser les facteurs génétiques de différentes pathologies.

Il y a une dizaine d'années, j'ai réorienté mon activité pour mener des enquêtes collectives de sciences sociales – sociologie, anthropologie – autour des technologies de génomique dans le soin, fondées sur une approche qualitative, par ethnographies et par entretiens, avec une grande variété d'acteurs.

Enfin, depuis 2013, je suis membre du comité d'éthique de l'Inserm, où nous menons des réflexions sur les enjeux de l'innovation en santé.

L'importance de l'incertitude dans la pratique médicale moderne a été analysée dès les années 1950 par des sociologues américains, notamment Renée Fox. La génétique médicale, spécialité au croisement de la médecine et de la biologie, incarne ce que les historiens ont qualifié de biomédecine, terme qui désigne un tournant majeur pris au milieu du XX^e siècle, dans le cadre duquel les sciences biologiques ont acquis une nouvelle place dans la hiérarchie des connaissances médicales, tissant un lien très étroit avec le progrès en médecine. Or en biomédecine, l'incertitude est redoublée.

Les pionniers de la génétique médicale en avaient une conscience aiguë dès l'origine, comme en témoignent les premières recommandations en oncogénétique du cancer du sein et de l'ovaire publiées en France en 1998. Leurs auteurs insistaient vivement sur la centralité de l'incertitude et proposaient d'en tenir compte dans la manière de penser les développements de cette pratique.

La recherche de traitements avec la génétique a fait l'objet de nombreux travaux en sociologie de la santé, qui ont notamment introduit la notion de « travail sur l'incertitude », concept désignant l'ensemble des tâches requises pour faire tenir ensemble des données moléculaires, cliniques et familiales, afin de rendre possible une décision médicale et de soin.

La médecine génomique se déploie depuis une vingtaine d'années dans un entre-deux entre expérimentation et soins, avec le soutien constant des politiques publiques pour l'innovation dans le soin. Celles-ci allient une volonté d'égal accès aux innovations en santé sur le territoire national à un souci, de plus en plus affiché, d'accompagner le développement de filières économiques innovantes devant positionner la France dans ce secteur florissant.

Les travaux que je mène avec mes collègues montrent combien ces politiques sont portées par un imaginaire sociotechnique, pour reprendre un terme de sociologie de l'innovation, selon lequel l'utilité de la génomique pour le soin est une évidence. Cet imaginaire est largement partagé par des acteurs politiques, administratifs, marchands – on a évoqué la position dominante d'Illumina – et par une partie de la communauté biomédicale. Cette dernière ne ménage pas ses efforts pour que l'utilité clinique de la génomique advienne.

On constate la mobilisation importante des acteurs de la génétique médicale et de l'oncologie dans la mise en œuvre du plan, et ce, en dépit d'interrogations régulièrement exprimées sur l'effectivité des améliorations attendues du séquençage du génome dans la prise en charge des patients, au regard des pratiques déjà en place et d'incertitudes bien connues.

Nos travaux montrent, notamment, les lourdes répercussions de l'introduction de ces technologies dans le travail du soin, qui se traduit par l'importance croissante du travail numérique, ou encore une circulation beaucoup plus importante des échantillons et des données. Il en résulte une organisation du travail plus complexe, une multiplication du nombre d'acteurs impliqués et de leurs interdépendances, de nouvelles divisions du travail et de nouveaux métiers, comme les chargées de parcours génomique ou les conseillères en génétique, titres qu'il convient de féminiser, dans la mesure où ces fonctions sont le plus souvent exercées par des femmes.

Nous démontrons aussi l'ampleur prise par le travail de gestion de l'incertitude, généralisée dans le quotidien du soin, comme l'incarne très bien la multiplication des réunions de concertation pluridisciplinaires, au cours desquelles ces enjeux sont discutés.

Nous éprouvons quelques difficultés à évaluer ce que ces innovations, qui sont avant tout technologiques, apportent véritablement dans le soin. Il est incontestable, il faut le dire et le redire, que certaines innovations changent la donne. J'ai notamment à l'esprit le cas de l'histiocytose, une maladie systémique rare sur laquelle je travaille avec mes collègues sociologues Solenne Carof et Renaud Debailly, et pour laquelle l'identification d'une mutation dans le gène BRAF chez près de la moitié des patients a permis d'améliorer le diagnostic de façon spectaculaire. Les patients ont pu être traités avec un inhibiteur de BRAF déjà connu, car utilisé chez des patients atteints de mélanome présentant la même mutation. Je ne nie aucunement ces avancées majeures.

J'insiste néanmoins sur trois points afin de nourrir votre réflexion éthique.

Il faut, en premier lieu, relever une tendance consistant à élargir, parfois à redéfinir, ce que l'on entend par « efficacité » d'un test génétique. Cela concerne notamment la notion d'errance diagnostique, au nom de laquelle de nombreux programmes d'analyse du génome sont aujourd'hui entrepris. L'identification d'une mutation, qui est parfois uniquement statistiquement associée aux troubles ou aux symptômes dont souffre une personne, permet de mettre un nom sur une mutation, parfois sur un syndrome qui a déjà été décrit cliniquement. Évidemment, cette information génétique a des impacts importants et peut notamment permettre une reconnaissance sociale. Je pense en particulier aux travaux que nous menons sur le syndrome de Noonan : en discutant avec les professionnels, on se rend compte combien l'identification de mutations ne permet souvent que des modifications marginales de la prise en charge déjà proposée sur la base des symptômes cliniques.

Mon second point a trait aux efficacités qui ne sont finalement jamais démontrées. Avec mon collègue anthropologue Mauro Turrini, nous avons mené des travaux sur les thrombophilies non rares. Des tests génétiques sont aujourd'hui prescrits pour la prévention de la récurrence de la maladie thromboembolique veineuse, en dépit de toutes les recommandations de bonnes pratiques internationales, qui insistent sur leur incapacité à préciser utilement, sur le plan clinique, le risque de récurrence. Cependant, parce que ces tests ont pris une place dans différents contextes de soins, ils en sont venus à incarner une matérialisation du risque de récurrence. Ils restent aujourd'hui, comme le montre chaque année l'Agence de la biomédecine, les tests génétiques parmi les plus prescrits en France.

Nos travaux montrent également combien, lorsqu'une pratique d'analyse génétique est adoptée par une proportion importante de services, il est humainement et pratiquement difficile de revenir en arrière. Lorsque de nouveaux tests arrivent, le plus souvent, les précédents ne disparaissent pas, car ils sont essentiels à la confiance que les acteurs ont dans la qualité de leur travail.

J'en viens à mon troisième point, à savoir les difficultés à évaluer le caractère innovant, pour le soin, de nombreuses analyses, biologiques en général et génomiques en particulier. En 2021, la Cour des comptes avait ainsi pointé « une incapacité persistante à assimiler les innovations dans le cadre tarifaire normal ». De fait, de nombreux tests génomiques sont aujourd'hui financés par des dispositifs dédiés aux actes innovants, dispositifs qui sont conçus pour être transitoires. Pourtant, ils peinent à sortir de ces cadres exceptionnels pour rejoindre le cadre général de financement des actes de biologie.

Finalement, la question est la suivante : s'agit-il d'une incapacité à assimiler l'innovation ou plutôt d'une difficulté réelle à démontrer l'utilité clinique de certaines d'entre elles ? Parce qu'elles sont aujourd'hui conduites au nom de l'innovation, les politiques de soutien à la médecine génomique sont considérées comme des investissements et non comme des charges de soins. À l'heure de les faire entrer dans le soin courant, nous devons toutefois être en mesure d'évaluer sincèrement ces tests et, le cas échéant, de revenir en arrière ou de discuter de ce qui pourrait apparaître comme des fuites en avant dans leur utilisation.

Une partie des acteurs de la communauté concernée considère en effet que, puisque les technologies génomiques sont là, il faut continuer à en étendre les usages. Après le séquençage du génome entier pour le diagnostic de maladies rares ou de cancers, l'avenir serait à l'extension au dépistage anténatal, au dépistage néonatal, voire au dépistage préconceptionnel de ces séquençages intégraux du génome. Nos enquêtes montrent toutefois que ce point de vue est loin de faire l'unanimité, y compris parmi les soignants.

Pour illustrer ce point, je m'arrêterai rapidement sur les programmes de dépistage néonatal par séquençage entier du génome qui sont actuellement financés en France sous la forme de projets de recherche. Le dépistage néonatal est une politique de santé publique, qui repose sur deux critères majeurs : la capacité à détecter la maladie avant le début des symptômes et l'existence d'un traitement d'efficacité démontrée pouvant être administré.

C'était le cas en 1972, lorsqu'a été introduit le premier test de dépistage, pour la phénylcétonurie. Depuis l'introduction en septembre dernier du test relatif à l'amyotrophie spinale, seize maladies sont ainsi proposées aujourd'hui au dépistage. Certaines des pathologies dépistées ne remplissent pas totalement les critères de Wilson et Jungner, mais elles ont fait l'objet, à chaque fois, de discussions approfondies sur la balance bénéfice-risque, intégrant l'appréciation de ce qui peut être considéré comme une amélioration de la santé des enfants et l'appréciation des impacts, parfois négatifs, sur leur vie d'une détection asymptomatique d'une maladie dont la sévérité est parfois variable et imprévisible.

Avec le séquençage du génome entier, nous sortons de l'évaluation par maladie. L'analyse génomique est présumée bénéfique *a priori*. Pour autant, quels arbitrages en découlent ? Chez un nouveau-né asymptomatique, l'interprétation des données génomiques est plus complexe et l'incertitude plus grande. Il est difficile de savoir si l'enfant restera asymptomatique ou non. Si la pathologie survient, quelle en sera la forme, quel sera le pronostic ? En conséquence, comment contrôler le risque de surmédicalisation de l'enfant ? Comment évaluer le bénéfice d'une prise en charge lorsque des effets secondaires sérieux sont déjà connus ? Si l'enfant reste asymptomatique après un traitement, comment distinguer ce qui relève du traitement de ce qui relève du défaut de pénétrance de la mutation identifiée ?

Au-delà des impacts sur la santé des enfants, une telle extension du dépistage néonatal soulève des questions relatives à la construction de leurs liens sociaux, à la biologisation précoce de leurs identités et au coût global de la surmédicalisation. Ne faudrait-il pas utiliser ces ressources plus efficacement dans d'autres formes de soins ?

En outre – j'y suis très sensible personnellement –, l'extension du dépistage néonatal concerne toute la société. Les usages ou les prétentions d'usage de données génétiques aussi massives, systématiquement collectées chez tous les bébés à la naissance, sont vertigineux, qu'ils soient d'ailleurs scientifiquement validés ou non, légalement autorisés ou non. La génétique est en effet toujours très utile quand il s'agit d'identifier, de tracer, voire parfois de traquer les individus, de les assigner à des origines ethniques ou religieuses et, pour certaines prétentions même, de prédire leurs capacités scolaires...

Pour terminer, je tiens à clarifier mon propos. Loin de moi l'idée d'appeler à stopper tout soutien à la médecine génomique. J'invite simplement à considérer que ces innovations technologiques ne sont pas par nature tournées vers le soin. Elles peuvent le devenir – nous le souhaitons –, mais elles s'inscrivent toujours dans des contextes spécifiques, au prix d'un travail collectif, expert, extrêmement complexe, qui porte notamment sur l'incertitude.

En conséquence, il est important pour la soutenabilité de notre modèle de protection sociale d'oser interroger sérieusement ce qu'apportent ces innovations et ce qu'elles n'apportent pas selon les contextes ; de préciser, le cas échéant, l'ampleur et le coût du travail requis pour qu'elles débouchent sur du bon soin ou de la bonne prévention ; d'envisager enfin, en miroir, les effets qu'aurait le déploiement de ces technologies à moyens contraints, si ces derniers venaient à manquer pour financer correctement le travail requis pour contrôler l'incertitude.

Interrogeons les motivations qui sous-tendent l'extension permanente du domaine de la médecine génomique. Il me semble important, tout au moins, d'écouter les voix divergentes.

Mme Florence Lassarade, sénatrice, rapporteure. – Au sujet du diagnostic postnatal sur buvard, vous avez omis de dire que, jusque-là, en France, on s'attachait à diagnostiquer ce qu'il était urgent de traiter. Nous rencontrons d'ailleurs des problèmes dans l'acheminement des tests par buvard depuis que la poste a augmenté ses délais de livraison. Pour une hypothyroïdie, attendre dix jours peut avoir des conséquences sévères. Des réflexions sont d'ailleurs en cours sur un éventuel acheminement *via* le centre de transfusion sanguine, ce qui serait beaucoup plus efficace. Vous n'avez donc pas abordé la notion de maladies à traiter en urgence. Or, il s'agit d'un des piliers du dépistage néonatal.

En matière de diagnostic, les situations sont très hétérogènes à l'échelle internationale. L'une de mes amies a accouché aux États-Unis. Son enfant a pu bénéficier d'un panel complet de dépistage prénatal, sans pour autant que des solutions soient proposées en cas de besoin à la naissance. Une réflexion est-elle menée au niveau européen pour harmoniser les pratiques ?

Mme Catherine Bourgain. – Le nombre de maladies qui sont dépistées à la naissance est de trente-sept aux États-Unis, dix-sept en Allemagne et neuf au Royaume-Uni. L'évaluation du bénéfice pour les enfants à naître est donc assez variable en fonction des pays.

M. Damien Sanlaville. – Les politiques de dépistage en Europe sont en effet hétérogènes. Elles sont plus développées en Espagne tandis que, d'une manière assez étonnante, l'amyotrophie spinale, par exemple, n'est pas dépistée en Angleterre. Néanmoins, l'*European Society of Human Genetics*, la société savante européenne des généticiens, a mis en place des groupes de travail dans une perspective d'harmonisation. Pour l'heure, les différents pays font des choix politiques. Comme l'a rappelé Jean-Philippe Plançon, les délais sont parfois longs, selon les législations, entre le moment où la faisabilité des tests est établie et leur mise en pratique.

Mme Dominique Voynet, députée, rapporteure. – J'apprécie lorsque, à l'issue d'une audition, je me pose plus de questions qu'en arrivant. C'est le signe intéressant que de nombreuses graines ont été semées.

La question posée en filigrane est celle de l'allocation des moyens entre, par exemple, les maladies rares et les cancers. Nous avons beaucoup plus insisté sur les maladies rares, peut-être parce qu'il est plus facile de communiquer sur ce sujet et que le champ a été davantage exploré. Sans pour autant nous laisser guider par des considérations financières, peut-être pourrions-nous adopter une approche plus complexe visant à définir nos priorités de santé publique de façon générale.

Nous sommes ici à la frontière de la prévention, du dépistage et du soin. La dimension évolutive constante est aussi très stimulante. Ni les chercheurs, ni le corps médical, ni les patients, ni les services du ministère de la santé ne peuvent en décider à eux seuls. Les lois de bioéthique ou le Comité consultatif national d'éthique (CCNE) sont des lieux de discussion pertinents, mais ils ne résument pas le sujet. Sur ces questions, le processus de décision et d'arbitrage m'intéresse. Madame Bourgain, vous avez évoqué la

dimension rassurante des tests et leur impact sur la prise en charge médicale. C'est une zone grise qui évolue beaucoup.

Par ailleurs, êtes-vous déjà confrontés à des dérives éthiques ou eugénistes ? Je me demande en effet si l'évolution du secteur peut conduire ou conduira de façon inéluctable à la tentation d'une sélection génétique, qui irait au-delà du bénéfice pour la santé ou pour le traitement du cancer. Notez-vous des velléités visant à sélectionner des personnes qui seraient plus efficaces du point de vue de la performance sportive, professionnelle ou intellectuelle, ou encore de l'acuité visuelle ? Peut-être suis-je déjà dans le monde du cinéma, mais vous devez nécessairement vous poser ces questions.

M. Jean-Philippe Plançon. – Il faut absolument éviter l'amalgame et rappeler qu'aujourd'hui, l'état de la science et de nos connaissances nous permet avant tout de sauver des vies. C'est cela qu'il faut expliquer et montrer. Si nous faisons un diagnostic préconceptionnel en cas de risque majeur, pour une famille, d'avoir un enfant lourdement handicapé, il faut expliquer que le coût psychologique, familial et sociétal sera très élevé.

Cela ne répond pas à votre question sur les risques d'eugénisme, mais commençons par éviter l'amalgame. Nous faisons d'abord de la santé publique et de la médecine, dans le respect de l'éthique humaine.

Mme Catherine Bourgain. – Cette question est fondamentale depuis les débuts de la génétique et les premières lois bioéthiques d'encadrement. Je tiens à dire que les généticiens ont toujours fait preuve, en France, de responsabilité en la matière. Par exemple, lorsque l'on a autorisé le diagnostic préimplantatoire, la question a été posée d'établir une liste exhaustive de maladies. Il a alors été décidé de faire confiance aux généticiens et d'évaluer le besoin au cas par cas. Pour certaines maladies, on ne peut pas avoir en effet d'avis général, les situations familiales n'étant pas toutes équivalentes.

Quand on regarde les chiffres produits chaque année par l'Agence de la biomédecine sur le nombre de diagnostics préimplantatoires réalisés en France, on constate que les généticiens et les professionnels font du bon travail, grâce à la délégation de responsabilité que leur a accordée la loi de bioéthique. Il faut le souligner, il y a beaucoup de concertation, beaucoup de réflexion éthique au quotidien, et cela fonctionne, même si cela fonctionnerait sans doute mieux encore, nous y revenons toujours, avec plus de moyens humains.

Madame Voynet, les questions que vous posez sont très importantes. Aux États-Unis, Elon Musk et compagnie financent à coups de milliards de dollars des développements visant à réaliser des diagnostics préimplantatoires sur toute une série de caractéristiques génétiques. Certains prétendent, par exemple, que l'on pourra évaluer le niveau d'intelligence des enfants à la naissance. Tout cela repose sur des modèles statistiques que nous connaissons bien et qui n'ont aucun sens du point de vue scientifique. Pour autant, c'est comme dans *Bienvenue à Gattaca*, si les gens y croient et sont persuadés que, moyennant finances, ils auront un bébé intelligent, alors ils trouveront à qui s'adresser. Sur cette base, il sera possible aussi de trier les populations. Le développement technologique est donc là, et des milliards sont mis sur la table. En France, la communauté professionnelle est responsable. Il faut l'aider à le rester.

Mme Dominique Voynet, députée, rapporteure. – Pouvez-vous préciser ce que sont les critères de Wilson et Jungner, que vous avez évoqués ?

Mme Catherine Bourgain. – Il s’agit de critères de dépistage néonatal qui ont été établis en 1968, me semble-t-il, dans le cadre de l’Organisation mondiale de la santé (OMS). Ces critères de santé publique visent à évaluer la faisabilité et l’intérêt d’un dépistage.

M. Damien Sanlaville. – Nous avons la chance de disposer en France d’un encadrement juridique. Nous procédons non pas à des tests génétiques, mais à des examens de caractères génétiques ; la nuance est importante. En effet, comme cela a été dit, aux États-Unis et ailleurs, certains vont tester l’intelligence, voire des caractéristiques physiques, avec toute l’incertitude que cela peut comporter. La communauté française se cantonne au cadre médical. L’absence de liste, le fait que la démarche soit réfléchie et qu’une concertation pluridisciplinaire importante soit menée sont essentiels. Le point central est le patient et le service qui lui est rendu, ainsi qu’à sa famille. Vous l’aurez compris, dès lors que l’on procède à un diagnostic génétique, la famille est concernée au premier chef.

Concernant l’eugénisme, l’avis 138 du CCNE est assez éclairant. Il est important que nous gardions un encadrement et une visée médicale. Je me permets d’élargir le débat et de retourner quelque peu la question : finalement, notre société accepte-t-elle la différence et le handicap ?

M. Stéphane Piednoir, sénateur, président de l’Office. – Nous aurons peut-être des questions en partant, mais nous avons tout de même quelques réponses. Je me félicite d’avoir entendu un certain nombre d’éléments qui peuvent aiguiller les travaux de l’Office et ceux des quatre rapporteurs sur l’évaluation de la loi de 2021. Il s’agit de poser les jalons, vous l’avez bien compris, de la prochaine loi de bioéthique. Nous avons donc bien noté la demande en faveur d’un droit plus souple. Par nature, le droit n’est pas très souple, mais le recours aux décrets peut être une piste. En tout cas, la question sera débattue et nous l’évoquerons dans notre évaluation.

Je voudrais dire quelques mots sur les maladies rares et faire référence à un ancien membre de l’Office, Philippe Berta, qui était président du groupe d’études de l’Assemblée nationale sur cette thématique. Sous son impulsion, nous avons visité les laboratoires du Genopole. Dans la continuité des tests génétiques, il y a aussi, en effet, la thérapie génique, qui permet, sinon de soigner, du moins de freiner le développement de certaines pathologies.

Sur l’amyotrophie spinale, les progrès sont spectaculaires. Mes collègues se souviennent sans doute de ce témoignage d’une famille dont le premier enfant, atteint de SMA, était décédé assez rapidement. Un deuxième enfant, une petite fille de mémoire, présentait les mêmes symptômes et donc la même maladie, que la thérapie génique a permis d’enrayer.

Une des questions qui se posent est celle du long terme : avec l’adolescence et la multiplication des cellules à grande vitesse, nous ne savons pas ce que devient la thérapie génique. Je suis tenté de dire : peu importe. Pour les parents, l’essentiel était de garder près d’eux leur petite fille le plus longtemps possible. Pour moi qui ne suis pas un spécialiste de ces sujets, ce témoignage était particulièrement touchant.

Le risque d’eugénisme existe. Je ne pense pas, madame Bourgain, que nous aborderons au cours de nos débats une quelconque génétique religieuse. Rien ne permet en tout cas d’affirmer que de tels gènes existent. En revanche, la gestation pour autrui (GPA) me semble comporter un risque. Aux États-Unis, il devient possible de choisir sur catalogue le

profil, les yeux, la carrure ou encore la musculature du géniteur. Ce sont des questions qu'il faudra de toute évidence avoir en tête lors de nos prochains débats.

Enfin, sur l'errance diagnostique, je comprends bien qu'au fur et à mesure que nous avançons, nous découvrons des maladies de plus en plus rares et qui concernent de moins en moins de personnes. Y a-t-il néanmoins des progrès statistiques dont vous pourriez nous faire part ? L'errance diagnostique est-elle en recul sur certaines maladies ?

M. Jean-Philippe Plançon. – Je n'ai pas de chiffres à vous communiquer, mais l'errance diagnostique subsiste pour des raisons assez simples. Certaines maladies génétiques sont assez évidentes à la naissance et sont immédiatement évaluées par un pédiatre. D'autres sont d'expression clinique beaucoup plus ténue : il peut parfois se passer des années avant que l'on oriente la personne vers le bon spécialiste.

Ce que l'on peut dire avec une quasi-certitude, et en tout cas avec enthousiasme, c'est que les plans successifs maladies rares et l'écosystème que nous avons mis en place ont profondément changé et continuent de changer profondément la physionomie de la prise en charge des maladies rares en France. Il y a une vingtaine d'années, le diagnostic de maladies d'expression typique décrites dans la littérature prenait un temps fou. Aujourd'hui, si le patient est orienté vers le bon centre de référence – tout l'enjeu est là ! –, cela va très vite. S'il reste, nous l'avons dit, beaucoup à faire sur le plan thérapeutique, nous avançons en matière de diagnostic.

M. Damien Sanlaville. – La question se pose de la formation des professionnels. Les quatre plans nationaux ont mis en place des circuits visant à orienter au mieux les patients le plus rapidement possible. Les progrès techniques ont permis de passer d'un taux de diagnostic de 10 % à 40 % ou 50 %, voire plus pour certaines pathologies. Tout n'est pas génétique cependant et nous avons encore des choses à découvrir.

Un des points soulevés dans le troisième plan national était le passage de l'errance diagnostique à l'impasse diagnostique. C'est une distinction intéressante. L'errance est la situation dans laquelle on pourrait trouver, mais où l'on n'est pas sur le bon chemin ; l'impasse, c'est lorsque le patient a bien été orienté, que tout ce que l'on sait faire sur les plans technique et génétique a été entrepris, mais que l'on n'a pas trouvé. Peut-être trouvera-t-on grâce aux connaissances à venir. L'objectif est donc de diminuer le temps nécessaire pour arriver à l'impasse diagnostique. La bonne orientation du patient passe par la formation de l'ensemble des professionnels de santé et par l'accès au test le plus pertinent.

Mme Dominique Voynet, députée, rapporteure. – Nous avons très peu parlé du recueil des informations ou de la prise en charge des patients dans les outre-mer. J'ai été en activité à Mayotte et la question n'y est même pas abordée, alors que les besoins sont nombreux.

M. Damien Sanlaville. – Le PFMG prévoit qu'Auragen s'occupe des territoires et régions d'outre-mer. Il existe des difficultés pratiques inhérentes à ces territoires, en matière de transport de prélèvements ou en raison du manque de personnel formé sur place, par exemple. En tout état de cause, il faut prendre en compte ces difficultés. Cela a été soulevé dans le cadre du plan. C'est une question d'équité et nous devons y être attentifs.

Mme Emmanuelle Génin. – Il y a en effet un manque de personnel pour accompagner les conseillers en génétique, dont le temps est compté.

M. Stéphane Piednoir, sénateur, président de l'Office. – Dès lors que l'on aborde la question de la formation des médecins d'une manière générale, on parle en décennies. Les solutions ne sont pas immédiates.

Je vous remercie de vos interventions et de vos éclairages. Ils vont nourrir les travaux de nos rapporteurs et susciter encore de nombreuses questions.

Cette audition a fait l'objet d'une captation vidéo, [disponible en ligne sur le site du Sénat](#).

La réunion s'achève à 12 h 00.

Membres présents ou excusés

Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques

Réunion du jeudi 5 février 2026 à 9 h 30

Députés

Présents. - M. Gérard Leseul, Mme Dominique Voynet

Excusés. - M. Pierre Henriot, M. Alexandre Sabatou

Sénateurs

Présents. - Mme Martine Berthet, Mme Florence Lassarade, Mme Anne-Catherine Loisier, M. Stéphane Piednoir, M. David Ros, M. Daniel Salmon, M. Michaël Weber

Excusés. - M. Arnaud Bazin, Mme Alexandra Borchio Fontimp, M. Patrick Chaize, M. Bruno Sido