

Enjeux actuels et nouveaux défis posés par les progrès de l'oncogénétique pédiatrique et AJA

Dr Isabelle Coupier

36ieme congrès de la SFPO



13 novembre 2019

Oncogénétique

Mutation : Variation de séquence de l'ADN

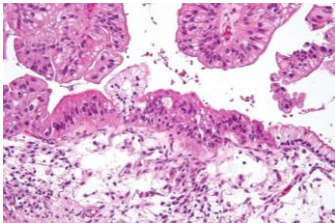
Somatique / Tumorale

- ✓ Mutation uniquement dans les cellules tumorales
- ✓ Mutation **acquise**



Analyse génétique somatique/tumorale

- ✓ A partir du tissu tumoral (tumeur congelée, coupe en paraffine)



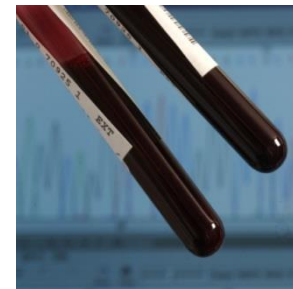
Germinale / Constitutionnelle

- ✓ Mutation présente dans toutes les cellules nucléées de l'organisme
- ✓ Mutation **qui peut de transmettre**



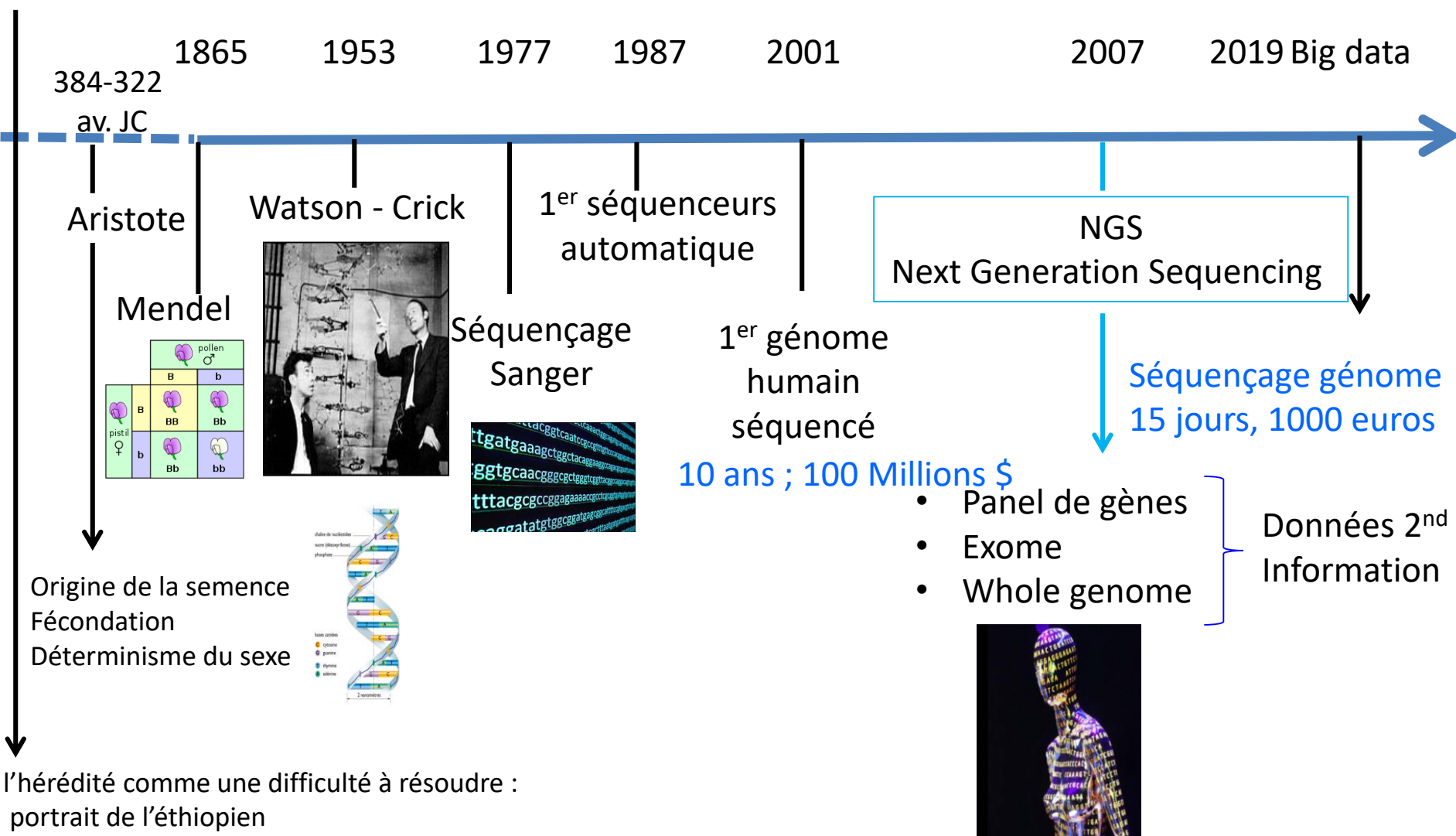
Analyse génétique constitutionnelle

- ✓ A partir généralement des lymphocytes du sang, des cellules jugales



Evolution des techniques d'analyse génétique

V siècle
av. JC

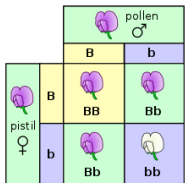


384-322

av. JC

Aristote

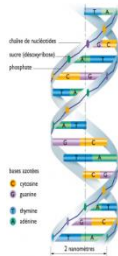
Mendel



Origine de la semence
Fécondation
Déterminisme du sexe

1865

Watson - Crick



1953

1977

Séquençage
Sanger



1987

1^{er} séquenceurs
automatique

1^{er} génome
humain
séquencé

10 ans ; 100 Millions \$

2001

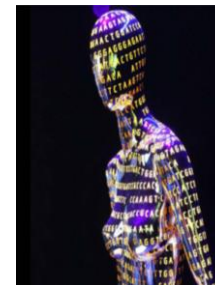
2007

NGS
Next Generation Sequencing

Séquençage génome
15 jours, 1000 euros

- Panel de gènes
- Exome
- Whole genome

Données 2nd
Information

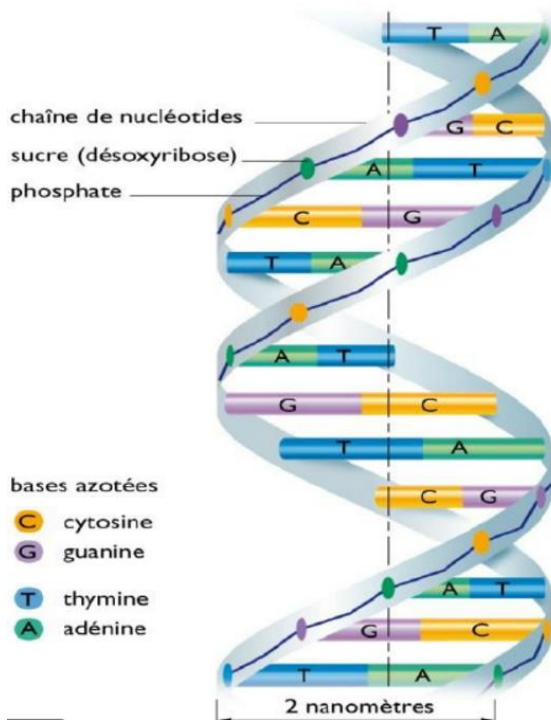


2019 Big data

l'hérédité comme une difficulté à résoudre :
portrait de l'éthiopien

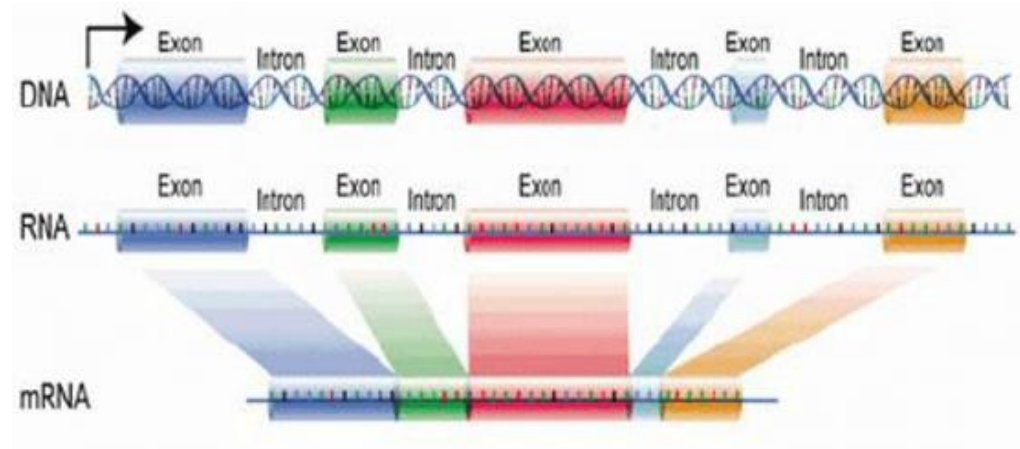
Evolution des types d'analyse génétique (1)

- Un gène



ADN : 1953

Espèce humaine : 20 000 gènes, soit 1,5% du génome



Résultat de l'analyse d'un gène

- Absence de mutation/variation de séquence
- Présence d'une mutation délétère/variation de séquence délétère
- Présence d'une variation de séquence fréquente (SNP)
- Présence d'une variation de séquence rare de signification inconnue(**UV**)

Evolution des types d'analyse génétique (2)

- Un gène
- Un panel de gènes

Résultat de l'analyse d'un panel de gènes

- Absence de mutation délétère /variation de séquence délétère
- Présence d'une mutation délétère/ variation de séquence délétère
 - * dans un gène lié à la pathologie
 - * dans un gène **sans lien directe avec la pathologie**
- Présence de SNP
- Présence d'**UV** dans un ou plusieurs gènes

Evolution des types d'analyse génétique (3)

- Un gène
- Un panel de gènes
- **Exome**

Espèce humaine : 20 000 gènes, soit 1,5% du génome

- **Identification de données secondaires**
- **Beaucoup d'UV**

Evolution des types d'analyse génétique (3)

- Un gène
- Un panel de gènes
- Exome
- **Whole génome**

20 000 gènes, soit 1,5% du génome

+

98,5% génome non codant

Enjeux des analyses génétiques

- Enjeux pour le patient et sa famille
- Enjeux scientifiques
- Enjeux sociétaux (plan génomique 2025)

Enjeux pour la patient et sa famille

➤ Individuel

- Diagnostique -> Précision
- Pronostique -> **P**rédictive
- Thérapeutique -> **P**ersonnalisée
- **P**réventif

Médecine des 4P

Prédictive

Préventive

Personnalisée

Participative

➤ Familial

- Test ciblé (fratrie, famille)
- DPN
- DPI

Enjeux scientifiques

- Identification de « nouveaux » gènes
- Nouvelle définition des phénotypes,
- Découverte de la diversité du génome

Notre génome est la mémoire de l'évolution

Défis

➤ Défis scientifiques et cliniques

❖ Interprétation des résultats (UV; mutations introniques...)

- **Incertitude** des résultats à un temps T
- Evolution des connaissances dans le temps : comment en informer les patients « enfants devenus adultes »

❖ Les découvertes fortuites, données secondaires (« incidental findings ») :

- Pour le patient / les parents
 - Savoir ou ne pas savoir à un temps T : Question de temporalité
- Pour le médecin
 - Dire ou ne pas dire
 - Question éthique
 - Question légale (type de consentement)



TEXTE ADOPTÉ n° 343
« Petite loi »

ASSEMBLÉE NATIONALE

CONSTITUTION DU 4 OCTOBRE 1958

QUINZIÈME LÉGISLATURE

SESSION ORDINAIRE DE 2019-2020

15 octobre 2019

Défis

➤ **Défis scientifiques et cliniques**

➤ **Défis technologiques**

Convergence des sciences de la vie et de l'information

➤ **Défis économiques et sociétaux**

Développer une filière industrielle génomique

Défis Humain

➤ L'Impatience / La patience

- des professionnels
- des patients (« enfants », parents, jeunes adultes et famille)

➤ Principes éthiques

- Le respect de l'autonomie (de l'enfant / des parents)
- La bienfaisance (constituer un avantage pour l'enfant)
- La non maléfisance (**ne pas nuire**)
- La justice

➤ Réflexion bioéthique

« Les obstacles à la réflexion bioéthique sont : l'ignorance, le dogme, la magie, le lucre »

Jean Bernard, la bioéthique, Flammarion 1993

➤ Convention d'Oviedo

pour la protection des droits de l'Homme et de la dignité de l'être humain en rapport avec les applications de la biologie et de la médecine

Défis Humain

➤ L'Impatience / La patience

- des professionnels
- des patients (« parents, jeunes adultes et famille »)

La génétique ne répondra pas à toutes les questions....Incertitude

➤ Principes éthiques

- Le respect de l'autonomie (de l'enfant / de l'adulte)
- La bienfaisance (constituer un bénéfice)
- La non maléfaisance (« ne pas nuire »)
- La justice

« d'abord ne pas nuire » Hippocrate

➤ Réflexion bioéthique

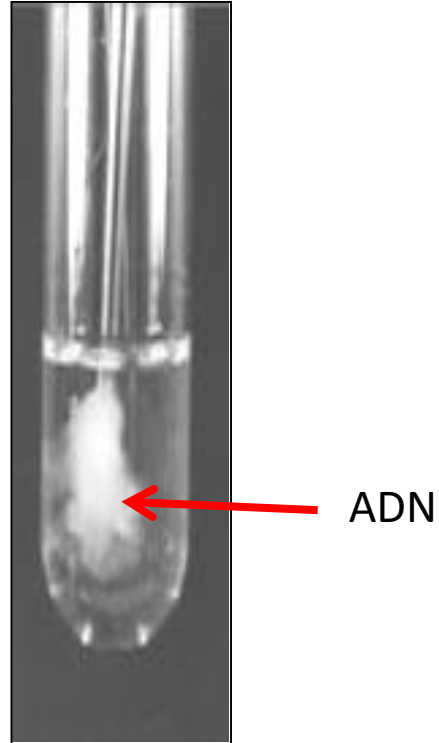
« Les obstacles à la réflexion bioéthique sont : l'ignorance, le dogme, la magie, le lucre »

Jean Bernard, la bioéthique, Flammarion 1993

➤ Convention d'Oviedo

pour la protection des droits de l'Homme et de la dignité de l'être humain en rapport avec les applications de la biologie et de la médecine

«Favoriser le progrès médical, respecter la dignité humaine»



Merci de votre attention

Enjeux societaux

➤ Plan génomique 2025

- Objectif : séquencer 235 000 génomes/an à partir de 2020
- 3 champs d'application : * Maladies rares
 - * **Cancers**
 - * Maladie communes
- 2 plateformes en France : Séquoia, Auragène

➤ Oncopédiatrie AJA : préindications

- Enfant ou adolescent, porteur d'une tumeur solide maligne, d'une hémopathie maligne ou d'une tumeur cérébrale en échec des traitements curateurs
- Leucémies aiguës en rechute (LAL et LAM)
- Tumeurs solides en échec thérapeutique chez patients de moins de 40 ans (sous condition de disposer de tumeurs congelées)

Enjeux societaux

➤ Plan génomique 2025

– Objectif : séquencer 235 000 génomes/an à partir de 2025

– 3 champs d'application : * Maladies rares

* Cancer

– 2 plateformes

➤ Ordonnance

- hémopathie maligne, d'une durée minimale de 6 mois, d'une durée maximale de 12 mois, ou d'une durée indéterminée en cas de récidive
- Leucémie aiguë (LAL et LAM)
- Tumeur solide avec un diagnostic thérapeutique chez patients de moins de 40 ans (sous réserve de disposer de tumeurs congelées)

Données additionnelles

Refus de la Direction des affaires civiles et du sceau du ministère de la Justice qui préconise une application stricte de l'article 16-10 du Code civil et par conséquent l'absence de toute référence à de quelconques découvertes incidentes