

Plan France Médecine Génomique 2025

Document d'information en vue d'un examen des caractéristiques génétiques d'une tumeur

En concertation avec son équipe médicale référente, votre médecin a prescrit l'examen des caractéristiques génétiques de votre tumeur.

Ce document d'information a pour objet de vous expliquer la nature de cet examen et ses conséquences possibles pour vous et, dans certaines situations, votre famille. Il complète les explications fournies par votre médecin. N'hésitez pas à lui poser toutes les questions qui vous aideront à prendre votre décision. Si vous souhaitez bénéficier de cet examen, il vous fera alors signer un formulaire de consentement.

1. Pourquoi déterminer les caractéristiques génétiques d'une tumeur ?

Les progrès de la recherche ont permis de mieux comprendre les mécanismes à l'origine du développement et de la progression des cancers. Ceux-ci sont très divers et varient d'un patient à l'autre. Chaque tumeur est différente et possède des caractéristiques qui lui sont propres, que ce soit au niveau des cellules tumorales elles-mêmes ou de leur interaction avec les cellules et organes qui les entourent.

Nous savons ainsi aujourd'hui qu'il n'existe pas un cancer par organe mais une multitude de sous-types de cancers caractérisés chacun par des anomalies particulières. Une meilleure connaissance de ces anomalies, en particulier au niveau de l'ADN des cellules tumorales (les gènes de la tumeur), et de leurs conséquences sur les mécanismes de développement des cancers, a permis de mettre en place de nouveaux traitements qui conduisent à la destruction spécifique des cellules tumorales.

La médecine de précision, fondée sur ces derniers acquis de la recherche en génomique, a pour objectif de proposer au patient un traitement adapté aux caractéristiques génétiques de sa tumeur (une thérapie ciblée ou un traitement adapté), s'il existe. Il ne remplace pas les traitements déjà en place, qui permettent actuellement de guérir un nombre croissant de malades, mais vient les compléter, lorsqu'ils sont peu ou pas assez efficaces.

2. En quoi consiste l'examen des caractéristiques génétiques d'une tumeur ?

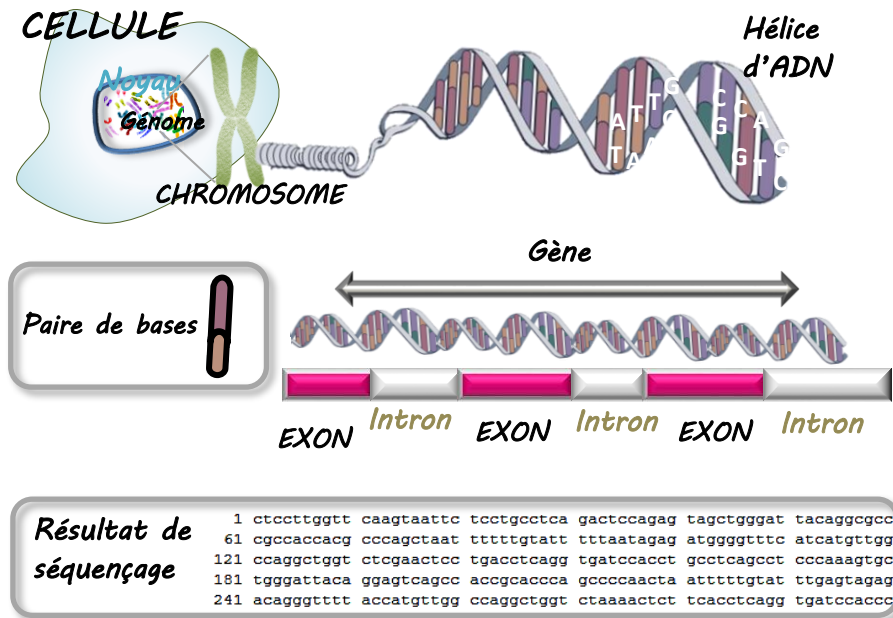
Il consiste à séquencer (c'est-à-dire décoder) l'ADN - acide désoxyribonucléique - et l'ARN - acide ribonucléique - qui se trouvent dans les cellules tumorales et sera effectué à partir d'un fragment de votre tumeur.

Lors du diagnostic et au cours de votre suivi, des prélèvements de sang, de cellules, de liquides ou de tissus ont été réalisés. Ces prélèvements sont conservés pendant plusieurs années et peuvent être utilisés pour établir le profil génétique de votre tumeur.

Il pourra cependant être nécessaire de réaliser une nouvelle biopsie. Le médecin en discutera alors avec vous et demandera votre accord.

3. Qu'est-ce que l'ADN, un gène, un génome, un exome ?

Le corps humain est composé de milliards de cellules. Tout le matériel génétique d'un individu constitue son génome. Le génome, localisé dans le noyau de la plupart des cellules du corps humain, est totalement spécifique à chaque individu. Personne dans le monde n'a un génome identique au vôtre (sauf si vous avez une sœur ou un frère jumeau véritable).



Le génome est l'ensemble de l'ADN qui constitue nos chromosomes. L'ADN s'écrit à l'aide d'un alphabet de quatre lettres A T G C (A pour Adénine, C pour cytosine, T pour thymine et G pour guanine). La séquence d'ADN, ou séquence génétique, forme « le plan détaillé » contenant toutes les informations nécessaires au développement et au fonctionnement du corps.

Composé de plus de 3 milliards de lettres, le génome d'une personne remplirait l'équivalent de 400 dictionnaires.

Un gène est un fragment de ce génome. Il correspond à une information génétique particulière qui aboutit à la production dans la cellule d'un composant nécessaire à son fonctionnement, une protéine. On dénombre environ 20 000 gènes codant des protéines. Chaque protéine a une fonction différente. Par exemple, l'hémoglobine est la protéine qui sert à transporter l'oxygène dans le sang. D'autres protéines encore interviennent pour définir la couleur des yeux.

Les gènes eux-mêmes sont composés d'introns et d'exons. Ce sont les exons qui sont le véritable « plan de construction » de la protéine pour laquelle code le gène. L'ensemble des exons du génome est appelé exome. Bien qu'il représente moins de 1 % du génome, c'est dans l'exome que se retrouvent la majorité des variations connues pour être responsables des anomalies conduisant à des pathologies ou de la sensibilité à un traitement particulier. Le reste du génome est dit non codant. Pour un gène donné, l'ARN est fabriqué dans nos cellules à partir des exons de l'ADN et constitue une sorte d'empreinte pour la fabrication de la protéine codée à partir de la séquence de ce gène.

Le génome de deux personnes est en moyenne identique à 99%. Il y a donc 1% de différences entre elles appelées variations. Ces variations, ainsi que l'interaction de la personne avec son environnement de vie, sont responsables du caractère unique de chaque être humain. Elles peuvent être fréquentes ou rares, allant du changement d'une seule lettre de l'ADN jusque à l'ajout ou à la suppression d'un chromosome.

Vous trouverez sur le site : www.genetique-medicale.fr, conçu par l'Agence de la biomédecine, des informations plus complètes sur le sujet.

4. Que sont les caractéristiques génétiques d'une tumeur ?

Une tumeur se développe à la suite d'une multiplication et d'une prolifération non contrôlée de certaines cellules. Ces dysfonctionnements résultent d'une accumulation d'erreurs au sein de leur ADN. Ces erreurs, anomalies ou altérations moléculaires, peuvent entraîner des perturbations au sein des cellules, et de leur environnement, menant au développement, à la croissance et/ou à la propagation de la tumeur. Ces anomalies peuvent se présenter sous la forme de :

- **Mutation** : modification ponctuelle de la séquence d'un gène ;

Chromosomes normaux

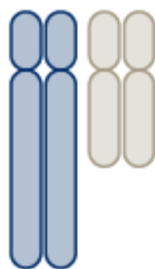


Chromosomes altérés

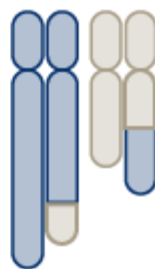


- **Translocation** : déplacement d'un fragment d'un chromosome sur un autre chromosome ou échange de fragments chromosomiques entre des chromosomes différents;

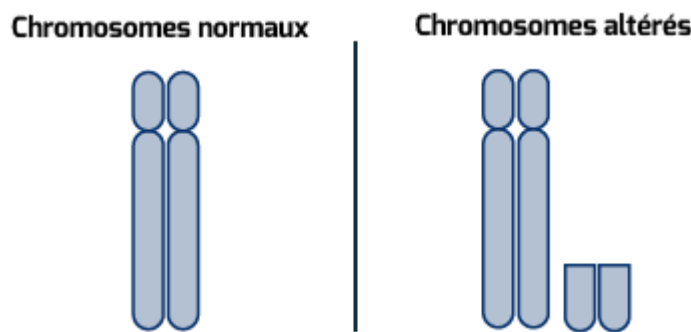
Chromosomes normaux



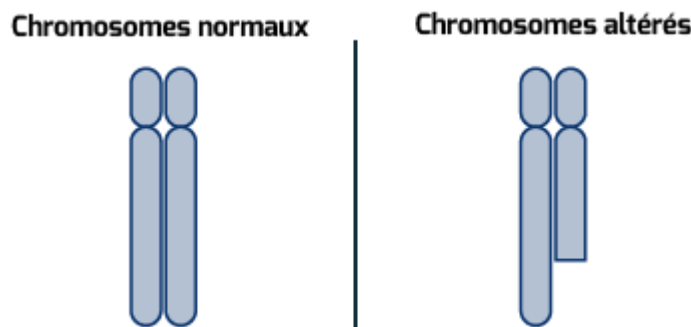
Chromosomes altérés



- **Amplification** : augmentation anormale du nombre de copies du gène dans la cellule ;



- **Délétions/insertion** : suppression/ajout d'un fragment d'ADN.



Ces anomalies apparaissent, pour la plupart, dans les cellules tumorales au cours du développement de la maladie et ne sont pas retrouvées dans les autres cellules « normales » du corps. Elles ne sont donc pas héréditaires. Néanmoins, certaines font partie du patrimoine génétique du patient et peuvent être transmises à la génération suivante.

Vous trouverez sur le site : www.e-cancer.fr, de l'Institut National du Cancer, des informations plus complètes sur le sujet.

5. Qu'est-ce que le séquençage du génome ou de l'exome ?

L'examen génétique qui vous est proposé consiste à lire l'ADN et l'ARN de votre tumeur ainsi que l'ADN de votre patrimoine génétique : on parle de séquençage. Il peut porter sur l'ensemble des exons (exome complet) ou de l'ADN (génomome complet).

Jusqu'à récemment, il était impossible de séquencer la totalité de l'ADN d'une tumeur ou d'une personne. Des évolutions technologiques majeures, dénommées « séquençage de nouvelle génération » permettent aujourd'hui de le faire. Les grandes quantités de données produites par ces nouvelles technologies sont analysées grâce à des outils informatiques puissants, combinés à l'expertise de bio-informaticiens, de biologistes médicaux, de généticiens, de pathologistes et d'oncologues.

Bien que la lecture d'un exome ou d'un génome complet soit aujourd'hui possible, son interprétation reste difficile. Etant donné le grand nombre d'anomalies moléculaires présentes dans les tumeurs, il n'est pas facile d'identifier celles qui ont un impact réel sur le développement de la maladie. Par

ailleurs, il n'existe pas encore aujourd'hui de traitements disponibles pour chacune des anomalies moléculaires qui peuvent être identifiées au sein d'une tumeur.

En plus du séquençage de votre tumeur, il est également nécessaire d'effectuer le séquençage de votre patrimoine génétique (à partir d'un prélèvement sanguin) pour mieux comprendre les caractéristiques génétiques de votre tumeur et déterminer le traitement le plus adapté à votre cancer. Dans certains cas, l'analyse de votre patrimoine génétique permettra également de savoir si la survenue de votre cancer est due à la présence de variations dans un ou plusieurs gènes de prédisposition dans votre génome.

6. Quels sont les résultats possibles de l'examen génétique ?

Ils peuvent être de deux sortes :

1. L'identification des anomalies moléculaires permet à votre médecin de vous prescrire un médicament (ou thérapie) ciblé ou d'envisager la participation à un essai clinique évaluant un nouveau médicament.
2. Les anomalies présentes ne sont à ce jour la cible d'aucun traitement identifié. Votre médecin proposera alors de poursuivre la stratégie thérapeutique la plus appropriée à ce jour.

L'examen peut permettre également de déceler la présence de facteurs génétiques qui augmentent le risque de survenue de cancers par rapport au risque moyen de la population générale. Ces anomalies peuvent avoir été héritées (elles existaient avant la tumeur) et alors être transmissibles à la descendance. D'autres membres de votre famille peuvent donc être concernés (cf. chapitre parentèle). Leur identification permet la mise en place d'un suivi personnalisé pour vous et les membres de votre famille concernés. Par ailleurs, de nouveaux médicaments contre le cancer ciblent désormais certaines de ces anomalies moléculaires. Il est donc possible que l'identification de facteurs de risque génétique héréditaires puisse également permettre de vous prescrire un traitement adapté.

7. Quelles autres informations peut apporter l'examen génétique ?

De même, le séquençage de votre patrimoine génétique peut mener, dans certains cas, à la découverte non-intentionnelle dans votre génome d'informations qui ne sont pas liées à des pathologies cancéreuses, mais concernent d'autres maladies qui pourraient survenir au cours de votre vie, et pour lesquelles des mesures préventives ou un traitement sont disponibles. Ces informations ont une importance médicale pour vous et les membres de votre famille mais ne sont pas la raison pour laquelle vous êtes venu consulter. Comme dans le cas de découverte de variations dans des gènes de prédisposition au cancer, la décision d'en être informé vous revient. Le cas échéant, et après avoir recueilli votre consentement, le médecin pourra vous informer de ces découvertes. En aucun cas il ne peut vous les révéler si ça n'est pas votre choix. Un refus n'aura aucune conséquence sur votre prise en charge.

Dans tous les cas, les résultats que vous souhaitez connaître vous seront communiqués par votre médecin qui les commentera et vous expliquera la suite de votre parcours médical.

Si des variations génétiques pouvant expliquer la survenue de votre cancer sont identifiées, et si vous avez donné votre accord pour connaître les résultats, votre médecin vous orientera vers une consultation d'oncogénétique ou de génétique.

8. L'information de la famille (ou parentèle)

Si l'on découvre que vous êtes porteur d'une anomalie génétique, d'autres membres de votre famille sont susceptibles de l'être également. En effet, le patrimoine génétique, hérité des parents, est en partie partagé par différents membres d'une même famille (frère, sœur, cousin, cousine, oncle, tante...). Si les conséquences de cette anomalie génétique peuvent être graves et sont susceptibles de mesures de prévention ou de soins, la loi impose d'informer les membres de votre famille, aussi appelés « la parentèle ».

Ils pourront alors rencontrer en consultation un médecin généticien qui les conseillera sur l'opportunité d'effectuer un examen génétique. Le résultat de l'examen conduira à adapter, au besoin le suivi médical de cette personne.

C'est le rôle du médecin prescripteur ou du conseiller en génétique de définir qui, dans la famille, présente ou non un risque d'avoir l'anomalie génétique familiale. Ce risque est évalué en tenant compte de l'anomalie génétique et du degré de parenté.

Qui informe la famille ? Quels membres de la famille ?

Si on vous diagnostique une anomalie génétique héréditaire pouvant être responsable d'une affection grave (en lien ou non avec votre cancer), pour laquelle il existe des mesures de prévention, y compris de conseil génétique, ou de soins, vous pourrez soit en informer directement les membres concernés de votre famille, soit demander au médecin de le faire pour vous. Ce choix est fait lors de la signature du formulaire de consentement.

Si vous choisissez de les informer vous-même, votre médecin ou votre conseiller en génétique peut vous aider, par exemple à l'aide d'un document expliquant la maladie et son mode d'hérédité. Si vous en ressentez le besoin, un psychologue pourra aussi vous accompagner dans cette démarche. Enfin, les coordonnées d'associations de malades peuvent vous être utiles pour échanger et bénéficier de leur expérience.

Si vous demandez à votre médecin de procéder à cette information, il enverra aux membres de votre famille une lettre qui ne mentionnera ni votre identité, ni le diagnostic de la maladie, mais qui recommandera de prendre rendez-vous pour une consultation de génétique en raison des mesures de prévention ou de soin possibles.

Cette solution, qui permet d'aider certaines familles, n'est toutefois pas la plus appropriée, la communication familiale étant à favoriser.

Si vous refusez que l'information soit transmise par vous-même ainsi que par le médecin, votre responsabilité civile pourrait être engagée. En effet, les membres de votre famille concernés, n'ayant pu prendre de disposition pour bénéficier de soins appropriés, pourraient demander réparation du préjudice subi.

Il est par ailleurs prévu que :

- Vous puissiez demander à ne pas connaître les résultats de votre propre test, et déléguer au médecin la transmission des informations aux autres membres de la famille (ce choix peut être fait lors de la signature du formulaire de consentement).
- Vous puissiez demander à ce que ces informations soient transmises anonymement.
- Dans le cas particulier où vous auriez fait un don de gamètes (spermatozoïdes ou ovocytes), le médecin, si vous l’y autorisez, transmettra ces informations au responsable du centre d’Assistance médicale à la procréation (qui a attribué vos gamètes à un ou des couple(s) infertile(s)), afin de prendre les mesures nécessaires pour les enfants qui seraient nés de ce don.

9. Quelle utilisation ultérieure possible pour les échantillons biologiques et les données issues de cet examen ?

Echantillon biologique

Grâce à l’évolution des techniques de séquençage, la quantité de matériel biologique (nombre de cellules) nécessaire à la réalisation de l’examen est de plus en plus minime. Il se peut donc qu’une partie de l’échantillon prélevé (sang...) soit encore disponible et puisse être réutilisée. Vous pouvez, à travers le formulaire de consentement, accepter ou vous opposer à cette conservation. Si vous acceptez, la loi prévoit que cet échantillon peut être réutilisé :

- Soit dans le cadre de la même démarche de soin (utilisation d’une autre technique, confirmation des résultats) : aucun nouveau consentement ne vous sera demandé.
- Soit dans le cadre de projets de recherche. Ces recherches peuvent concerner directement la pathologie pour laquelle vous êtes venu consulter, une autre pathologie d’origine génétique ou une autre recherche. Dans ce cas, le chercheur a l’obligation de vous informer de son projet de recherche et de vérifier que vous ne vous opposez pas à l’utilisation de vos échantillons pour cette recherche.

Données

De même, les données issues de l’examen génétique (la séquence de votre exome ou de votre génome) sont des données sensibles pour lesquelles une législation particulière s’applique :

- Dans le cas où l’analyse de votre séquence ne livre pas d’informations sur votre maladie, les données seront conservées et pourront être ré-analysées au fur et à mesure de la découverte d’autres informations concernant des gènes potentiellement impliqués dans celle-ci. Aucun nouveau consentement ne vous sera demandé.
- Comme pour les échantillons biologiques, les données issues du séquençage peuvent permettre de faire avancer les connaissances au travers de protocoles de recherche, en particulier sur la génétique. S’il veut utiliser vos données pour son protocole, le chercheur devra également vous informer de la nature du traitement de vos données et relever votre absence d’opposition à leur utilisation dans ce cas.

RAPPEL DE VOS DROITS

LIBERTE DE CHOIX

DROIT A L'INFORMATION : si vous avez des difficultés pour comprendre, et que vous avez des questions, n'hésitez pas à les poser. Les équipes sont là pour y répondre.

DROIT D'ACCES AUX DONNEES PERSONNELLES : vous disposez d'un droit d'accès et de rectification aux données vous concernant. Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission de vos données, y compris des données génétiques et des origines ethniques, couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre des programmes de recherche et d'être traitées. Ces droits s'exercent auprès de votre médecin référent/généticien qui seul connaît votre identité

DROIT A L'ANONYMAT ET A LA CONFIDENTIALITE : votre identité est protégée. Votre nom ne sera jamais divulgué. La règle du secret médical s'applique à toutes vos données.

DROIT A LA COMMUNICATION DES INFORMATIONS RELATIVES A VOTRE SANTE : Avec votre accord, vous serez informé des éventuelles informations relatives à votre santé.

DROIT DE CHANGER D'AVIS A TOUT MOMENT : sans avoir à vous justifier, sur l'utilisation de vos échantillons biologiques à des fins de recherche en contactant votre médecin référent/généticien.