Enjeux pour la pratique médicale des analyses génétiques en oncopédiatrie à l'ère du séquençage du génome

Un retour d'expérience professionnelle

Sophie JULIA

Génétique Médicale Hôpital Purpan CHU Toulouse, Inserm, UMR 1295, Equipe BIOETHICS

DOI : https ://doi.org/10.17184/eac.9142

Résumé : La médecine génomique, en plein essor, offre des perspectives préventives, diagnostiques et thérapeutiques prometteuses, notamment pour la prise en charge des enfants atteints de cancer. Cependant le développement de ces nouvelles approches impacte la prise en charge des patients et bouleverse les pratiques médicales. Les équipes de soin se trouvent confrontées à l'interprétation et la communication de certains résultats en particulier variations génétiques de signification médicale inconnue et révélation de prédispositions génétiques parfois dans des situations inattendues. Les familles doivent faire face aux enjeux complexes de la génétique qui rend d'autant plus difficile le processus de décision. Nous illustrerons, en tant que généticienne spécialiste à l'hôpital, à partir de cas cliniques les enjeux cliniques et éthiques rencontrés en pratique portant sur l'information des familles, l'obtention d'un consentement éclairé, le conseil génétique et les relations entre clinique et recherche.

Mots-clés : oncologie pédiatrique - génétique – éthique – information aux familles

Abstract: Genomic medicine is booming, offering promising preventive, diagnostic and therapeutic prospects, particularly for the treatment of children with cancer. However, the development of these new approaches is having a major impact on patient care and overturning medical practices. Care teams are faced with the challenge of interpreting and communicating certain results, in particular genetic variations of unknown medical significance and the revelation of genetic predispositions, sometimes in unexpected situations. Families are faced with complex genetic issues, making the decision-making process all the more difficult. As a hospital-based genetic specialist, we will use case studies to illustrate the clinical and ethical issues involved in informing families, obtaining informed consent, genetic counselling and the relationship between clinical practice and research.

Keywords: pediatric oncology - genetics - ethics - family information

1 La révolution de la génomique

Le séquençage du génome humain débuté dans les année 90 a permis l'identification d'un nombre croissant de gènes liés à des maladies génétiques et le développement de la génétique médicale. Jusqu'aux années 2000, les techniques de séquençage de l'ADN ne permettaient qu'une analyse restreinte et couteuse des gènes. Avec l'apparition des techniques de séquençage haut débit de l'ADN il est actuellement possible d'analyser des panels de gènes voire le génome beaucoup plus rapidement et à moindre coût. L'évolution technologique en génétique inaugure ainsi de nouvelles perspectives de recherche et de soin. En France, le plan France Médecine Génomique 2025 (https://pfmg2025.aviesan.fr/) améliore l'accès au diagnostic génétique. Dans le domaine plus particulier de l'oncologie, les approches génomiques permettent la recherche de prédispositions au cancer, l'adaptation du traitement en fonction des caractéristiques génétiques individuelles ou de celles de la tumeur (pharmacogénomique). En oncopédiatrie, de nombreux essais cliniques (comme MAPPYACTS[1] se sont développés pour étendre l'accès au séquençage génomique et aux thérapies ciblées.

Néanmoins l'utilisation clinique de ces techniques soulèvent de nombreuses questions. Le manque de connaissances dans l'interprétation de certains variants demeure l'enjeux médical majeur. Le séquençage génomique peut également conduire à l'identification fortuite de variants génétiques sans liens avec l'indication clinique initiale. Ces données incidentes peuvent avoir des conséquences importantes pour le patient lui-même ou sa famille (par exemple prédispositions à d'autres cancers ou maladies). Leur communication aux familles reste problématique car elles ne font pas systématiquement partie de l'information délivrée préalablement. Les attentes, la compréhension et le ressenti des parents est également une étape sensible de la mise en œuvre des analyses génomiques dans la pratique clinique. De fait l'information et le consentement des parents d'enfants gravement malades aux analyses génomique est particulièrement complexe.

2 Aborder la notion de risque génétique avec la famille ?

La généralisation des analyses génomiques en oncopédiatrie va probablement conduire à l'indentification de nouvelles prédispositions familiales au cancer, éventuellement dans des situations inattendues. Evoquer une prédisposition génétique est toujours sources d'inquiétude avec les parents, alors quand et comment aborder la notion de risque génétique avec la famille ?[2] On estime que les cancers (tumeurs et leucémies) pédiatriques surviennent dans un contexte de prédisposition dans près de 10 % des cas et plus de soixante syndromes de prédispositions ont été individualisés (Gauthier-Villars & Stoppa-Lyonnet, 2018). Dans la pratique clinique si un pédiatre évoque une éventuelle prédisposition génétique chez un enfant malade il peut l'orienter vers une

[1] The European MAPPYACTS Trial : Precision Medicine Program in Pediatric and Adolescent Patients with Recurrent Malignancies. Cancer Discov 1 May 2022 ; 12 (5) : 1266–1281. https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-21-1136.

[2] Mon enfant a un cancer : Est-ce génétique ? Livret d'information sur la consultation de génétique à l'intention des parents. https://www.espace-ethique.org/sites/default/files/livret-oncogenetique-2015Web.pdf.

Published in : BESLE, Sylvain ; CAROF, Solenne ; DE MONTGOLFIER, Sandrine ; MURANO, Maria Cristina (dir.), *Cancers pédiatriques et génomique : un changement majeur ?. Regards croisés entre sciences sociales, médecine et associations*, Editions des archives contemporaines, ISBN : 9782813005496, doi : 10.17184/eac.9782813005496

consultation de génétique. Dans ce contexte l'analyse permettra le diagnostic d'une pathologie d'origine génétique et de mieux la prendre en charge[3]. En effet un enfant porteur d'un facteur génétique de prédisposition au cancer est à risque de développer d'autres pathologies nécessitant une surveillance adaptée. Les autres membres de la famille (notamment la fratrie) peuvent être également concernés. Ainsi s'il existe un risque de développer des complications dans l'enfance ou l'adolescence et qu'une surveillance médicale est recommandée, un test génétique dit pré symptomatique sera proposé aux frères et sœurs en bonne santé. La prescription d'un test génétique diagnostique ou pré symptomatique chez un mineur est codifiée par les lois de bioéthique et guidée par les recommandations de bonnes pratiques en oncogénétique[4]. En raison des conséquences du résultat pour le patient et sa famille la prescription de tests génétiques s'intègre dans une démarche globale de prise en charge qui nécessite la délivrance d'une information spécifique et un accompagnement psychologique afin que les familles puissent prendre une décision en connaissance de cause.

Le médecin qui prescrit le test génétique doit donc bien comprendre et expliquer aux parents les enjeux du test. Or les analyses génomiques sont maintenant prescrits en routine par les oncopédiatries pour adapter le traitement, ou réalisé systématiquement par les laboratoires d'anatomopathologie dans le cadre de l'analyse tumorale. Ces nouveaux prescripteurs se trouvent confrontés aux enjeux liés à l'information génétique, sans avoir bénéficié d'une formation adéquate (contenu de l'information à délivrer au patient, recueil de son consentement, interprétation des résultats, gestion des incertitudes, conseil génétique, gestion des demandes de diagnostics prénataux et diffusion de l'information aux apparentés). Ces situations ou d'utilisation des caractéristiques génétiques peut générer des disparités de pratiques (Pasquier et *al.*, 2022).

Plusieurs études dans le champ des sciences humaines et sociales réalisées dans des services d'oncopédiatrie en France dans le cadre du projet *GeneInfoKid* ont permis de souligner les difficultés d'information et de prise de de décision (Claret, 2021 ; Droin-Mollard et *al.*, 2024). Pour les pédiatres l'enjeux du test génétique est avant tout diagnostique et thérapeutique. Ils ne se sentent généralement pas suffisamment qualifiés pour expliquer aux familles les enjeux d'une analyses génétique (Guilmatre et *al.*, 2022). La collaboration avec les équipes de génétique est essentielle pour interpréter et communiquer les résultats génomiques aux familles. Les familles rencontrent des difficultés de prise de décision dans un contexte particulier d'annonce d'un diagnostic de cancer chez un enfant dont le pronostic vital peut être engagé. Les informations sur la génétique viennent se télescoper aux informations déjà complexes liés au parcours de soin. Le conseil génétique se situe dans une temporalité différente par rapport à la prise en charge thérapeutique (Droin-Mollard et *al.*, 2021). Le conseil génétique les projette dans le futur en évoquant les risques de récidive pour l'enfant et sa fratrie. Il entre dans l'intimité des familles en interrogeant les antécédents familiaux et les projets de grossesse. Les familles ont donc besoins de temps et d'accompagnement pour d'appréhender les enjeux du test génétique ce qui n'est pas toujours compatible

[3]La Consultation d'information Génétique : https://sf-cancers-enfant.com/patients-et-proches/la-consultation-d-information-genetique/.

[4]Les tests génétiques présymptomatique ne sont réalisés que pour les pathologies exposant l'enfant à un risque élevé d'une maladie d'une particulière gravité pour laquelle il peut bénéficier de mesures préventives ou curatives à court terme.

Published in : BESLE, Sylvain ; CAROF, Solenne ; DE MONTGOLFIER, Sandrine ; MURANO, Maria Cristina (dir.), *Cancers pédiatriques et génomique : un changement majeur ?. Regards croisés entre sciences sociales, médecine et associations*, Editions des archives contemporaines, ISBN : 9782813005496, doi : 10.17184/eac.9782813005496

avec l'urgence thérapeutique. Une question se pose donc régulièrement au sein des équipes de conseillers en génétique : ses familles sont-elles en mesure d'exercer leur libre choix (Weil-Dubuc et *al.*, 2015) ?

3 Comment interpréter et communiquer les résultats génétiques complexe aux parents d'enfant atteint de cancer ?

La signification médicale des données génomiques est sans doute l'enjeu majeur dans le domaine du soin. En effet de nombreux gènes de prédisposition au cancer n'ont été identifiés que récemment et nous ne disposons pas d'estimations fiables des risques tumoraux associés et d'éléments probants pour une surveillance à proposer. Prenons le cas d'un enfant pris en charge pour un cancer cérébral (médulloblastome). Le séquençage génétique de la tumeur a conduit à identifier une anomalie du gène *ELP1* qui sera retrouvé dans le patrimoine génétique (constitutionnel). Comme les connaissances liées à ce gène sont encore préliminaires et les recommandations pour le suivi des patients doivent être évaluées. Une étude récente montre que *ELP1* représentent le plus fréquent des gènes de prédisposition au médulloblastome et que tous les patients présentant une tumeur cérébrale associée à une mutation du gène *ELP1* l'ont également hérité d'un de leur parent, indemne de toute pathologie tumorale (Guerrini-Rousseau, 2024). Doit-on tester sa fratrie ? Quelles mesures préventives proposer aux apparentés porteurs ? Cette situation souligne les difficultés liées à la découverte de variation génétique avec des conséquences médicales mal connues. Afin d'harmoniser les pratiques, le groupe « Génétique et Cancer » de la *Société Française des Cancers de l'Enfant* (SFCE) œuvre à l'amélioration des connaissances sur les syndromes de prédisposition et la prise en charge des patients[5]. Les dossiers complexes sont discutés en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) afin de guider la prise en charge du patient et le conseil génétique familial.

Ces analyses pan génomiques peuvent également révéler des anomalies génétiques sans lien avec la pathologie du patient, on parle alors de « données incidentes ». Voici le cas d'une fillette atteinte d'un cancer cérébral dont les analyses génétiques de la tumeur ont révélé de façon inattendue une mutation dans un gène de prédisposition au cancer du sein et de l'ovaire (BRCA), sans lien *à priori* avec le cancer pour lequel l'enfant est traité. Nous devons informer les parents que l'analyse ne peut pas identifier de mutation qui explique la maladie de leur fille mais que l'on a identifié un autre résultat : elle est porteuse d'une mutation du gène BRCA prédisposant au cancer du sein et de l'ovaire à l'âge adulte. Il n'y a pas lieu de lui proposer une surveillance avant l'âge de 18 ans. Par contre elle a peut-être hérité cette mutation de l'un de ses parents, à qui il faut proposer le test génétique. Ils devront également informer les membres de la famille potentiellement concerné ! L'identification fortuite d'un risque génétique pour une pathologie de l'adulte chez un enfant soulève donc des enjeux complexes. Il existe de nombreuses controverses sur la gestion des découvertes génétiques incidentes par les laboratoires et les cliniciens alors que la nouvelle loi de bioéthique indique que le patient doit être informé de *« la possibilité que l'examen révèle incidemment des caractéristiques génétiques sans relation avec son indication initiale ou avec son*

[5] Réseau multidisciplinaire impliquant des oncologues pédiatriques, des oncogénéticiens et des chercheurs.

Published in : BESLE, Sylvain ; CAROF, Solenne ; DE MONTGOLFIER, Sandrine ; MURANO, Maria Cristina (dir.), *Cancers pédiatriques et génomique : un changement majeur ?. Regards croisés entre sciences sociales, médecine et associations*, Editions des archives contemporaines, ISBN : 9782813005496, doi : 10.17184/eac.9782813005496

objectif initial mais dont la connaissance permettrait à la personne ou aux membres de sa famille de bénéficier de mesures de prévention, y compris de conseil en génétique, ou de soins »[6]. Cette position est paradoxale car nous avons vu que la recherche d'une prédisposition génétique à une pathologie se révélant à l'âge adulte n'était pas autorisé chez un mineur.

Quand et comment communiquer ce résultat à l'enfant ? Comment protéger l'enfant tout en tenant compte de l'intérêt des apparentés qui pourraient être concernés ? (Farnos & Rial-Sebbag, 2017 ; De Montgolfier et *al.*, 2021 ; De Montgolfier & Hervouet, 2022). Les parents qui espéraient de l'analyse génétique un traitement adapté se trouvent confrontés à la question d'une prédisposition familiale. Comment les préparer à l'éventualité de ce résultat et leur permettre de choisir d'en être informé comme indiqué dans la loi de bioéthique ? Au-delà des enjeux éthiques concernant l'annonce d'une découverte incidente cette observation souligne la nécessité d'informer les familles des enjeux familiaux des analyses tumorales, mais aussi de poser la question du choix des individus de vouloir être informé de telles données.

Le typage tumoral d'après le profil génomique introduit une zone de rencontre entre la génétique somatique et constitutionnelle. Il faut différencier la génétique « tumorale » ou « somatique » qui consiste à analyser le génome des cellules cancéreuses pour détecter des mutations survenues spécifiquement dans la tumeur de la génétique « constitutionnelle », qui concerne le patrimoine génétique d'un patient. L'analyse des caractéristiques génétiques constitutionnelles d'un individu doit se prescrire dans le cadre d'une consultation d'information génétique. Alors que l'analyse génétique des cancers est réalisée par des biologistes médicaux et des pathologistes et ne requiert pas de consentement spécifique. Pourtant ces analyses peuvent révéler des prédispositions familiales aux cancers ou d'autres données incidentes, dont la découverte n'a pas été anticipée (Mandelker, 2019). La loi de bioéthique de 2021 prévoit une passerelle entre génétique tumorale et constitutionnelle en précisant la nécessité d'une information préalable des patients sur la possibilité de découverte de prédisposition génétique lors de l'analyse tumorale. Cependant le circuit de ces analyses n'est pas clarifié, en particulier, qui est considéré comme le prescripteur du test génétique somatique : l'oncologue qui prescrit l'examen anatomopathologique, l'anatomopathologiste qui demande l'analyse génétique tumorale ? Et qui informe de l'information constitutionnelle ? Comment s'assurer que l'information délivrée est adaptée et que le patient en ai compris les enjeux puisque ni l'attestation d'information du prescripteur ni le consentement spécifique à l'analyse des caractéristiques génétiques tumorales ne sont requis ? Les médecins prescripteurs d'analyses génétiques somatiques doivent donc bénéficier d'une formation en génétique afin de pouvoir expliquer aux patients les conséquences potentielles des analyses génétiques tumorales (Chipoulet et *al.*, 2003).

[6] En respect de la législation (Article R1131-5 du code de la santé publique) et en lien avec le projet de recommandations de l'ABM.

Published in : BESLE, Sylvain ; CAROF, Solenne ; DE MONTGOLFIER, Sandrine ; MURANO, Maria Cristina (dir.), *Cancers pédiatriques et génomique : un changement majeur ?. Regards croisés entre sciences sociales, médecine et associations*, Editions des archives contemporaines, ISBN : 9782813005496, doi : 10.17184/eac.9782813005496

4 Ces observations soulignent également l'ambigüité entre la recherche et la clinique.

Les analyses pan génomiques génèrent une catégorie de donnée produite dans un contexte où clinique et recherche se trouvent mêlées. Dans quelles conditions les données collectées dans le cadre du soin peuvent-elles être utilisées pour la recherche ? Dans quelles conditions les résultats obtenus dans le cadre de la recherche peuvent-ils être utilisés pour la prise en charge des patients ? Dans le contexte d'une connaissance qui évolue rapidement, quelles données faut-il conserver ? Ces questions sont plus complexes chez les mineurs qui doivent avoir la possibilité d'accéder aux informations pouvant avoir un impact sur leur avenir lorsqu'ils seront majeurs. Des bases de données cliniques et génétiques pérennes sont donc indispensables à l'amélioration de nos connaissances sur les syndromes de prédisposition aux cancers. En France l'observatoire PREDCAP[7] va permettre la collecte et la structuration des données cliniques, familiales et génétiques des enfants atteints de cancer. Cet observatoire aura pour objectif d'améliorer les connaissances des syndromes de prédisposition aux cancers de l'enfant et de l'adolescent déjà connus ou nouvellement identifiés et de mieux guider la surveillance des patients et le conseil génétique familial.

5 Conclusion

Le développement de la médecine génomique est un véritable bouleversement dans la prise en charge des enfants atteints de cancer. Néanmoins, la sensibilisation des oncopédiatres aux conditions de prescription des analyses génomiques et la coordination pluridisciplinaire du parcours de soin sont nécessaires à l'accompagnement des familles.

Remerciement

Ce travail a été financé par une subvention INCa N° 2018-127 de 2018 à 2022 et géré par le Cancéropôle Île de France et d'Occitanie. Nous remercions les équipes cliniques partenaires Institut Gustave Roussy, VilleJuif ; l'Institut Curie, Paris ; l'hôpital Robert-Debré, Paris ; CHU de Montpellier, CHU de Toulouse ; l'hôpital Trousseau, Paris et l'ensemble des enfants et leurs parents qui ont participé à cette étude.

L' auteur déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt en rapport avec cet article.

Bibliographie

Chipoulet, E., Collet, G., Couderc, B. (2023), « Rôle des médecins dans l'adhésion des patients et des familles à la réalisation d'analyses de caractéristiques génétiques », *Bulletin du Cancer*, vol. 110, No 10.doi : 10.1016/j.bulcan.2023.05.006.

Claret B. (2021), « Être psychologue au sein d'une équipe d'oncogénétique :défis, enjeux et limites autour de la place du psy » *Psycho-Oncol.*, vol. 15, No 4, p. 137-140. doi : 10.3166/pson-2021-017

De Montgolfier S., Hervouet L., Le Tirant S., & Rial-Sebbag E. (2021), « Intégrer l'avis de l'enfant dans les décisions de soin : Le cas du consentement aux investigations génétiques en oncopédiatrie », *Anthropologie & Santé. Revue internationale francophone d'anthropologie de la santé.* http://journals.openedition.org/anthropologiesante/9269

[7] Base de Données Nationale des syndromes de prédisposition génétique aux cancers des enfants et des adolescents.

Published in : BESLE, Sylvain ; CAROF, Solenne ; DE MONTGOLFIER, Sandrine ; MURANO, Maria Cristina (dir.), *Cancers pédiatriques et génomique : un changement majeur ?. Regards croisés entre sciences sociales, médecine et associations*, Editions des archives contemporaines, ISBN : 9782813005496, doi : 10.17184/eac.9782813005496

De Montgolfier S. & Hervouet L. (2022), « L'imagination comme levier méthodologique pour mobiliser un questionnement éthique : Comment amener des enfants atteints de cancer et leurs parents à réfléchir aux enjeux du consentement à l'investigation génomique ? », *Revue française d'éthique appliquée*, vol. 12, p. 37-52.doi : 10.3917/rfeap. 012.0037

Droin-Mollard M., Hervouet L., Lahlou-Laforêt K., Montgolfier S. (2021), « Les propositions génomiques en oncopédiatrie : bouleversements des temporalités et des repères éthiques – points de vue des patients, des parents et des professionnels », *Psychooncology*, vol. 15, No 4, p. 152-157.

Droin-Mollard, M., de Montgolfier, S., Gimenez-Roqueplo AP., Flahault C., Petit A., Bourdeaut F., Julia S., Rial-Sebbag E., Coupier I., Simaga F., Brugières L., Guerrini-Rousseau L., Claret B., Cavé H., Strullu M., Hervouet L. & Lahlou-Laforêt K. (2024), « Psychological and ethical issues raised by genomic in paediatric care pathway, a qualitative analysis with parents and childhood cancer patients », *Eur J Hum Genet*. Doi : 10.1038/s41431-024-01653-4

Farnos, C. & Rial-Sebbag, E. (2017), « La réalisation de tests génétiques chez le mineur : un patient vulnérable, parfois oublié… » , *Droit, Santé et Société*, vol. 5-6, No 38-44.doi : 10.3917/dsso.045.0038

Gauthier-Villars M., Stoppa-Lyonnet D. (2018), Prédispositions génétiques aux cancers de l'enfant. *Pediatrie Pratique* https://www.pediatrie-pratique.com/journal/article/0011117-predispositions-genetiques-aux-cancers-lenfant

Guerrini-Rousseau, L. (2024),« Médulloblastomes associés aux variants pathogènes ELP1 : un syndrome faiblement pénétrant avec un spectre restreint dans une fenêtre d'âge limitée – une série nationale rétrospective de la SFCE », *Assises de Génétique*.

Guilmatre A, Davous D., de Haut de Sigy A., Asselain B., Chevret S., Petit A. (2022), « Quelles sont les pratiques en génétique des pédiatres onco-hématologues de la SFCE ? Une enquête du groupe socle éthique CONECT-AML », *Bulletin du Cancer*, 10.1016/j.bulcan.2022.07.001.

Julia S., Bertier G., Cambon-Thomsen A. (2016), « Quand l'anticipation devient plurielle : la complexité des données génomiques à l'épreuve des pratiques professionnelles », *Revue française d'éthique appliquée*, vol. 2, p. 19–28.

Mandelker D. *et al.* (2019), « Germline-focussed analysis of tumour-only sequencing : recommendations from the ESMO Precision Medicine Working Group », *Ann Oncol*, vol. 30, No 8, p. 1221-1231, doi : 10.1093/annonc/mdz136

Pasquier L., Minguet G., Moisdon-Chataigner S., Jarno P., Denizeau P., Volf G., Odent S., Moutel G. (2022), « How do non-geneticist physicians deal with genetic tests ? A qualitative analysis », *Eur J Hum Genet*. vol. 30, No 3, p. 320-331. doi : 10.1038/s41431-021-00884-z.

Rial-Sebbag E., Le Tirant S.,Julia S. (2010), « *L'encadrement juridique et éthique des données incidentes révélées par le séquenc age de nouvelle génération en oncologie pédiatrique* », *RGDM*, No 75, p. 201-216.

Weil-Dubuc P.-L., Seigneur E., Margerit-Bonnecuelle D. , Asselain B., Auvrignon A., Bontems D, Buitrago J., Cerny C., Fresneau B., Genevoix A.-S., Martin M., Souyri V., Vialle G., Davous D., Bourdeaut F. (2015), « Droit de savoir – droit à l'ignorance, aspects éthiques et psychologiques en oncogénétique pédiatrique », *Revue d'Oncologie Hématologie Pédiatrique*, vol. 3, p. 116-122. doi :10.1016/j.oncohp. 2015.07.005

Published in : BESLE, Sylvain ; CAROF, Solenne ; DE MONTGOLFIER, Sandrine ; MURANO, Maria Cristina (dir.), *Cancers pédiatriques et génomique : un changement majeur ?. Regards croisés entre sciences sociales, médecine et associations*, Editions des archives contemporaines, ISBN : 9782813005496, doi : 10.17184/eac.9782813005496