



Guide de la consultation de médecine génomique

(Prescription et annonce diagnostique
de résultats obtenus par séquençage haut débit
pangénomique dans les maladies rares)



Les étapes en résumé

La consultation de Génétique pré-test :

- Énoncer au patient la demande médicale transmise
- Questionner la demande du patient
- Constituer l'arbre généalogique
- Évaluer le dossier médical et le bilan prescrit en amont
- Procéder à l'examen clinique
- Expliquer les caractéristiques de l'examen pangénomique proposé
- Expliquer les résultats possibles (positif, négatif ou incertain)
- Anticiper les conséquences des résultats
- Informer des possibilités de données secondaires
- Expliquer et signer le consentement éclairé
- Préciser le délai d'attente pour l'obtention des résultats
- Anticiper les modalités de rendu des résultats
- Faire pratiquer les prélèvements nécessaires, après un délai de réflexion si souhaité
- Transmettre au patient la possibilité de revoir les informations transmises oralement
- Proposer un suivi dans l'attente des résultats

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

- Contenu de l'annonce d'un résultat positif pour un diagnostic primaire
 - Transmettre les données disponibles dans la littérature
 - Expliquer le mode d'hérédité, le conseil génétique
 - Transmettre les suites à donner

- Évaluer les premiers sentiments que traverse le patient/ son représentant
- Proposer les modalités de mise en contact avec d'autres familles
- Transmettre des documents réalisés pour les patients, s'ils existent

- Contenu de l'annonce d'un résultat incertain pour un diagnostic primaire
 - Expliquer l'évolution rapide des connaissances
 - Expliquer les données qui ont mené à cette classification
 - Expliquer comment l'équipe va pouvoir poursuivre les investigations
 - Évaluer la demande de poursuite des investigations
- Contenu de l'annonce d'un résultat négatif
 - Expliquer pourquoi les résultats peuvent être négatifs
 - Évaluer la demande de poursuite des investigations
 - Proposer les références de l'association ASDU
 - Évaluer les premiers sentiments suite à ce résultat
- Contenu de l'annonce d'un diagnostic secondaire
 - Orienter rapidement le patient vers les réseaux spécialisés
 - Prévoir d'organiser des consultations familiales le cas échéant
- Prévoir un temps spécifique pour l'annonce à l'enfant (si le cas index est un enfant)
- Détailler les modalités de suivi médical et psychologique

Après l'annonce des résultats

- Envoyer un compte-rendu écrit
- Organiser une consultation post-annonce

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.

La dynamique des progrès observée actuellement en termes d'innovations technologiques et d'avancée des connaissances en génétique médicale génomique permet d'entrevoir une augmentation significative du rendement diagnostique avec l'utilisation du Séquençage à Haut Débit pangénomique (SHD). En conséquence, l'attente diagnostique des patients en errance diagnostique vis-à-vis de ces nouvelles technologies peut s'en trouver renforcée, nourrie de beaucoup d'espairs. En parallèle, l'usage du SHD ouvre de nouveaux questionnements dont il est important d'appréhender les enjeux (intérêts et limites) notamment quant aux modalités d'information, de consentement et d'annonce des résultats.

Par ailleurs, les études et publications sur le sujet (EJHG Middleton et al. 2016, 24, 21-29) montrent que dans l'absolu, de manière hypothétique et prospective, une majorité des personnes/patients souhaite obtenir des « informations exhaustives » sur l'ensemble de ce peut offrir le SHD pangénomique (y compris données incertaines et secondaires avec un caractère actionnable discutable). En France, le manque de recul encore dans ce domaine et notre expérience clinique nous invite à la prudence.

La complexité potentielle des rendus de résultats obtenus par SHD pangénomique implique des échanges importants entre les biologistes et les généticiens cliniciens prescripteurs et donc annonceurs, en amont de la prescription et en aval afin de préparer au mieux la consultation d'annonce.

Tout au long de ce document, nous utiliserons le terme de « patient » pour désigner toute personne présente à la consultation : enfant et parents ou patient adulte.

La consultation de Génétique pré-test :

Enoncer au patient la demande médicale transmise dans le courrier de consultation

Souvent poser un diagnostic primaire étiologique et donc explicatif de la symptomatologie présentée par le patient.

Questionner la demande du patient

- Partage t'il la demande médicale ?
- Repréciser notamment la notion de « diagnostic » pour le patient
- Évaluer l'importance du diagnostic pour le patient/sa famille, et la période d'errance, évaluer le vécu et les perceptions et les attentes pour mieux appréhender les conséquences d'un résultat, quel qu'il soit

Il est effectivement important que l'offre médicale et la demande familiale puissent se rencontrer.

Constituer l'arbre généalogique

(en cas de première consultation)

Afin d'évaluer un mode de transmission (autosomique dominant, autosomique récessif, lié à l'X...), ce qui sera une information très précieuse pour l'interprétation du résultat.

Evaluer le dossier médical et le bilan prescrit en amont

En particulier vérifier si une CGH-array a déjà été réalisée. Cette étape permettra aussi de préciser le temps d'errance diagnostique. La demande et la connaissance de la génétique peuvent s'avérer très différente s'il s'agit d'une première consultation de génétique, ou si le patient/sa famille a déjà éprouvé de multiples examens. La persévérance d'un patient/sa famille au fil des années permet de mesurer l'attente, pour mieux anticiper les conséquences d'un résultat, positif, négatif ou incertain

Procéder à l'examen clinique

Le médecin généticien doit procéder à l'examen clinique physique

- pour valider l'indication d'un test pangénomique. En effet, certains diagnostics ne pourront être confirmés par SHD pangénomique (ex : X Fragile ou la majorité des syndromes d'Angelman ou de Willi-Prader) ou pourront être confirmés par un examen génétique simple qui ne nécessitera pas la prescription d'un examen pangénomique. Seront retenues comme indication principale
 - les patients sans diagnostic,
 - les patients avec multiples diagnostics évoqués,
 - les patients avec un cadre diagnostic posé, mais pour lequel il existe une large hétérogénéité génétique, ou une absence de disponibilité d'un test génétique ciblé
- pour recueillir dans le dossier clinique du patient les éléments qui permettront d'orienter l'analyse des résultats moléculaires (interprétation clinico-biologique)
- pour orienter la prescription d'examens pouvant être utiles pour préciser le phénotypage clinique, ou à la prise en charge (radiologie, dosage biologiques...).

Expliquer les caractéristiques de l'examen pangénomique proposé

Le médecin généticien doit donner un certain nombre d'informations pour permettre au patient de faire un choix le plus éclairé possible. Ces informations portent sur :

- Des explications techniques succinctes visant à expliquer le principe du SHD
- Les intérêts, enjeux et les limites du choix de l'examen prescrit (cf notice de la filière AnDDI-Rares sur le SHD de l'exome). En particulier, il est important de préciser que seuls un tiers de nos gènes sont reliés à une pathologie humaine, et qu'une lecture diagnostique devra se limiter à ces connaissances, qui évoluent très rapidement actuellement. Il est également important de

transmettre au patient la notion d'extrême variabilité du génome (20.000 à 30.000 variations par individu au sein de l'exome). Cela permettra au patient de ne pas considérer cet examen comme un examen de dernier recours, et anticiper la déception d'un examen négatif ou incertain.

- La possibilité d'accès à des résultats non en lien avec la pathologie à l'origine du test, si le laboratoire réalisant l'interprétation des analyses propose l'accès aux données secondaires lorsqu'il existe un intérêt en termes de prévention et de traitement (ACMG 59, voir ci-dessous)
- L'explication des résultats possibles :
 - *Le résultat peut être positif dans 30-35% des cas, en cas de mutation pathogène ou probablement pathogène dans un gène expliquant le phénotype du patient*
 - *Le résultat peut être d'interprétation incertaine dans 15-20% des cas, non concluant en l'état actuel des connaissances. Il s'agit en général de gènes candidats, soit connus en pathologie humaine, mais pour lesquels les caractéristiques de la mutation ne permettent pas de conclure ; soit non connus en pathologie humaine, mais dont les données disponibles font suspecter un éventuel lien avec la pathologie présentée*
 - *Le résultat peut être négatif en l'état actuel des connaissances. Il peut dans ce cas expliquer au patient ou son représentant qu'il sera possible de reprendre contact tous les ans pour procéder à une réanalyse des résultats en fonction des avancées scientifiques*
- Anticiper certaines déceptions potentielles même en cas de résultat positif : nature du diagnostic pas toujours aussi informative que souhaitée ; nom du diagnostic potentiellement difficile à retenir et à transmettre ; pas forcément d'association de malades ; pas de traitement spécifique etc.
- Le délai d'attente pour l'obtention des résultats (en fonction de la plateforme concernée)
- La modalité de rendu des résultats, en consultation en présence de l'enfant, si celui-ci est en âge de comprendre la démarche

Commenter les conséquences d'un résultat positif

Il est important de spécifier au patient/son représentant qu'un résultat positif entraînera de façon encore exceptionnelle l'accessibilité à un traitement spécifique, pour éviter toute déception future. Le plus souvent, les informations seront importantes en termes de compréhension, conseil génétique, mise en contact avec des familles confrontées par la même pathologie

(même si elles peuvent se limiter à quelques familles en France), information sur les modalités de suivi, sur le pronostic (bien que les variabilités inter-individuelles ne permettant souvent pas d'être aussi précis que les parents le souhaiteraient), participation à des projets de recherche...

Informations données à l'enfant

(si le cas index est un enfant)

Expliquer à l'enfant pourquoi il est là et le déroulement de la consultation. Un support adapté à la déficience intellectuelle peut-être transmis. (Cf présentation de la consultation de génétique en Facile A Lire et à Comprendre)

Informé des possibilités de données secondaires (DS)

(si cela est rendu possible par le laboratoire)

Dans un examen donnant accès au séquençage pangénomique, il est possible de trouver 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 consacrer un temps de la consultation pour expliquer les implications de ces résultats. Il est recommandé d'illustrer avec des exemples concrets, un pour les prédispositions génétiques au cancer, et un pour les prédispositions génétiques aux troubles du rythme cardiaque héréditaire, avec les solutions proposées en termes de prévention et de traitement. Si le patient avait besoin de plus d'explication pour prendre sa décision, une consultation dédiée par 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 ne répondront pas à la question du diagnostic primaire et qu'elles annonceront un risque génétique à déclarer une pathologie dans l'avenir. Des supports d'information peuvent être transmis en cas de demande. Un film est en préparation, que les patients pourront visionner en ligne après leur consultation.

Explication et signature du consentement éclairé

Ce n'est qu'au terme de toutes ces informations 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'information devra être commentée, 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/son représentant doit cocher s'il souhaite avoir accès à ces données (cf ci-dessus)
- **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).

Délai de réflexion

Les consultations de génétique clinique sont généralement longues, complexes et très informatives. De plus, les 2 parents ne sont pas toujours présents à cette consultation. Il est donc important de pouvoir laisser un délai de réflexion au patient et de le faire revenir dans un second temps pour signer le consentement et se faire prélever. Il est aussi important de rappeler au patient qu'il peut changer d'avis tant que les résultats ne lui ont pas été rendus.

Transmettre au patient la possibilité de revoir les informations transmises oralement

- Plaquette d'information AnDDI-Rares
- Film TRANSLAD-AnDDI-Rares :
<https://www.youtube.com/watch?v=fZQfpE67pcl>

Dans l'attente des résultats

Préciser aux parents la possibilité d'être reçu dans l'attente des résultats, si l'attente se révèle difficile à vivre, par un généticien ou un psychologue du service, ou par un relai local en cas d'éloignement géographique.

Prélèvements nécessaires

Au terme de cette consultation +/- un délai de réflexion, il sera proposé un prélèvement sanguin au patient, afin d'extraire l'ADN en vue de réaliser l'examen de séquençage. Plus exceptionnellement, d'autres prélèvements peuvent être proposés (salive ou autre échantillon tissulaire). Un prélèvement des parents sera très souvent nécessaire, que cela soit pour un séquençage pangénomique (analyse en trio), ou pour réaliser une analyse de ségrégation des variants, en fonction du mode d'hérédité suspecté.

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

Organisation de la consultation

Idéalement, pour toute situation d'annonce diagnostique (primaire ou secondaire), quel que soit le résultat, une consultation en binôme généticien-psychologue, reste la modalité la plus adaptée. Alternativement, une consultation avec le/la psychologue seul(e) juste après l'annonce ou dans l'après-coup reste possible selon les situations et l'organisation des services.

Si l'annonce concerne un enfant ou un adulte sous tutelle, l'annonce doit être faite aux deux parents (ensemble ou séparément selon les situations familiales), pour éviter de mettre l'un d'eux en situation d'annonceur à l'autre.

Il est important de réévaluer la demande du patient/ses parents, compte tenu du délai depuis la réalisation du test

Contenu de l'annonce suivant le type de résultat

En cas de résultat positif pour un diagnostic primaire

Il s'agira souvent d'une pathologie génétique mal connue, puisque le diagnostic n'avait pas pu être porté suite à l'évaluation clinique.

- Transmettre les données disponibles dans la littérature, à confronter aux signes cliniques du patient
- Expliquer le mode d'hérédité, le conseil génétique. Evaluer un éventuel désir de grossesse et les modalités de diagnostic prénatal le cas échéant
- Transmettre les suites à donner, en termes de bilan complémentaire et modalités du suivi
- L'attente du nom de la maladie, du syndrome, et de tout ce qu'il implique est forte pour le patient. Lorsque celui se limite à une succession de chiffre et de lettres (nom du gène muté), il peut être difficile à mémoriser et à transmettre à son entourage. Cela ne facilite pas toujours la compréhension du message médical car ce résultat est souvent peu évocateur d'une représentation de

pathologie pour le patient. Il peut alors être utile de chercher avec le patient comment nommer ce résultat. Le recours au diagnostic descriptif des symptômes peut être utile (autisme, épilepsie, dyspraxie...) au patient en rajoutant « d'origine génétique ».

- Évaluer les premiers sentiments que traverse le patient/son représentant, pour mieux l'accompagner (soulagement d'avoir une réponse, déception de la confirmation d'une maladie génétique...)
- Anticiper des sentiments ambivalents dans les familles qui ont été confrontées à une longue errance diagnostique, qui estimait qu'accéder au diagnostic serait une réponse à leurs questions et attentes, mais qui peuvent être secondairement déçues par le manque d'information et l'absence de traitement spécifique
- Proposer les références des associations de patients si elles existent. S'il s'agit d'une pathologie ultra-rare sans association, transmettre les coordonnées de l'association sans diagnostic et unique, qui s'engage auprès des patients avec pathologies ultra-rares. Transmettre au patient/son représentant la possibilité de créer un blog via le site de Maladies Rares Info Service.
- Transmettre des documents réalisés pour les patients, s'ils existent

En cas de résultat négatif pour un diagnostic primaire

- Expliquer pourquoi les résultats peuvent être négatifs, sans que l'on puisse éliminer une maladie génétique (variant dans un gène non encore connu en pathologie humaine, limite technique de l'exome, mécanismes génétiques ne pouvant être trouvés par un examen d'exome (anomalies de la méthylation, pathologie à amplification de triplets...), variant de structure de petite taille, variant intronique ou dans les zones de régulation, possibilité que la pathologie présentée ne soit pas d'origine génétique)

- Demander au patient/son représentant s'ils souhaitent la poursuite des investigations, suivant les modalités disponibles (réanalyse annuelle diagnostique des données sur sollicitation, lecture plus extensive vers des gènes non impliqués en pathologie humaine par une équipe de recherche, poursuite vers des analyses de génome lorsqu'elles seront disponibles). Dans ce cas, préciser les modalités de ré-analyse des données stockées ou du nouvel examen éventuel en réactualisant avec lui le consentement initial.
- Proposer les références de l'association ASDU si les parents veulent échanger avec des patients confrontés à l'errance diagnostique (Association Sans diagnostic et Unique).
- Évaluer les premiers sentiments suite à ce résultat (déception de ne pas avoir de réponse par cet examen ou soulagement qui permet d'espérer que la pathologie ne soit pas d'origine génétique)

En cas de résultat incertain pour un diagnostic primaire

- Des résultats incertains deviennent de plus en plus fréquents avec l'arrivée des nouvelles technologies. Il est important d'expliquer au patient/son représentant que les connaissances évoluent et qu'il est possible qu'un résultat incertain puisse devenir positif ou négatif dans l'avenir.
- Idéalement transmettre votre degré de confiance dans les résultats si cela est possible, en vous appuyant sur les données qui ont mené à cette classification. Il peut être nécessaire pour cela de donner quelques précisions complémentaires sur la variabilité du génome, et des étapes pour retenir un gène candidat comme nouveau gène impliqué en pathologie humaine
- Évoquer avec le patient/son représentant comment l'équipe va pouvoir avancer dans ses conclusions : partage international des données (type genematcher), proposition de prélèvement complémentaire pour analyses fonctionnelles, et valider leur souhait de poursuite des investigations

En cas de diagnostic positif sur des données secondaires

Orienter rapidement le patient vers les réseaux spécialisés concernés (cardiogénétique, oncogénétique...), si ces compétences ne sont pas disponibles au sein de l'équipe de génétique. En fonction du mode d'hérédité (les données secondaires sont souvent d'hérédité autosomique dominante), prévoir d'organiser des consultations familiales avec un conseiller en génétique.

L'annonce à l'enfant

(si le cas index est un enfant)

Il est important de pouvoir transmettre à l'enfant ce qu'apportent les résultats, de façon adaptée à son âge et son niveau cognitif (en cas de déficience intellectuelle notamment), même si la nature des troubles de l'enfant et la complexité de la génétique peuvent ne pas faciliter cet objectif.

Il est possible d'envisager :

- Une annonce en 2 temps avec d'abord une annonce à ses parents qui pourront laisser émerger toutes leurs réactions émotionnelles et poser des questions « d'adultes » (conseil génétique notamment). Puis une annonce à l'enfant.
- Une annonce en présence de l'enfant et de ses parents. Si l'enfant est témoin des réactions émotionnelles de ses parents, il faut essayer dans la mesure du possible de lui en dire quelque chose. On peut dans ce cas énoncer aux parents que le médecin peut prendre un temps seul avec eux ou reprogrammer une autre consultation sans leur enfant, notamment pour répondre à leurs questions « d'adultes » s'ils le souhaitent.

Dans tous les cas, il faut envisager un niveau d'information spécifiquement accessible à l'enfant et lui laisser la possibilité de poser des questions s'il est en capacité de le faire.

La modalité choisie doit être anticipée en amont pour que la famille sache qui doit se présenter lors de la consultation d'annonce de résultat.

L'équipe pluridisciplinaire du service de génétique doit rester disponible également pour la famille élargie (fratrie du patient et grands-parents notamment), si le patient/son représentant en fait la demande.

Après l'annonce des résultats

Il est important que le patient reçoive un compte-rendu écrit de la consultation d'annonce mentionnant clairement le résultat du diagnostic primaire. En cas de données secondaires positives, il est souhaitable de rédiger un second compte-rendu écrit afin que le patient puisse en faire un usage dissocié selon ses interlocuteurs.

Il est important de proposer une consultation post-annonce dans un délai à évaluer avec le patient/son représentant (6 mois maximum) afin de reprendre ce qu'ont retenu et compris les patients concernant le diagnostic posé (primaire et/ou secondaire) ; de laisser aux patients la possibilité de pouvoir poser des questions dans l'après-coup ; de voir si les informations médicales délivrées ont pu être transmises

au plan familial si nécessaire ; de reprendre les répercussions psychologiques des résultats ; de rappeler les possibilités d'aller plus loin en cas de résultat négatif ou incertain. Idéalement, cette consultation post-annonce sera réalisée en binôme avec un psychologue de l'équipe pluridisciplinaire, qui disposera d'un temps pour recevoir le patient/son représentant de façon indépendante ensuite.

Comme tout diagnostic génétique, le diagnostic n'est pas un pronostic de vie, ni une fin en soi. Il doit être relayé par une optimisation des prises en charge du patient. Il est important de rappeler que le service de génétique et son équipe pluridisciplinaire reste disponible au long cours à la demande des patients et de leur famille.

Conclusion

L'annonce diagnostique de résultats obtenus par SHD ouvre de nouveaux questionnements, notamment au plan éthique, et vient potentiellement bouleverser les pratiques cliniques. Il est nécessaire que chaque service engage une réflexion pour la mise en place de consultations de médecine génomique, afin

de penser en amont l'organisation des différentes étapes qui débouchera peut-être sur l'annonce diagnostique primaire et/ou secondaire, dont les enjeux émergent dès le choix du type d'examen proposé au patient.

Groupe de rédaction : *Françoise Houdayer*, psychologue clinicienne, Centre de Référence Anomalies du Développement et syndromes malformatifs, HCL Lyon ; *Frédéric Tran-Mau-Them*, AHU Génétique, UF d'innovation en Génétique, CHU de Dijon ; **Laurence Faivre**, PUPH Génétique, Centre de Référence Anomalies du Développement et syndromes malformatifs, CHU de Dijon ; **Christel Thauvin** ; PUPH Génétique, UF d'innovation en Génétique, CHU de Dijon -
Groupe de relecture : Membres du CoPil de la filière AnDDI-Rares

