Entre génétique somatique et génétique constitutionnelle : les frontières flous de la recherche et du soin.

Enjeux éthiques autour de deux cas cliniques en onco-hématologie pédiatrique.

Audrey GUILMATRE(1), Arnaud PETIT(1)

(1) Hôpital Armand Trousseau, AP-HP.SU,
Service d'hématologie, immunologie et oncologie pédiatrique, Paris.

DOI : https ://doi.org/10.17184/eac.9165

Résumé : Les techniques de séquençage pangénomiques prennent une place grandissante dans la pratique courante de l'hématologie et l'oncologie pédiatrique afin de permettre une meilleure caractérisation de la maladie et une éventuelle adaptation thérapeutique. Ces techniques réalisées à visée tumorale révèlent parfois des anomalies constitutionnelles prédisposant au cancer ou à des maladies non liées au cancer. Certaines explorations génétiques sont réalisées à des fins de recherche et peuvent identifier des variants constitutionnels. Malgré une réglementation qui encadre ces pratiques, avec notamment une information aux parents avec demande de consentement, certaines situations soulèvent des questionnements éthiques aux médecins. Que doivent-ils dire ? Peuvent-ils tout dire lorsque l'examen génétique est réalisé à des fins de recherche ? Deux situations cliniques sont rapportées pour illustrer ces difficultés : l'une rapporte l'exemple d'un résultat de variant concernant un gène de susceptibilité au cancer suspecté lors d'une analyse tumorale à visée de soins courants ; l'autre porte sur un résultat incident identifié lors d'un examen réalisé à des fins de rercherche. Ces situations soulignent l'intérêt d'un « parcours patient » en génétique avec le suivi du pédiatre et du généticien, chacun ayant une place bien définie. Des formations à la génétique pour les médecins et les internes permettraient également un meilleur accompagnement des familles.

Mots-clés : génétique tumorale, génétique constitutionnelle, données incidentes, cancers, leucémies, pédiatrie

Abstract : Genome-wide sequencing techniques are playing an increasingly important role in current pediatric hematology and oncology practice, enabling better disease characterization and possible therapeutic adaptation. These tumor-oriented techniques sometimes reveal constitutional abnormalities predisposing to cancer or non-cancer-related diseases. Some genetic explorations are carried out for research purposes, and may identify constitutional variants. Despite regulations governing these practices, including information to parents and a request for their consent, certain situations raise ethical questions for health professionals. What should they say? Can they say everything when the genetic examination was carried out for research purposes? Two clinical situations are reported to illustrate these difficulties: one is the example of result concerning a variant of a cancer susceptibility gene suspected during a tumor analysis for routine care purposes; the other is the example of an incidental result identified during an examination carried out for research purposes. These situations underline the importance of a "patient pathway" in genetics, with paediatricians and geneticists monitoring each other, each with a clearly defined role to play. Training in genetics for doctors and interns would also provide better support for families.

Keywords : tumor genetics, constitutional genetics, incidental data, cancers, leukemias, pediatrics

1 Introduction

En oncologie et hématologie pédiatrique, les tumeurs et leucémies sont diagnostiquées et caractérisées à l'aide d'examens d'imagerie, de cytologie, d'anatomopathologie, de marquages immunohistochimiques ou immunophénotypiques mais également de génétique tumorale (anomalies génétiques présentes uniquement dans les cellules cancéreuses, on parle aussi de génétique somatique). Les examens de génétiques prennent une place grandissante dans la prise en charge des enfants et des adolescents traités pour un cancer ou une leucémie, permettant :

- une aide au diagnostic
- une meilleure stratification du risque dont peut découler une adaptation thérapeutique,
- l'identification potentielle de cibles thérapeutiques
- une évaluation de la réponse au traitement plus performante (maladie résiduelle).

Si les examens de génétique tumorale sont réalisés en routine en hématologie pédiatrique depuis de nombreuses années, leur utilisation est plus récente en oncologie pédiatrique. Dans certaines situations cliniques, des examens de génétique constitutionnelle sont réalisés. Ils cherchent à identifier des variants génétiques présents dans toutes les cellules de l'organisme, y compris les gamètes. Ils sont prescrits en cas de suspicion d'un syndrome de prédisposition au cancer ou de susceptibilité à certaines complications comme les pancréatites (Witt *et al.*, 2000), ou encore pour adapter les doses de certains traitements (pharmacogénétique).

L'arrivée des techniques de génétique de nouvelle génération a ouvert la voie à des explorations génétiques beaucoup plus étendues (panel de plusieurs gènes sélectionnés voire exploration de l'ensemble du génome). Ces techniques de séquençage dites à haut débit sont désormais utilisées en routine sur le tissu tumoral ou la moelle osseuse leucémique et sont à visée de caractérisation tumorale au diagnostic ou à visée de recherche. Les variants (ou mutations) identifiés sont présents à des niveaux variables dans la tumeur ou les cellules leucémiques (on parle de fréquence allélique du variant (VAF)) (Boscolo Bielo *et al.*, 2023). La VAF est une donnée technique qui est rendue aux clini-

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

ciens en plus de l'information sur la nature du variant génétique identifié. Lorsque des variants sont associés à une VAF élevée dans la tumeur ou les cellules leucémiques, sa valeur seule peut fortement évoquer un variant constitutionnel. Dans cette situation, l'examen génétique dont le but premier était la caractérisation génétique tumorale à visée de soins, vient parfois fortement suspecter un variant constitutionnel alors qu'il n'en était pas l'objectif. Bien que réglementée, la découverte de tels variants pose plusieurs problèmes. D'abord elle soulève une première incertitude : s'agit-il d'un variant tumoral avec une VAF élevée, ou s'agit-il d'un variant constitutionnel ? Faut-il d'emblée informer la famille, alors que l'interprétation de ce résultat est incertaine ? Y a-t-il un moyen d'avancer, en respectant le cadre réglementaire, sans bouleverser la famille sur la base d'un résultat non consolidé ? Dans le cadre des examens de génétique réalisés à des fins de recherche, que faire lorsqu'un variant responsable d'une prédisposition est identifié, surtout lorsqu'une intervention médicale est possible pour en limiter les risques ? Que faire lorsqu'il s'agit d'un nouveau variant pour lequel aucun traitement ou aucune préconisation de prévention n'est actuellement disponible ? De nombreuses questions se posent également si l'on se place du côté des patients et de leurs familles : avaient-ils consenti à cette situation ? L'ont-t-il bien comprise ? Et si ce n'est pas le cas, que doit faire le médecin dépositaire de cette information qui peut avoir des répercussions pour l'ensemble de la famille ? En pratique, les examens réalisés en oncologie et hématologie pédiatrique peuvent générer de l'incertitude car ces découvertes posent la question de l'annonce mais aussi de l'enquête familiale élargie qui est recommandée, voire indispensable pour les éventuels donneurs intrafamiliaux de moelle osseuse.

Nous illustrerons ces situations problématiques au travers de deux cas cliniques. L'un portera sur la découverte d'une mutation constitutionnelle du gène *GATA2* lors d'un séquençage somatique d'un panel de gènes dans le cadre du soin chez des patients présentant une leucémie aigüe myéloïde, l'autre sur la découverte fortuite d'un variant associé à une pathologie cardiaque lors d'un séquençage d'exome dans le cadre de la recherche chez un patient présentant une leucémie aigüe lymphoblastique.

2 Cas de découverte de variants constitutionnels lors d'analyses tumorales dans le cadre du soin

2.1 Contexte

Nous prendrons l'exemple des leucémies aigües myéloïdes (LAM) de l'enfant qui sont diagnostiquées par un myélogramme et immunophénotypage des cellules leucémiques et dont la caractérisation est complétée par un caryotype, l'analyse de transcrits récurrents et le séquençage d'un panel de gènes. Les gènes sélectionnés dans ces panels sont des gènes permettant la stratification thérapeutique comme *CEBPA* et *NPM1*, et d'autres gènes connus pour être impliqués dans la leucémogénèse myéloïde. Les variants sont identifiés avec une VAF qui, lorsqu'elle est proche de 50%, peut faire suspecter un variant constitutionnel. Afin d'analyser la réponse au traitement, un myélogramme est réalisé en fin de 1ère cure de chimiothérapie. On regarde d'une part s'il persiste des cellules leucémiques observables au microscope et de manière plus fine, la maladie résiduelle est analysée par des marqueurs présents sur les cellules

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

leucémiques ou par la génétique de ces dernières. Dans ce contexte, le séquençage du panel de gènes est parfois répété en fin de première cure pour objectiver la persistance ou la disparition des variants identifiés au diagnostic. Si un variant persiste avec une VAF élevée alors que la moelle osseuse n'est plus infiltrée de cellules leucémiques, cela donne une indication du caractère constitutionnel. La moelle osseuse étant le siège de la leucémie, même si celle-ci n'est plus détectable, une confirmation sur un autre prélèvement et potentiellement un autre tissu sera indispensable avec une réalisation dans un délai variable selon le gène impliqué et ses conséquences.

2.2 Découvertes fortuites

Dans le protocole de traitement de première ligne des LAM pédiatriques ELAM02 (Petit *et al.*, 2018), l'étude des patients présentant un variant avec une VAF à plus de 30% dans les gènes *CEBPA, ETV6, GATA2, RUNX1* et *TP53* a permis de mettre en évidence cinq variants constitutionnels (sur 38 patients testés) parmi 385 inclus (Fenwarth *et al.*, 2021). Ces gènes sont responsables de syndromes de prédisposition aux hémopathies malignes voire aux tumeurs solides et certains sont également associés à d'autres maladies non hématologiques. Cette étude ayant ciblé cinq gènes d'intérêt et sélectionné les patients avec du matériel disponible à la rémission complète, il est probable que le taux de patients avec une mutation constitutionnelle impliquée dans un syndrome de prédisposition pouvant être découverte *via* une VAF élevée soit sous-estimé.

2.3 Cas du gène GATA2

Depuis 2011, plusieurs cohortes de patients présentant une mutation constitutionnelle du gène *GATA2* (Hahn *et al.*, 2011 ; Ostergaard *et al.*, 2011 ; Donadieu *et al.*, 2018) ont été décrites. La majorité des patients porteurs sont symptomatiques avec une survenue variable des symptômes dans le temps et une survie globale autour de 35-45% à 60 ans. Les manifestations incluent des cytopénies, un déficit immunitaire avec risque d'infections récurrentes, une prédisposition élevée aux hémopathies malignes, un lymphœdème et diverses atteintes extra-hématologiques (pulmonaires, oncologiques, vasculaires, surdité…).

Parmi les patients inclus en France dans le protocole ELAM02, deux présentaient une mutation constitutionnelle du gène *GATA2* révélée de manière incidente par séquençage d'un panel de gènes au diagnostic et un était déjà connu pour être porteur d'une mutation constitutionnelle pathogénique de *GATA2* (Fenwarth *et al.*, 2021).

2.4 Conséquences

Lors de la découverte incidente de variants constitutionnels du gène *GATA2*, la famille doit être rapidement informée pour plusieurs raisons (Pasquet *et al.*, 2016). Tout d'abord, le risque de transformation maligne étant un des plus élevés parmi les syndromes de prédisposition, cela implique une adaptation du traitement anti-leucémique incluant notamment une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques pour les patients avec LAM. Dans le cas d'un don de moelle intrafamilial, une enquête génétique familiale devra être réalisée pour s'assurer que l'éventuel donneur n'est pas porteur de la mutation de *GATA2*.

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

D'autre part, bien que la découverte d'une mutation constitutionnelle de *GATA2* soit généralement confirmée en fin d'induction, une prophylaxie anti-infectieuse et un traitement peu aplasiant du patient de la LAM seraient à recommander devant un risque de complications infectieuses majeures plus fréquent. Un bilan pluridisciplinaire devra être mis en place dans un second temps au vu des multiples atteintes possibles.

Enfin, les différents symptômes pouvant toucher les individus porteurs du gène *GATA2* à tout âge et avec une pénétrance forte, l'étude génétique familiale permettra de proposer un bilan aux éventuels membres de la famille porteurs de la mutation avec mise en place d'une surveillance et d'une prophylaxie anti-infectieuse possible. Cette découverte peut se discuter lors d'un diagnostic prénatal en cas de grossesse en cours ou à venir.

2.5 Conclusions

La découverte incidente d'une mutation constitutionnelle dans un gène tel que *GATA2* lors d'une analyse tumorale soulève de nombreuses questions. En effet, cette découverte a des conséquences pour l'enfant lui-même en termes d'adaptation de traitement et de suivi tout au long de sa vie avec un pronostic vital péjoratif, mais aussi pour le reste de la famille à qui une enquête génétique est proposée. Cette annonce survient dans le premier mois de traitement de la leucémie, donc peu de temps après le choc de l'annonce de cette dernière. Une information est indispensable pour expliquer les conséquences chez l'enfant et également pour tout donneur de moelle osseuse intrafamilial potentiel chez qui une recherche du variant est indispensable avant de valider son éventuelle éligibilité au don de cellules souches hématopoïétiques. Les membres de la famille qui ne sont pas des potentiels donneurs bénéficient également d'un conseil génétique dans une temporalité moins urgente. Ce dépistage permettra la mise en place d'une surveillance visant à limiter les conséquences des évènements secondaires associés à cette association syndromique, dont la survenue augmente avec l'âge. La famille est également informée de la possibilité de diagnostic prénatal selon le statut mutationnel des parents puisque les variants de *GATA2* sont autosomiques dominants avec une pénétrance forte. Cette découverte a donc des conséquences majeures sur l'ensemble de la famille et les éventuels projets familiaux. Un suivi psychologique est proposé en parallèle de la consultation de génétique.

3 Cas de découverte incidente dans le cadre de la recherche

3.1 Contexte

Il s'agit d'un adolescent de 13 ans pris en charge pour une rechute de leucémie aiguë lymphoblastique de la lignée T en 2017. Dans ce cadre, il est inclus dans le protocole de recherche MAPPYACTS (Berlanga *et al.*, 2022) visant à identifier de potentielles anomalies génétiques qui pourraient être ciblées par un traitement, par séquençage d'exome complet. Dans le document de consentement, il était précisé que l'analyse porterait sur la recherche d'anomalies génétiques dans les cellules cancéreuses de l'enfant mais qu'elle pouvait conduire exceptionnellement à la mise en évidence d'anomalies ayant des conséquences connues sur la santé sans lien avec le sujet de cette étude et

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

pouvant conduire éventuellement à des mesures de prévention ou de soin. Les parents ont accepté d'en être informés.

3.2 Découverte incidente

L'analyse a révélé l'existence de variants somatiques mais également d'un variant constitutionnel du gène *SCN5A*, dont certains variants sont associés au syndrome de Brugada (Chen *et al.*, 1998), maladie responsable d'anomalies du rythme cardiaque avec risque de mort subite inopinée. Le variant *SCN5A* identifié chez ce patient n'était pas connu. Le comité de l'étude a recommandé une consultation avec un cardiologue. Ce résultat a donc été annoncé aux parents conformément à leur souhait sur le consentement.

3.3 Conséquences

Une consultation en cardiologie a été organisée pour l'ensemble de la famille. L'enfant a eu une échographie cardiaque et un holter ECG qui se sont révélés normaux. Sa fratrie et ses parents ont eu un ECG. Le papa a eu un diagnostic fortuit d'extrasystole ventriculaire ayant conduit à une recommandation de consultation de cardiologie en ville et la maman un potentiel trouble de conduction (allongement du QT corrigé à la limite supérieure de la normale), conduisant à une prescription d'un holter ECG. L'enfant a été suivi régulièrement en cardiologie par la suite sans anomalies identifiées.

En termes de traitement, les médicaments allongeant le QT ont été contre-indiqués, notamment certains anxiolytiques et anti-émétiques couramment utilisés en soins de support. Cela a conduit à adapter la prise en charge anxiolytique et anti-émétique pour ce patient.

En parallèle, une analyse génétique de confirmation diagnostique a été demandée mais s'est heurtée à plusieurs difficultés : le laboratoire accrédité était différent du laboratoire de recherche ayant mis en évidence le variant de *SCN5A* ; cette période de rendu correspondait à la pandémie de COVID-19, mobilisant de nombreuses ressources des hôpitaux ; et enfin la rechute du patient dans cette même temporalité a nécessité la reprise d'un traitement de rattrapage suivi d'une allogreffe de moelle osseuse, mobilisant la famille et l'équipe sur l'urgence thérapeutique. Au final, quatre ans après la découverte initiale, le service de cardiogénétique a indiqué au médecin référent de ce patient que le variant mis en évidence n'était pas à considérer comme pathogène. Le diagnostic de syndrome de Brugada a donc été écarté.

3.4 Conclusions

Cet exemple illustre les difficultés auxquelles chercheurs et soignants peuvent être confrontés face à l'émergence des techniques de séquençage haut débit qui conduisent à identifier de nouveaux variants dont la signification peut être incertaine. Dans le récit à postériori de cette situation clinique, on pourrait conclure que l'incertitude a conduit à la réalisation d'examens finalement inutiles. Néanmoins, deux éléments sont à prendre en compte. D'une part le contexte de la recherche, dont l'objectif est d'améliorer la prise en charge des patients et la connaissance par l'utilisation de techniques nouvelles dont l'appropriation peut être complexe. D'autre part, les conséquences potentielles

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

majeures du variant, supposé en lien avec un risque de mort subite, qui ont conduit à des mesures de précaution dont l'intention est compréhensible.

Néanmoins, rappelons que l'objectif de la recherche est de produire de nouvelles connaissances, dont on attendra des bénéfices nouveaux et mais dont on apprendra également les limites. Ces dernières serviront de guide pour une appropriation plus maitrisée de cette innovation pour une application à visée de soins courants.

On peut conclure que certains résultats de génétique méritent d'être considérés avec prudence tant l'interprétation est parfois incertaine. Les chercheurs et les pédiatres pourraient interroger d'emblée, en particulier dans la recherche, une temporalité plus mesurée, qu'on pourrait considérer comme une forme de « savoir attendre ». Cette situation clinique renforce l'intérêt d'une démarche conjointe associant au côté du pédiatre, un généticien et si nécessaire une équipe spécialisée dans le domaine interrogé, ici la cardiologie, pour rendre un résultat consolidé ou partager plus distinctement la notion d'incertitude.

4 Discussion

Les deux cas de découverte fortuite présentés, l'un dans le cadre du soin, l'autre de la recherche, montrent le lien particulièrement étroit entre soin et recherche en hématologie et en oncologie pédiatriques, ainsi que la possibilité de découverte d'autres pathologies non malignes par l'utilisation en routine de séquençage pangénomique. Ces deux cas de figure ont des conséquences multiples individuelles et familiales.

La génétique fait partie intégrante de la prise en charge des patients en oncologie pédiatrique. Avec l'ouverture des pré-indications cancers pédiatriques au diagnostic et en rechute dans le plan France Médecine Génomique 2025 (PFMG2025), la majorité des enfants bénéficieront d'un séquençage de génome complet au cours de leur parcours de soin. Depuis la mise en place des premiers séquençages, afin de limiter les difficultés liées aux rendus des résultats de données incidentes, une liste de gènes de prédispositions aux tumeurs solides et aux hémopathies malignes a été établie en 2021. Elle permet de définir quels résultats doivent être rendus lors de la découverte de variants constitutionnels dans le cadre du PFMG2025 en oncologie[1] et par conséquent, quels résultats ne doivent pas l'être. Cela limite la découverte fortuite de maladie ou syndrome de prédisposition n'ayant pas de rapport avec la pathologie maligne prise en charge. Ce choix soulève aussi un questionnement éthique. Certaines personnes pourraient souhaiter obtenir l'intégralité de ces résultats.

Le cadre réglementaire pour la réalisation des examens de génétique a été mis à jour récemment. Le code de la santé publique (article R1131-1 à R1131-8 du code de la santé publique) modifié en décembre 2023 a défini les règles de bonnes pratiques applicables à l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales. Elles incluent les modalités de consentement, de prescription et de rendu des résultats. Cependant, dans le cadre du soin, aucun consentement n'est signé spécifiquement pour le séquençage somatique de panels de gènes. Ceci a été réaffirmé dans la loi de bioéthique de 2021, tout en précisant que l'information sur la possibilité

[1] https://pfmg2025.aviesan.fr/professionnels/recommandations/\\

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 découvertes de données constitutionnelles devra être délivrée. Le prescripteur du test ne rend pas le résultat constitutionnel mais informe de son existence et adresse le patient et ici ses parents s'ils le souhaitent à une consultation génétique afin d'en avoir le résultat et de réaliser un test de confirmation. Dans le cadre du PFMG2025, un consentement est exigé et tout protocole de recherche doit être accompagné d'un consentement. Les consentements pour la génétique qu'ils soient à visée de soin ou de recherche précisent la possibilité de découverte de variant constitutionnel. Cette notion mérite d'être éclairée par une information spécifique faite oralement par le pédiatre afin que les concernés en intègrent bien le sens et les conséquences. Notons que des notices d'information spécifiques adaptées aux enfants et à leur degré de maturité ont été créées par le groupe « Notices d'information » coordonné par le service Sciences et Société de l'INSERM associé au PFMG2025. Elles concernent les tests génétiques à visée constitutionnelle et les tests à visée somatique.

Après information au patient et à ses apparentés d'un variant constitutionnel incident, un suivi psychologique est à proposer. Selon le gène impliqué, la temporalité du rendu des résultats doit également être interrogée. En effet, ces découvertes fortuites surviennent généralement dans les premières semaines du diagnostic de cancer. Les familles sont donc généralement émotionnellement non disponibles à recevoir d'autres nouvelles aux conséquences potentiellement graves (Droin-Mollard et *al.*, 2021). Si ce résultat ne modifie pas la prise en charge thérapeutique immédiate et si l'enquête familiale n'est pas urgente, il est possible de différer cette annonce.

Le PFMG2025 a également établi en 2021 des recommandations de gestion des données constitutionnelles pour les pré-indications de cancérologie (données à disposition sur le site du PFMG). Comme dans le code de la santé publique, il est indiqué que le médecin prescripteur doit pouvoir informer précisément les patients et leur famille, comprendre et interpréter les résultats et doit travailler en lien avec une équipe de génétique clinique. Le PFMG2025 est organisé afin de faciliter la consultation en oncogénétique en cas d'identification d'une prédisposition au cancer qui doit être confirmée sur un autre prélèvement, annoncée et rendue sur un compte-rendu distinct. Une réunion de concertation pluridisciplinaire d'aval est réalisée. Il est recommandé que la consultation d'oncogénétique s'organise dans un délai court ce qui n'est pas toujours aisé.

Au-delà des recommandations et de la réglementation, il apparait important de souligner l'incertitude liée aux résultats scientifiques issus de la recherche qui devrait être appréhendée avant de rendre les résultats aux patients. S'agissant de techniques récentes engendrant des changements de pratiques, une période d'apprentissage est nécessaire. Ainsi, si les résultats sont rendus aux patients, ils doivent l'être avec prudence et pédagogie en soulignant notamment le caractère incertain du variant identifié. En effet, l'interprétation est parfois difficile, notamment en cas d'analyse de tissu hémapoïétique dans les leucémies. Les connaissances scientifiques sont en perpétuelle évolution, ce qui peut amener à une réinterprétation ultérieure des données, comme l'illustre le deuxième cas décrit dans cet article.

Comme l'a montré l'étude des pratiques en génétique des onco-hématologues de la Société Française de lutte contre les Cancers et leucémies de l'Enfant et de l'adolescent

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

(SFCE) (Guilmatre *et al.*, 2022), la génétique demeure d'appropriation difficile pour les pédiatres assurant la prise en charge des enfants et adolescents atteints de cancer et leucémies, tant du point de vue de la compréhension technique que du point de vue des conséquences lors de la découverte d'un variant constitutionnel. L'adressage à un généticien est souvent réalisé mais peut s'avérer difficile en termes d'accessibilité. Une annonce par l'oncopédiatre est souvent réalisée dans un premier temps comme dans les deux cas présentés. Les techniques de séquençage à haut débit ayant conduit à une augmentation notable du nombre de découvertes de variants potentiellement constitutionnels, les pédiatres doivent en être conscients et informer les familles si ils ont été formés à la génétique. Un plan de formation incitant certains d'entre eux à développer de nouvelles compétences en génétique pourrait être promu par l'Institut National du Cancer (InCa) et l'Agence de Biomédecine, en lien avec la SFCE. Afin d'aider les pédiatres hématologues, des recommandations en cas de découverte d'anomalies constitutionnelles chez un enfant avec leucémie aigüe ont été émises par le comité leucémies de la SFCE en 2023 (Strullu *et al.*, 2024). En dehors du PFMG2025, des réunions de concertation pluridisciplinaires hématogénétique et oncogénétique pédiatriques permettent également de discuter les résultats et la prise en charge à mettre en place. La structuration de réseaux pluridisciplinaires intégrant la génétique au-delà du PFMG2025 serait aidante, en y intégrant des associations et/ou des représentants d'usagers concernés par ces problématiques.

Bibliographie

Berlanga P, Pierron G, Lacroix L, Chicard M, Adam de Beaumais T, Marchais A, Harttrampf AC, Iddir Y, Larive A, Soriano Fernandez A, Hezam I, Chevassus C, Bernard V, Cotteret S, Scoazec JY, Gauthier A, Abbou S, Corradini N, André N, Aerts I, Thebaud E, Casanova M, Owens C, Hladun-Alvaro R, Michiels S, Delattre O, Vassal G, Schleiermacher G, Geoerger B. (2022) « The European MAPPYACTS Trial : Precision Medicine Program in Pediatric and Adolescent Patients with Recurrent Malignancies », *Cancer Discovery,* vol. 12, No 5, p. 1266-1281. doi : 10.1158/2159-8290.CD-21-1136.

Boscolo Bielo L, Trapani D, Repetto M, Crimini E, Valenza C, Belli C, Criscitiello C, Marra A, Subbiah V, Curigliano G. (2023) « Variant allele frequency : a decision-making tool in precision oncology ? », *Trends Cancer,* vol. 9, No 12, p. 1058-1068. doi : 10.1016/j.trecan.2023.08.011.

Chen Q, Kirsch GE, Zhang D, Brugada R, Brugada J, Brugada P, Potenza D, Moya A, Borggrefe M, Breithardt G, Ortiz-Lopez R, Wang Z, Antzelevitch C, O'Brien RE, Schulze-Bahr E, Keating MT, Towbin JA, Wang Q. (1998) « Genetic basis and molecular mechanism for idiopathic ventricular fibrillation », *Nature*, vol. 392, No 6673, p. 293-6. doi : 10.1038/32675.

Donadieu J, Lamant M, Fieschi C, de Fontbrune FS, Caye A, Ouachee M, Beaupain B, Bustamante J, Poirel HA, Isidor B, Van Den Neste E, Neel A, Nimubona S, Toutain F, Barlogis V, Schleinitz N, Leblanc T, Rohrlich P, Suarez F, Ranta D, Chahla WA, Bruno B, Terriou L, Francois S, Lioure B, Ahle G, Bachelerie F, Preudhomme C, Delabesse E, Cave H, Bellanné-Chantelot C, Pasquet M ; French GATA2 study group (2018) « Natural history of GATA2 deficiency in a survey of 79 French and Belgian patients », *Haematologica*, vol. 103, No 8, p. 1278-1287. doi : 10.3324/haematol.2017.181909.

Droin-Mollard M, Hervouet L, Lahlou-Laforêt K, & de 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 », *Psycho-Oncologie*, vol. 15, No 4, p. 152-157. doi :10.3166/pson-2022-0176.

Fenwarth L, Duployez N, Marceau-Renaut A, Chahla WA, Ducassou S, Gandemer V, Pasquet M, Leblanc T, Schneider P, Domenech C, Saultier P, Leverger G, Lapillonne H, Preudhomme C, Petit A. (2020) « Germline pathogenic variants in transcription factors predisposing to pediatric acute myeloid leukemia : results from the French ELAM02 trial », *Haematologica*, vol. 106, No 3, p. 908-912. doi : 10.3324/haematol.2020.248872.

Guilmatre A, Davous D, Sigy AH, 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*, vol. 109, No 11, p. 1162-1176. doi : 10.1016/j.bulcan.2022.07.001.

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

Hahn CN, Chong CE, Carmichael CL, Wilkins EJ, Brautigan PJ, Li XC, Babic M, Lin M, Carmagnac A, Lee YK, Kok CH, Gagliardi L, Friend KL, Ekert PG, Butcher CM, Brown AL, Lewis ID, To LB, Timms AE, Storek J, Moore S, Altree M, Escher R, Bardy PG, Suthers GK, D'Andrea RJ, Horwitz MS, Scott HS. (2021) « Heritable GATA2 mutations associated with familial myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia », *Natre Genetics*, vol. 43, No 10, p. 1012-1017. doi : 10.1038/ng.913.

Pasquet M, Fieschi C, Bellanné-Chantelot C, Sicre de Fontbrune F, Lamant M, Delabesse E, Donadieu J, club GATA2. (2016) « Mutations GATA2 : une entité clinico-biologique pléomorphe. Recommandations de prise en charge du « club GATA2 », *Revue d'Oncologie Hématologie Pédiatrique*, vol. 4, No 1, pp 13-24. doi : 10.1016/j.oncohp. 2015.12.004.

Ostergaard P, Simpson MA, Connell FC, Steward CG, Brice G, Woollard WJ, Dafou D, Kilo T, Smithson S, Lunt P, Murday VA, Hodgson S, Keenan R, Pilz DT, Martinez-Corral I, Makinen T, Mortimer PS, Jeffery S, Trembath RC, Mansour S (2011) « Mutations in GATA2 cause primary lymphedema associated with a predisposition to acute myeloid leukemia (Emberger syndrome) », *Nature Genetics,* vol. 43, No 10, p. 929-31. doi : 10.1038/ng.923.

Petit A, Ducassou S, Leblanc T, Pasquet M, Rousseau A, Ragu C, Cachanado M, Nelken B, Bertrand Y, Michel G, Gandemer V, Cuccuini W, Fenneteau O, Lapillonne H, Auvrignon A, Baruchel A, Leverger G. (2018) « Maintenance Therapy With Interleukin-2 for Childhood AML : Results of ELAM02 Phase III Randomized Trial », *Hemasphere*, vol. 2, No 6, e159. doi : 10.1097/HS9.0000000000000159.

Strullu M, Cousin E, de Montgolfier S, Fenwarth L, Gachard N, Arnoux I, Duployez N, Girard S, Guilmatre A, Lafage M, Loosveld M, Petit A, Perrin L, Vial Y, Saultier P. (2024) « Suspicion d'anomalie constitutionnelle au diagnostic de leucémie chez l'enfant : mise au point du comité leucémies de la Société française des cancers de l'enfant », *Bulletin du Cancer*, vol. 111, No 3, p. 291-309. doi : 10.1016/j.bulcan.2023.11.011.

Witt H, Luck W, Hennies HC, Classen M, Kage A, Lass U, Landt O, Becker M. (2000) « Mutations in the gene encoding the serine protease inhibitor, Kazal type 1 are associated with chronic pancreatitis », *Nature Genetics*, vol. 25, No 2, p. 213-6. doi : 10.1038/76088.

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