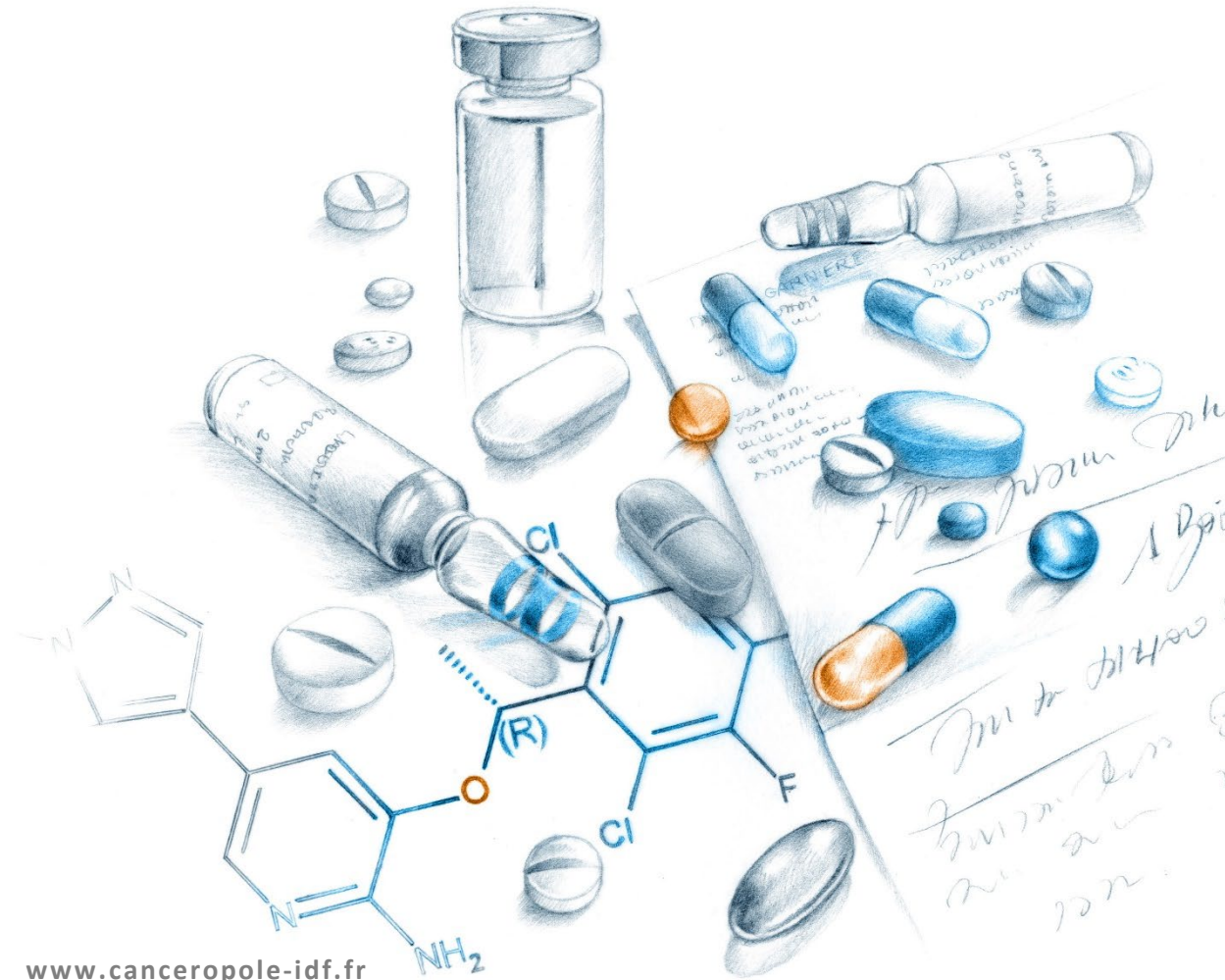


Les enjeux éthiques des analyses génétiques en oncopédiatrie à l'ère du séquençage du génome

Sandrine de Montgolfier

Maître de conférences en épistémologie et éthique des sciences biomédicales

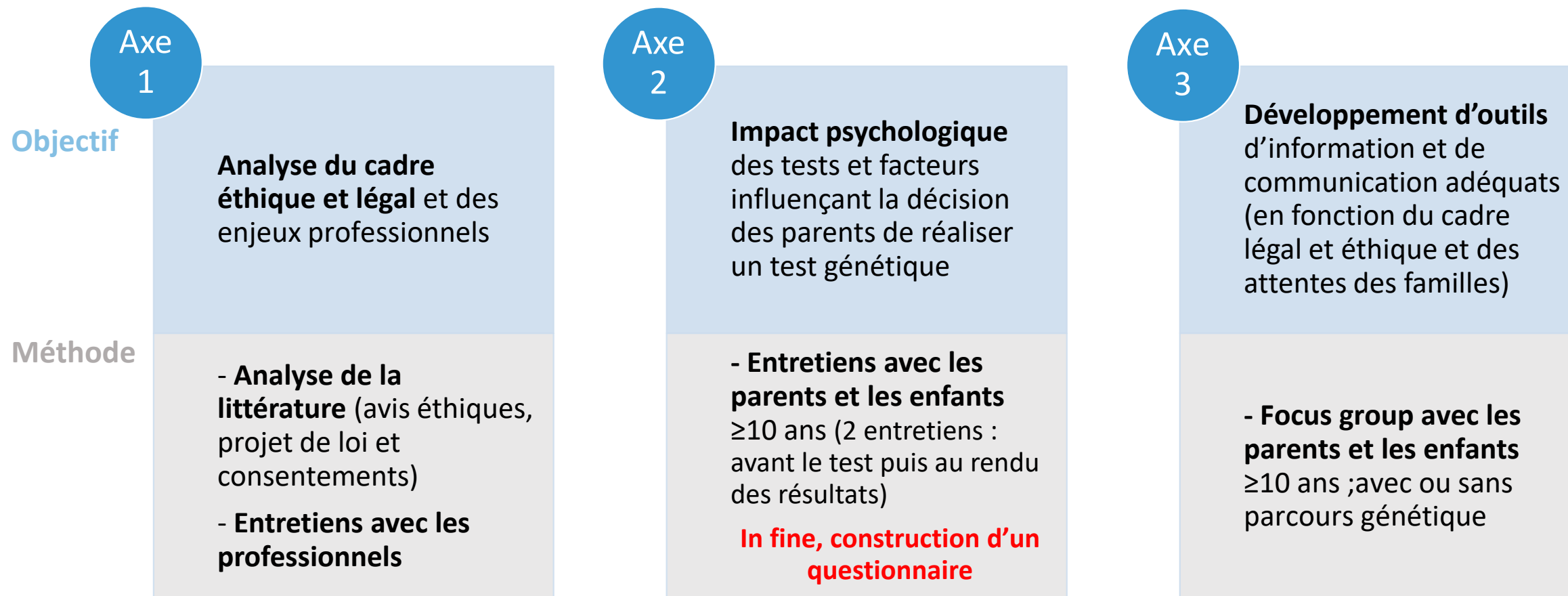
IRIS Institut de recherche interdisciplinaire sur les enjeux sociaux (UMR 8156 CNRS - 997 INSERM - EHESS - USPN)



Projet INCa SHS (Nov 2018 – Mai 2022)

- 3 équipes de sciences humaines et sociales
- 5 équipes cliniques

GeneInfoKid : Prédispositions génétiques aux pathologies malignes de l'enfant et séquençage de nouvelle génération : questions éthiques, légales et psychologiques.



6 sites : Trousseau, IGR, Curie, Debré, Toulouse, Montpellier

Mélange de différents objectifs dans l'utilisation de l'outil en oncologie

- Diagnostic
- Adapter le traitement
- Prédire et adapter la surveillance
- Prévenir chez d'autres membres de la famille
- Cas particulier des greffes hématopoiétiques
- Acquérir de nouvelles connaissances et essais cliniques
- Et les données additionnelles ?
 - évaluation d'un risque de cancer pris au sens large
 - voire autres risque pathologiques

Interface soins / recherches
Génétique somatique / Génétique constitutionnelle

Bouleversement des temporalités et de la prise en compte des enjeux psychiques

Contexte de la prise en charge d'un cancer rare chez l'enfant

- Pour les professionnels
 - Urgence de l'administration d'un traitement ou entrée dans un essai clinique (rechute)
 - Le cas de l'urgence de la greffe
- Pour les parents
 - Le désir d'une prise en charge rapide de leur enfant
 - Le désir de comprendre l'étiologie de la maladie

Contexte historique des consultations d'oncogénétique à impact sur le présent et le futur; sur soi et sur les membres de sa famille:

- Temps de la consultation et du consentement
- Temps « long » pour l'analyse et interprétation des données
- Consultation pluridisciplinaire pour les prédispositions d'individus sains

➔ Comment imaginer une adaptation de ces différents contextes qui semblent difficiles à concilier

Parler du constitutionnel dans une contexte somatique

- Enquêtes qualitatives

Focus group_parent

« Ben en fait elle voulait nous expliquer que parfois le cancer était génétique et que si on faisait un test on allait savoir. Mais c'est arrivé trop vite. Elle nous a parlé pendant une heure et moi j'étais pas prête. Ils essayaient de soigner ma fille, ils nous avaient donné des pronostics très mauvais, on n'avait pas de protocole donc je m'en foutais de tout ça moi. Déjà c'était compliqué et elle allait nous saccager le moral si elle nous disait que c'était génétique. »

Focus group__Parents

« je m'en souviens très bien, en sortant du rendez-vous de me dire « en fait je croyais que je m'en foutais et que c'était juste un truc comme ça, tant mieux si on trouve une cause mais ça change rien mon enfant il est malade et il est là et voilà »..... mais c'est vraiment au moment de l'information où on m'a dit « non en fait c'est pas ça » que je me suis dit « en fait non, ça aurait eu un impact de fou » et je m'en suis pas rendu compte au moment où j'ai signé. Enfin je crois qu'on me l'a dit mais j'en n'ai pas pris conscience en fait. Du coup je ne sais pas comment on devrait insister là-dessus parce que c'est quand même important. »

Parler du constitutionnel dans une contexte somatique

- Enquêtes qualitatives

Entretien professionnel (onco-pédiatre)

« *Psychiquement c'est difficile d'ouvrir une réflexion sur la portée d'un résultat génétique* »

Entretien professionnel (CG)

« *A force de vouloir aller trop loin je ne sais pas si cela a toujours du sens* » ... « *On le rend pour se déculpabiliser, acquis de conscience, advienne que pourra* »

Entretien professionnel (Chef de projet recherche)

« *ils signent un consentement pour ce projet, en disant « voilà votre enfant est en rechute » c'est déjà douloureux, donc il y a un protocole de recherche qui fait qu'on va pouvoir analyser la tumeur de votre enfant ok, donc est-ce que vous acceptez de participer ou non ? Ils disent oui et puis suite à ce protocole là il y a plein d'études de recherches : il y a une étude de recherches sur l'ADN circulant, et la partie constit.*

Chercheur : Tout ça, c'est pas du tout dit aux familles ?

Si c'est dit aux familles mais tout ça dans le même temps. »



Constat concernant les pédiatres :
une moitié à peine informe **systématiquement** les parents que certaines techniques de séquençage haut débit utilisées pour l'analyse génétique somatique, peuvent révéler des informations à caractère constitutionnel : N=60, 48%

Merci à
Dominique
Davous et
Arnaud Petit

Comment concilier ces difficultés ?

Entretien professionnel (onco-pédiatre)

« Mais du coup il faut rester ouvert dans notre manière de fonctionner. On a des choses protocolisées et il faut accepter de faire différemment de ce qu'on faisait d'habitude. Il faut s'adapter à la situation. Les consultations ne sont pas les mêmes, il faut nuancer. »

- **Multiplier temps d'information**
 - Des expérimentations = formaliser pour tous ce que signifie analyse génétique
Ex consultation systématique par un conseiller en génétique
 - Information systématique par les spécialistes (avec une formation et des outils)
- **Multiplier les supports d'information pour favoriser des consentements qui ont du sens**
 - Construction de nouveaux supports génériques
Ex boîte à outils PFMG2025 pour soin et pour recherche
Ex Vidéo Mappy-act
- **Permettre de prendre le temps en dissociant les moments où ces décisions se prennent pour le somatique et le constitutionnel (ex des choix pouvant attendre d'atteindre ses 18 ans – quelle ré-information à 18 ans)**

Les données additionnelles (incidentes ou secondaires)

- Des questions qui se posent concrètement dans des projets de recherches sur les cancers rares pédiatriques ... PFMG2025
- Découvertes de variants constitutionnels au détour d'une analyse somatique ?
- **Faut il les rendre aux familles ? À quelles conditions ?**
 - Un effet d'aubaine en décalage avec l'objectif initial du projet
 - Données secondaires ou données incidentes ?
 - Projet de recommandation ABM 7/01/2020 contre recherche DS en dehors contexte familial spécifique
 - Qui décide des variants à étudier (ceux du cancer)
 - Quel parcours de validation clinique de ces variants ?
 - Quelle information et consentement des familles au début du projet ou a posteriori avant le rendu d'un tel résultats ?
 - Quels acteurs impliqués dans ce rendu : l'oncologue, l'oncogénéticien, psychologue, conseiller en génétique

Quelle information donner à qui ? Quelles précautions ?

Entretien professionnel (oncogénéticien)

« Pour les prédispositions, c'est encore plus vrai, si c'est écrit noir sur blanc et qu'on le rend à une famille, on ne contrôle plus rien derrière. On va induire un certain nombre de chose sur le plan psychologique. Si on n'avait pas beaucoup d'arrière-pensées sur une prédisposition, on va tout de même augmenter cette impression, des apparentées vont vouloir se faire tester et ce n'est peut-être pas une bonne chose. Ce sera écrit dans le dossier médical. »



- Penser aux informations qui sont produites, transmises – aux acteurs qui y ont accès

Projet de loi de bioéthique : les modifications en débat

- **Consentement pour les analyses constitutionnelles et données incidentes Art16-10**
 - Réaffirme la nécessité d'un consentement en soin et recherche - révoicable à tout moment
 - De la nécessité de l'information sur la nature de l'examen et l'indication (médicale) ou objectif (recherche)
 - **De la possibilité que l'examen révèle des données incidentes et de pouvoir les refuser.** Les conditions de révélations de ces résultats doivent **suivre les conditions énoncés par la loi selon recherche ou soin**

Projet de loi de bioéthique : les modifications en débat

- **les analyses somatiques sont définies :**
 - information préalable de la possible révélation de caractéristiques constitutionnelles
 - mais pas de consentement explicite
 - en revanche réaffirmation de la place d'une consultation génétique avant le rendu d'une données constitutionnelle

« Art. L. 1130-1. – L'examen des caractéristiques génétiques constitutionnelles consiste à analyser les caractéristiques génétiques d'une personne héritées ou acquises à un stade précoce du développement prénatal.

« Art. L. 1130-2. – L'examen des caractéristiques génétiques somatiques consiste à rechercher et à analyser les caractéristiques génétiques dont le caractère hérité ou transmissible est en première intention inconnu. Lorsque les résultats des examens des caractéristiques génétiques somatiques sont susceptibles de révéler des caractéristiques mentionnées à l'article L. 1130-1 ou rendent nécessaire la réalisation d'examens mentionnés au même article L. 1130-1, la personne est invitée à se rendre à une consultation chez un médecin qualifié en génétique pour une prise en charge réalisée dans les conditions fixées au chapitre I^{er} du présent titre. La personne est informée de la possibilité d'une telle orientation avant la réalisation d'un examen destiné à analyser ses caractéristiques génétiques somatiques et susceptible de révéler des caractéristiques génétiques constitutionnelles. » ;

Conclusion

- Quels sont les **enjeux** de faire des analyses pangénomiques chez l'enfant et chez l'adulte?
 - Un véritable avantage pour la prise clinique en charge? **Quels critères pour réaliser de faire ces tests et choisir les résultats à rendre ?** Est-ce identique entre adulte et enfant ?
 - Valider cliniquement les bénéfices pour le soin
 - En attendant se placer dans une posture de recherche et être attentif à l'intérêt médical si transmission de cette information
 - Evaluer les risques psychologiques et accompagner les patients et leurs familles
 - Voire une opportunité immense pour la recherche...
 - Une distinction soin/recherche souvent floue
 - à clarifier pour mieux informer,
 - améliorer les consentements et
 - penser les retours ou non aux familles