

GeneInfoKid :

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

Nov 2018 – Octobre 2021

Khadija LAHLOU LAFORET

UF de Psychologie et Psychiatrie de Liaison et d'Urgences, DMU Psychiatrie et Addictologie, et Consultation Multidisciplinaire des cancers rares, HEGP, Paris

Avis favorable du comité d'éthique de la Société Française de Pédiatrie CER_SFP_2019_104_2

Equipes impliquées

- **Sandrine de Montgolfier**, IRIS Institut de recherche interdisciplinaire sur les enjeux sociaux (UMR 8156 CNRS - 997 INSERM - EHESS - UP13), Campus Condorcet, Aubervilliers & Université Paris Est Créteil / Inspé
- **Emmanuelle Rial-Sebbag** UMR 1027 INSERM, Université de Toulouse & Université Toulouse III – Paul Sabatier
- **Lucile Hervouet**, IRIS Institut de recherche interdisciplinaire sur les enjeux sociaux (UMR 8156 CNRS - 997 INSERM - EHESS - UP13) – Campus Condorcet –Aubervilliers
- **Sandra Le Tirant**, UMR 1027 INSERM, Université de Toulouse & Université Toulouse III – Paul Sabatier
- **Isabelle Coupier**, CHU Montpellier, Hôpital Arnaud de Villeneuve Montpellier, Service de génétique médicale et oncogénétique & INSERM896, CRCM Val d'Aurelle, Montpellier
- **Laurence Brugières**, Département de Cancérologie de l'enfant et de l'adolescent, Gustave Roussy Hôpital Universitaire, Villejuif, France
- **Franck Bourdeaut**, MD PhD, SIREDO Pediatric Oncology Center, Laboratory of Translational Research in Pediatric Oncology – INSERMU830, Institut Curie, Paris
- **Marion STRULLU**, Assistance Publique des Hôpitaux de Paris (AP-HP), Hôpital Robert Debré, Service d'hémo-immunologie pédiatrique, Paris
- **Hélène Cave**, Assistance Publique des Hôpitaux de Paris (AP-HP), Hôpital Robert Debré, Département de Génétique, Paris, France & INSERM UMR 1131, Institut de Recherche Saint-Louis, Université de Paris
- **Anne-Paule GIMENEZ-ROQUEPLO**, Assistance Publique Hôpitaux de Paris (AP- HP), Hôpital européen Georges Pompidou, Service de Génétique & Université de Paris, PARCC, INSERM, Paris
- **Sophie Julia** UMR 1027 INSERM, Université de Toulouse & CHU de Toulouse, Service de Génétique médicale, Hôpital Purpan
- Service d'hématologie et d'oncologie pédiatrique, Hôpital Trousseau, Paris
-

Contexte

- **Utilisation accrue du WGS en oncogénétique pédiatrique**
- **Frontière peu précise entre analyse somatique et constitutionnelle**
- **Cadre légal et éthique non établis actuellement**
- **Cadre d'annonce des données secondaires ou incidentes à définir**

Complexité

- **Liée au statut de l'enfant, pour lequel le cadre légal est encore moins connu**
- **L'oncologie est une particularité dans cette pratique**
- **La question des données incidentes dans ce domaine**
- **Le consentement éclairé est à construire**

Fernandez et al, 2014

- **86% de parents d'enfants malades** souhaitent connaître les résultats secondaires, pas de différence entre cancer et maladies rares
- **92%** souhaitent connaître les prédispositions aux maladies débutant dans l'enfance
- **83 %** souhaitent connaître les résultats secondaires concernant des maladies incurables ou létales
- **70 %** souhaitent connaître les variants de signification inconnue
- **74 %** pensent que les résultats diagnostiqués après le décès d'un patient doivent être rendus

Mackley et al, 2016

- **Revue de la littérature décrivant les points de vue des professionnels et des patients concernant les résultats secondaires**
- **Résultats : en majorité favorables à l'annonce des résultats concernant les gènes "actionables"**
- **Les notions de Droits et de Responsabilités influencent cet avis**
- **Les antécédents de maladie génétique favorisent une plus grande prudence/résultats secondaires**
- **Notion de **consentement dynamique** permettant de changer d'avis pendant le processus**

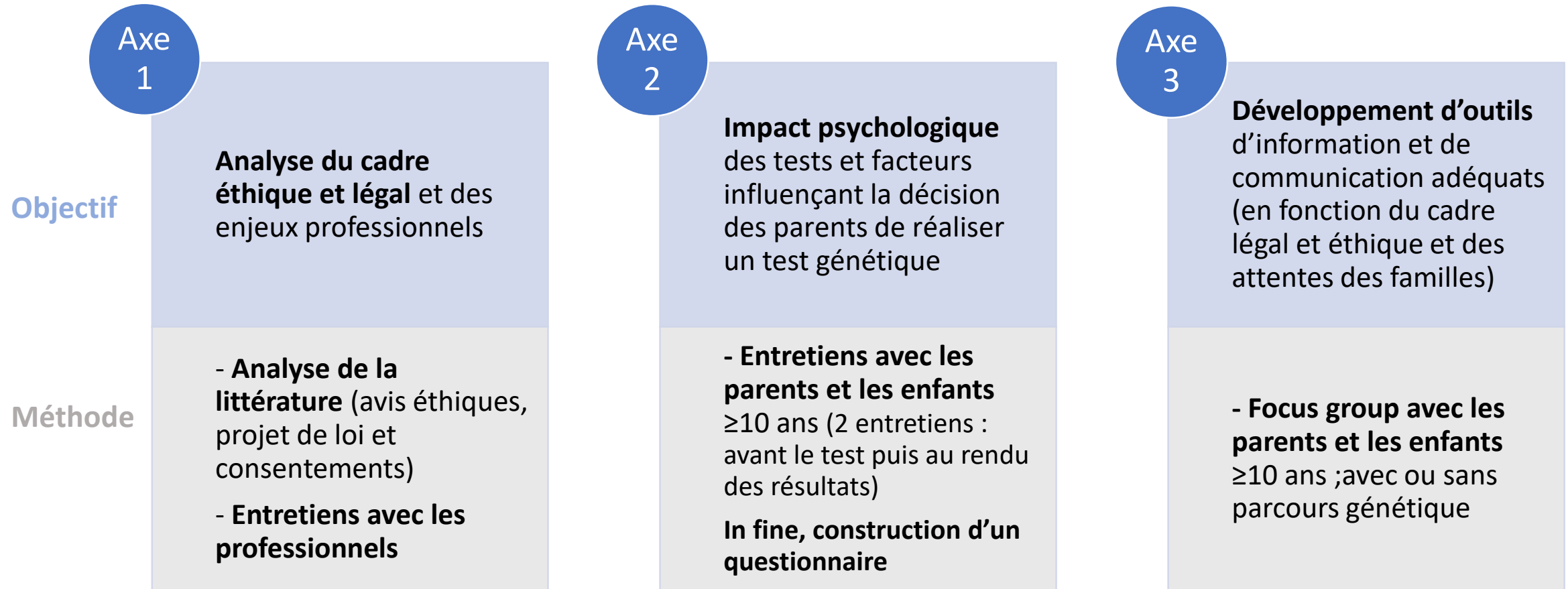
Oberg et al, 2015 (suite)

- **Tous les parents sont favorables à un processus de **consentement en deux temps** :**
 1. **Stocker du matériel à partir de la biopsie diagnostique**
 2. **Puis consentement à la recherche WGS un ou deux mois plus tard**
 3. **La majorité des parents souhaite connaître les résultats secondaires.**
Quelques parents refusent ou sont ambivalents, par crainte de l'anxiété réactionnelle suscitée par le résultat secondaire

Objectifs

- 1. Évaluer les pratiques et en préciser l'impact juridique**
- 2. Évaluer et améliorer les outils d'information des patients**
- 3. Évaluer l'impact psychologique pour définir l'accompagnement nécessaire**
- 4. Réflexion sur le cadre éthique et légal de ces pratiques**

Les 3 axes du projet



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

Analyse du cadre éthique et légal et des enjeux professionnels

⇒ Décrire les situations

⇒ Repérer les questions éthiques directement auprès des professionnels

- **Analyse de la littérature** (avis éthiques, projet de loi et consentements)

- **Entretiens avec les professionnels**



Prédisposition génétique aux pathologies malignes de l'enfant et séquençage de nouvelle génération : questions éthiques, légales et **psychologiques**

Axe 2

Etude qualitative M1 – M12

- **Interviews semi-structurées**
 - **48 enfants et AJA** suivis dans l'un des 4 services d'oncologie pédiatrique participant à l'étude âgés de ≥ 10 ans
(Gustave Roussy, Curie, Trousseau, Robert Debré)

Etude qualitative M1 – M12 (2)

- **Interviews semi-structurées**
 - **Première série d'interviews d'adolescents et parents au moment du test génétique**
 - **Deuxième série après l'annonce du résultat génétique**

Etude quantitative M12 – M18

- **Construction d'un auto-questionnaire à partir des résultats de l'étude qualitative**
- **Première partie du questionnaire au moment du test**
- **Deuxième partie après l'annonce du résultat**

Etude quantitative M12 – M18 (2)

- Le questionnaire sera évalué sur un échantillon de **50 adolescents et leurs parents** (de façon rétrospective)
- Puis de façon prospective (Paris, Montpellier et Toulouse)
M18 – M30

Attentes vis-à-vis du résultat primaire

- Utilisation dans un **but thérapeutique**, ou de prévention familiale, c'est-à-dire ce résultat pourra-t-il servir concrètement à la prise en charge thérapeutique de leur enfant malade, et/ou à la prévention des autres enfants et des parents eux-mêmes ?
- **Donner un sens à la maladie**. Le résultat génétique aidera-t-il à comprendre les origines de la maladie. L'explication apportée par le résultat du test est-elle associée à une idée de soulagement, ou au contraire à la notion de gravité ?
- Espoir thérapeutique associé à la démarche clairement exprimé, ou simple acceptation d'un conseil médical

Crainces associées au résultat primaire :

- **Culpabilité** : si une prédisposition génétique est diagnostiquée, et qu'elle est éventuellement transmise par l'un des parents, y a-t-il un sentiment de culpabilité associé ?
- **Risque pour les autres enfants**, de même, si une prédisposition génétique est retrouvée, cela induira-t-il une crainte ou une menace pour les autres enfants

Attitudes concernant les résultats incidents

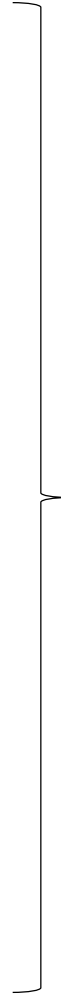
- Compréhension de l'éventualité de résultats incidents
 - Les parents font-ils la différence entre résultat primaire et résultat incident ?
- Besoin d'une explication complémentaire à cette étape ?
- Modalité de la prise de décision
 - Les parents ont-ils pris la décision de connaître les résultats incidents ? Si oui, pourquoi ? si non, pourquoi ? cela a-t-il été discuté en famille ? avec qui ?
 - La découverte d'un nouveau risque entraîne-t-elle une aggravation des craintes pour l'avenir ? ou à l'inverse, les parents mettent l'accent sur la possibilité de prévention de ce nouveau risque dépisté précocement ?
 - Acceptation de la proposition d'analyse génétique sans véritable espoir
 - Crainte de l'incertitude liée au résultat
 - Ambivalence / « Obligation morale de savoir » ?

Entretien avec l'enfant, adolescent

- Possibilité de se projeter dans un avenir plus lointain à l'occasion de l'évocation d'un risque ultérieur ? l'enfant peut-il parler des risques qui concernent l'âge adulte ?
- Possibilité d'offrir une prévention à sa famille ? Exprime-t-il la volonté de protéger ses frères et sœurs par ce type de test ?
- Banalisation du test génétique (un examen parmi d'autres ?)

**Développement d'outils
d'information et de
communication adéquats
(en fonction du cadre
légal et éthique et des
attentes des familles)**

**- Focus group avec les
parents et les enfants**



Contenu/message

- **L'objectif diagnostique du test**
- **Pour des résultats obtenus dans le futur**
- **Les résultats fortuits (la quantité d'information à laquelle je peux être confronté)**
- **Consentement à la recherche (finalité de diagnostic/finalité de recherche)**
- **Hérédité, incidence familiale et information de la parentèle**

Nature/forme

- **Livret pour parent**
 - Mon enfant a un cancer, est-ce génétique ?
- **BD /Manga**
 - Sophie's Science Project : What is Medical Research (Boston Children's Hospital)
 - Manga (Furuno and Sasajima)
- **Vidéo**
 - La génétique expliquée aux enfants
 - Mappy Acts
- **Site internet pour enfant**
 - <http://www.globulyss.fr> (Dessins animés, Personnages, Jeux interactifs en ligne)

Conclusions

- **GeneInfoKid permettra de répondre à des questions légales, éthiques et psychologiques posées par la pratique du NGS en oncologie pédiatrique.**
- **Les résultats seront spécifiques de la population d'oncologie pédiatrique , mais pourront être comparés à ceux issus d'autres populations.**
- **Le domaine exploré connaît un tel essor que l'expérience acquise auprès de chaque famille fait évoluer la réflexion et les connaissances.**