



# **Guide de la consultation de médecine génomique en Oncologie pour guider l'approche thérapeutique**



# Préambule

Les analyses des caractéristiques génétiques d'une personne portent sur des données définies comme sensibles par l'agence de la biomédecine. Ces analyses sont encadrées par des textes de lois et requièrent un consentement éclairé, signé par le patient ou son représentant légal lorsque l'analyse génétique est réalisé sur le sang du patient, car il permet l'analyse du génome constitutionnel. En revanche, cette législation n'est pas retenue lorsque l'analyse génétique se limite à l'étude du génome d'une tumeur.

La dynamique des progrès observée actuellement en termes d'innovations technologiques et d'avancée des connaissances en oncologie génomique par le biais du Séquençage à Haut Débit (SHD) pangénomique peut permettre de proposer des options thérapeutiques par le biais ou non d'inclusions dans des projets de recherche à des patients ayant atteint la limite des options thérapeutiques de référence. Afin de pouvoir identifier les mutations propres à la tumeur, il est important de pouvoir bénéficier du génome constitutionnel en parallèle du génome tumoral. Ces analyses peuvent mettre en évidence des variations constitutionnelles prédisposant au cancer. Ainsi, il est nécessaire que la législation puisse être parfaitement prise en compte, notamment quant aux modalités d'information, de consentement et d'annonce des résultats. La complexité potentielle des résultats obtenus par SHD pangénomique implique des échanges importants entre les biologistes, les généticiens cliniciens et les oncologues médicaux, qui pourraient se trouver dans un rôle de prescripteurs et donc d'annonceurs.

# Les étapes en résumé

## La consultation de Génétique pré-test :

À réaliser par un généticien, un conseiller en génétique ou un oncologue ayant eu une formation dédiée.

- Énoncer au patient la demande médicale transmise
- Constituer l'arbre généalogique pour identifier des critères de prédisposition génétique au cancer (jusqu'au 3<sup>e</sup> degré), ou revoir le document rempli par le patient si réalisé en amont
- Expliquer les caractéristiques de l'examen pangénomique proposé : technologie d'exome mais avec une lecture ciblée sur 310 gènes d'intérêt en oncologie
- Expliquer les résultats possibles
  - *Négatif*
  - *Mise en évidence d'un variant somatique pouvant avoir un impact sur la thérapeutique, ce qui était la justification primaire du test. Il est important de spécifier au patient qu'un résultat de ce type n'entraînera pas automatiquement l'accessibilité à un traitement spécifique, pour éviter toute déception future. En effet, dans la plupart du temps, les traitements ciblant les anomalies retrouvées n'auront pas d'AMM dans le cadre de la pathologie du patient. Parfois, une proposition d'inclusion dans un projet de recherche clinique sera à envisager.*
  - *Mise en évidence d'un variant constitutionnel en faveur d'une prédisposition génétique au cancer. Ceci n'était pas la raison initiale de demander le test, mais peut être révélé par la technologie utilisée. C'est cette éventualité qui justifie le suivi de la réglementation des examens des caractéristiques génétiques.*
- Anticiper les conséquences de la mise en évidence d'une prédisposition génétique au cancer, selon les règles classiques des consultations d'oncogénétique
  - *Risque de transmission à la famille, avec nécessité d'information à la parentèle (voir encadré)*
  - *Proposition d'une surveillance régulière, plus ou moins des chirurgies préventives en fonction de la prédisposition génétique concernée*
- Informer des possibilités de données secondaires, si le laboratoire en propose la recherche (voir encadré). Cela peut concerner :
  - *Une liste de gènes dont les résultats pourraient avoir un intérêt en termes de prévention et de traitement (liste des 59 gènes de l'ACMG)*
  - *Des variants pharmacogénétiques pouvant avoir un intérêt par rapport aux traitements du cancer)*
- Expliquer et signer le consentement éclairé (voir encadré)
- Préciser le délai d'attente pour l'obtention des résultats
- Anticiper les modalités de rendu des résultats (par un généticien ou un conseiller en génétique en cas de mise en évidence d'une prédisposition génétique au cancer)
- Pratiquer les prélèvements nécessaires (après un délai de réflexion si souhaité)
- Proposer un suivi psychologique dans l'attente des résultats

## La consultation de génétique post-test (annonce des résultats)

**Par l'oncologue en cas de résultat négatif ou en présence d'une mutation somatique entraînant la possibilité de prescrire une thérapie ciblée.**

**Par le généticien ou le conseiller en génétique en cas de mise en évidence d'une prédisposition génétique au cancer.**

- Expliquer le mode d'hérédité, le conseil génétique
- Expliquer les modalités de suivi et de prise en charge
- Transmettre des documents réalisés pour les patients
- Proposer un soutien psychologique, les coordonnées d'association de patients
- Proposer une consultation post-annonce
- Envoyer un compte-rendu écrit

# Le contenu du consentement éclairé

Ce n'est qu'au terme des informations délivrées en consultation que le patient peut signer le consentement éclairé pour une recherche de diagnostic primaire, avec ou sans recherche de données secondaires, selon ses choix.

Une série d'informations devront être commentées, selon la législation en lien avec un examen des caractéristiques génétiques :

## Banques de données

Les données des individus (ADN, données cliniques) doivent être stockées dans des bases dédiées et protégées pour permettre un meilleur suivi du dossier médical. Ces données peuvent également être partagées de manière anonyme. Le patient a le droit de refuser le stockage ou le partage de ses données, et demander la destruction de ses données.

## Recherche

Les données des individus (ADN, données cliniques) peuvent servir à des fins de recherche concernant leur pathologie (comme identifier un mécanisme responsable de maladie ou identifier des pistes thérapeutiques) ou plus largement. À noter que selon la récente législation, il n'est pas nécessaire d'obtenir un consentement spécifique pour l'utilisation des données à des fins de recherche, un recueil d'une non-opposition du patient suffit.

## Données secondaires

Le patient doit cocher s'il souhaite avoir accès à ces données si le laboratoire en offre la possibilité. En effet, dans un examen de séquençage dit pangénomique, il est possible d'identifier des données secondaires. Ces données ne sont pas en rapport avec la demande initiale pour laquelle l'individu a consulté. Selon les recommandations de l'American College of Medical Genetics (ACMG), ces données secondaires concernent des facteurs de risques pour lesquels il existe des mesures de prévention et/

ou de traitement. Il s'agit principalement de prédispositions génétiques au cancer et aux maladies cardiaques héréditaires à révélation plus tardive dans la vie, le plus souvent à l'âge adulte. Une telle découverte secondaire concernera environ 2 % des individus testés. Il est nécessaire de dédier un temps de la consultation pour expliquer les implications de ces résultats. Il est recommandé d'illustrer avec des exemples concrets comme par exemple les prédispositions génétiques aux troubles du rythme cardiaque héréditaire, avec les solutions proposées en termes de prévention et de traitement. Si le patient a besoin de plus d'explication pour prendre sa décision, une consultation dédiée par un généticien ou un conseiller en génétique pourrait être proposée. Le patient a le droit d'accepter ou refuser de connaître ces données. Le patient peut également changer d'avis concernant la connaissance de ces données. Il est important que le patient comprenne que ces données secondaires annonceront un risque génétique à déclarer une pathologie dans l'avenir. Des supports d'information peuvent être transmis en cas de demande.

## Information à la parentèle

Dans le cadre de cet examen génétique, si une donnée primaire ou secondaire est rendue au patient, il est de la responsabilité de l'individu d'informer ses apparentés si cela peut avoir des implications pour des membres de sa famille. Il est nécessaire que ce point soit explicité au patient/son représentant avant la décision de réaliser un test génétique car selon la loi, le patient peut engager sa responsabilité civile s'il ne procède pas à cette information et que cela entraîne des conséquences pour un apparenté. Cette information peut être directe, avec l'aide d'un courrier réalisé par le généticien. Si le patient ne souhaite pas procéder à cette information, il peut demander à ce que le médecin généticien se charge de transmettre cette information, après avoir transmis les coordonnées des apparentés à risque (information indirecte).