

Oncogénétique et séquençage à très haut débit : Principes généraux - Aspects éthiques et réglementaires

Pr. Yves-Jean BIGNON

Dr. Mathias CAVAILLE

Département d'oncogénétique, Centre Jean Perrin, Clermont-Ferrand

▶ Plateforme de séquençage à très haut débit

- ▶ Séquençage d'Exome Entier : ensemble des régions codantes
- ▶ Séquençage de Génome Entier : ensemble du génome
- ▶ Transcriptome : ensemble de l'expression génique

▶ Indications

- ▶ Cancer (50 %)
- ▶ Maladies rares (50 %)

▶ Maladies communes

▶ 18 000 génomes / an (2018-2025)

▶ Intégration des données génétiques dans la prise en charge du malade



Pré-indication oncologique

- ▶ Cancer pédiatrique en situation de maladie réfractaire ou de rechute avec échec du traitement curatif

- ▶ Cancers de l'enfant et de l'adolescent

- ▶ Objectif : orientation vers un essai clinique

- ▶ Cas extrêmes sporadiques

- ▶ Précoce et / ou Multiples (>3 cancers)

- ▶ Analyse par panel constitutionnel sans anomalie au préalable

- ▶ Cas extrêmes familiaux

- ▶ Antécédents familiaux sévères

- ▶ Analyse par panel constitutionnel sans anomalie au préalable

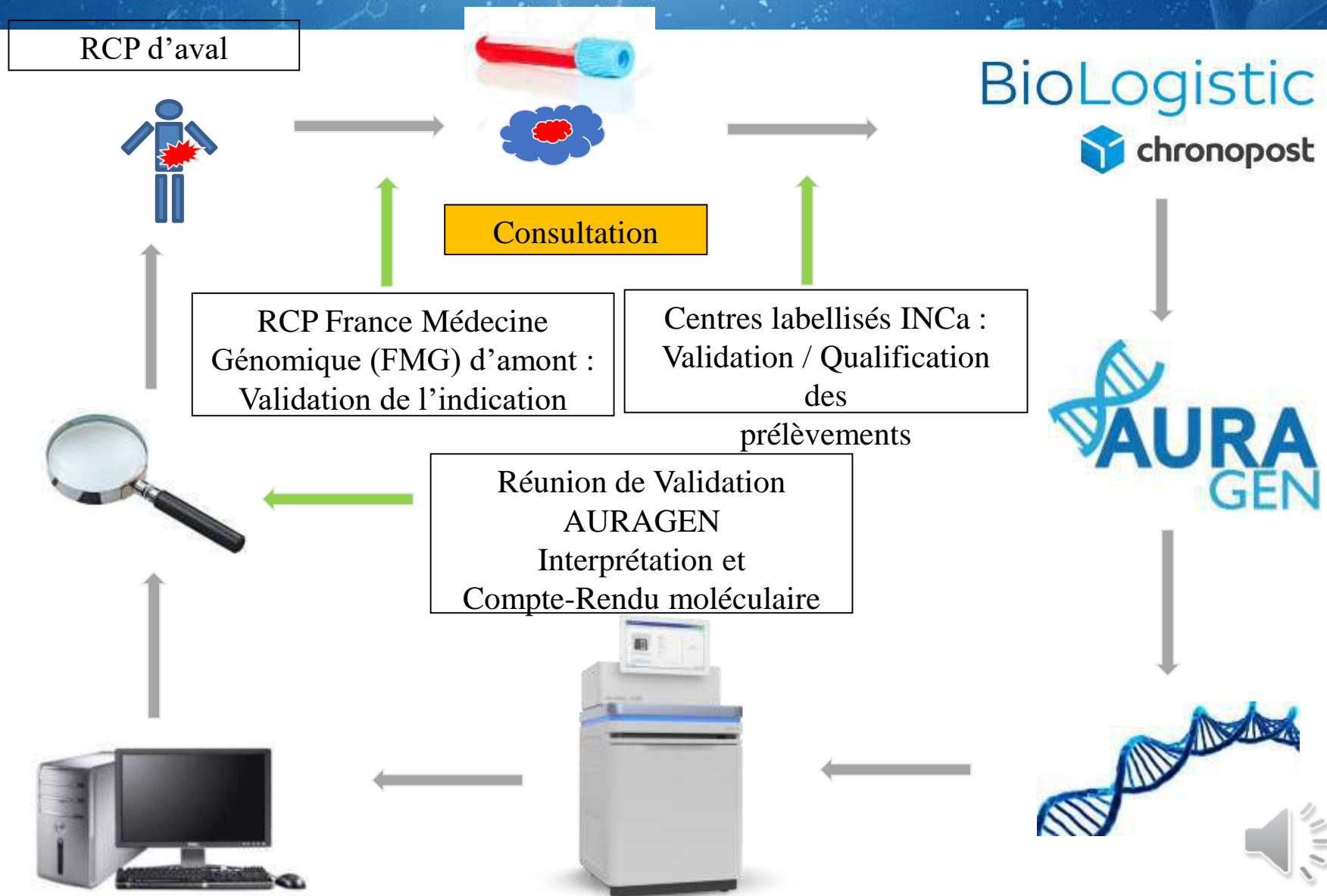


▶ Deux indications en cours de discussion :

- ▶ Cancer solide de l'adulte < 40 ans, réfractaire au traitement
- ▶ Leucémie aigue de l'adulte en rechute, éligible à un traitement curatif



AURAGEN : Parcours de soin



Mutations Secondaires non sollicitées

- ▶ Séquençage d'Exome Entier

 - ▶ 2 % du génome

 - ▶ 85 % en pathologie humaine héréditaire

- ▶ Séquençage de Génome Entier



➔ Risque d'identifier une mutation pathogène secondaire non sollicitée
à l'état constitutionnel

- ▶ Actionnable : Prise en charge médicale

- ▶ Non actionnable : Absence de prise en charge médicale



Recommendations for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing, 2016 update (ACMG SF v2.0): a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics

Sarah S. Kalia ScM, Kathy Adelman, Sherri J. Bale PhD, Wendy K. Chung MD, PhD, Christine Eng MD, James P. Evans MD, PhD, Gail E. Herman MD, PhD, Sophia B. Hufnagel MD, Teri E. Klein PhD, Bruce R. Korf MD, PhD, Kent D. McKelvey MD, Kelly E. Ormond MS, C. Sue Richards PhD, Christopher N. Vlangos PhD, Michael Watson PhD, Christa L. Martin PhD  & David T. Miller MD, PhD ; on behalf of the ACMG Secondary Findings Maintenance Working Group



Phenotype	MIM disorder	PMID Gene Reviews entry	Typical age of onset	Gene	MIM gene	Inheritance ^a	Variants to report ^b
Hereditary breast and ovarian cancer	604370 612555	20301425	Adult	<i>BRCA1</i> <i>BRCA2</i>	113705 600185	AD	KP and EP
Li-Fraumeni syndrome	151623	20301488	Child/adult	<i>TP53</i>	191170	AD	KP and EP
Peutz-Jeghers syndrome	175200	20301443	Child/adult	<i>STK11</i>	602216	AD	KP and EP
Lynch syndrome	120435	20301390	Adult	<i>MLH1</i> <i>MSH2</i> <i>MSH6</i> <i>PMS2</i>	120436 609309 600678 600259	AD	KP and EP
Familial adenomatous polyposis	175100	20301519	Child/adult	<i>APC</i>	611731	AD	KP and EP
<i>MYH</i> -associated polyposis; adenomas, multiple colorectal, <i>FAP</i> type 2; colorectal adenomatous polyposis, autosomal recessive, with pilomatricomas	608456 132600	23035301	Adult	<i>MUTYH</i>	604933	AR ^c	KP and EP
Juvenile polyposis	174900	20301642	Child/adult	<i>BMPR1A</i> <i>SMAD4</i>	601299 600993	AD	KP and EP
Von Hippel–Lindau syndrome	193300	20301636	Child/adult	<i>VHL</i>	608537	AD	KP and EP
Multiple endocrine neoplasia type 1	131100	20301710	Child/adult	<i>MEN1</i>	613733	AD	KP and EP
Multiple endocrine neoplasia type 2	171400 162300	20301434	Child/adult	<i>RET</i>	164761	AD	KP
Familial medullary thyroid cancer ^d	1552401	20301434	Child/adult	<i>RET</i>	164761	AD	KP
<i>PTEN</i> hamartoma tumor syndrome	153480	20301661	Child/adult	<i>PTEN</i>	601728	AD	KP and EP
Retinoblastoma	180200	20301625	Child	<i>RB1</i>	614041	AD	KP and EP
Hereditary paraganglioma-pheochromocytoma syndrome	168000 (PGL1) 601650 (PGL2) 605373 (PGL3) 115310 (PGL4)	20301715	Child/adult	<i>SDHD</i> <i>SDHAF2</i> <i>SDHC</i> <i>SDHB</i>	602690 613019 602413 185470	AD	KP and EP KP KP and EP



Ehlers-Danlos syndrome, vascular type	130050	20301667	Child/adult	<i>COL3A1</i>	120180	AD	KP and EP	
Marfan syndrome, Loeys-Dietz syndromes, and familial thoracic aortic aneurysms and dissections	154700	20301510	Child/adult	<i>FBN1</i>	134797	AD	KP and EP	
	609192	20301312		<i>TGFBR1</i>	190181			
	608967	20301299		<i>TGFBR2</i>	190182			
	610168			<i>SMAD3</i>	603109			
	610380			<i>ACTA2</i>	102620			
	613795			<i>MYH11</i>	160745			
Hypertrophic cardiomyopathy, dilated cardiomyopathy	115197	20301725	Child/adult	<i>MYBPC3</i>	600958	AD	KP and EP KP KP and EP KP	
	192600			<i>MYH7</i>	160760			
	601494			<i>TNNT2</i>	191045			
	613690			<i>TNNI3</i>	191044			
	115196			<i>TPM1</i>	191010			
	608751			<i>MYL3</i>	160790			
	612098			<i>ACTC1</i>	102540			
	600858			<i>PRKAG2</i>	602743			
	301500			<i>GLA</i>	300644			XL
	608758			<i>MYL2</i>	160781			AD
	115200			<i>LMNA</i>	150330			
Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia	604772			<i>RYR2</i>	180902	AD	KP	
Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy	609040	20301310	Child/adult	<i>PKP2</i>	602861	AD	KP and EP KP KP and EP	
	604400			<i>DSP</i>	125647			
	610476			<i>DSC2</i>	125645			
	607450			<i>TMEM43</i>	612048			
	610193			<i>DSG2</i>	125671			
Romano-Ward long-QT syndrome types 1, 2, and 3, Brugada syndrome	192500	20301308	Child/adult	<i>KCNQ1</i>	607542	AD	KP and EP	
	613688			<i>KCNH2</i>	152427			
	603830			<i>SCN5A</i>	600163			
	601144							
Familial hypercholesterolemia	143890	No GeneReviews	Child/adult	<i>LDLR</i>	606945	SD	KP and EP KP	
	603776			<i>APOB</i>	107730			SD



Mutations Secondaires non sollicitées

- ▶ Analyses par séquençage à très haut débit
 - ▶ Risque d'identification d'une mutation à l'état constitutionnelle
- ▶ Analyse uniquement des gènes actionnables
 - ▶ Prédisposition héréditaire au cancer au cancer

Nécessité d'une information préalable et d'un consentement du malade



Aspects éthiques et réglementaires

- ▶ Prescription
- ▶ Information préalable du malade
- ▶ Recueil du consentement
- ▶ Rendu de résultat



Aspects éthiques et réglementaires

▶ Prescription

▶ Information préalable du malade

▶ Recueil du consentement

▶ Rendu de résultat



Prescription d'une analyse génétique d'un individu

- ▶ Médicale et / ou Scientifique

- ▶ Prescripteur
 - ▶ Médecin Généticien

 - ▶ Médecin non généticien connaissant la situation clinique (maladie, prise en charge, thérapeutique) et ses conséquences, en relation avec une équipe d'oncogénétique

- ▶ Inscription sur la plateforme Hybrid Génétique (<https://hygen.auragen.fr/>,
[Tutorat : http://hygentuto.auragen.fr/](http://hygentuto.auragen.fr/))

- ▶ Au préalable
 - ▶ Information du malade

 - ▶ Recueil du consentement du malade



Obligations légales :
Arrêté du 27 mai 2013
Article 16-10 du code civil



Aspects éthiques et réglementaires

▶ Prescription

▶ Information préalable du malade

▶ Recueil du consentement

▶ Rendu de résultat



Information préalable

Claire, loyale, appropriée et adaptée à la compréhension du malade, en consultation individuelle (*Arrêté du 27 mai 2013, Article L. 1111-2 et L. 1131-1-2 L. 6211-2 du code de la santé*)

- ▶ Caractéristiques de la maladie recherchée
- ▶ Moyens de détection et leurs limites
- ▶ Risque d'identification d'une mutation secondaire à l'état constitutionnel
- ▶ Possibilités de prise en charge médicale
- ▶ Conséquences familiales
- ▶ Les modalités de rendu de résultats et le délai d'analyse
- ▶ Conservation des prélèvements et des données de séquençage
- ▶ Liberté d'accepter ou non l'examen et d'en connaître ou non les résultats



Information préalable

Claire, loyale, appropriée et adaptée à la compréhension du malade, en consultation individuelle (*Arrêté du 27 mai 2013, Article L. 1111-2 et L. 1131-1-2 L. 6211-2 du code de la santé*)

- ▶ Caractéristiques de la maladie recherchée
- ▶ Moyens de détection et leurs limites
- ▶ Risque d'identification d'une mutation secondaire à l'état constitutionnel
- ▶ Possibilités de prise en charge médicale
- ▶ Conséquences familiales
- ▶ Les modalités de rendu de résultats et le délai d'analyse
- ▶ Conservation des prélèvements et des données de séquençage
- ▶ Liberté d'accepter ou non l'examen et d'en connaître ou non les résultats



Information préalable

Le cancer est une maladie génétique et multifactorielle

▶ Cancer sporadique

- ▶ 75 % des cancers
- ▶ Mutation acquise par la tumeur
- ▶ Pas de risque de transmission

▶ Cancer génétiquement prédisposé

- ▶ 5 à 10 % des cas
- ▶ Mutation constitutionnelle
- ▶ Haut risque de cancer
- ▶ Transmissible à la descendance
- ▶ Pénétrance et expressivité variable



Information préalable

Claire, loyale, appropriée et adaptée à la compréhension du malade, en consultation individuelle (*Arrêté du 27 mai 2013, Article L. 1111-2 et L. 1131-1-2 L. 6211-2 du code de la santé*)

- ▶ Caractéristiques de la maladie recherchée
- ▶ Moyens de détection et leurs limites
- ▶ Risque d'identification d'une mutation secondaire à l'état constitutionnel
- ▶ Possibilités de prise en charge médicale
- ▶ Conséquences familiales
- ▶ Les modalités de rendu de résultats et le délai d'analyse
- ▶ Conservation des prélèvements et des données de séquençage
- ▶ Liberté d'accepter ou non l'examen et d'en connaître ou non les résultats



Information préalable

▶ Séquençage d'exome entier ou de génome entier

▶ Analyse des caractéristiques génétiques somatiques tumorales :

- Recherche de mutations acquises par la tumeur et actionnables

▶ Analyse des caractéristiques génétiques du patient :

- Systématique
- Distinction variants acquis / variants constitutionnels
- Recherche de variant pathogènes actionnables à l'état constitutionnel

▶ Limites :

- ▶ Techniques : l'ensemble des mécanismes moléculaires d'oncogenèse ne peuvent être détectés
- ▶ Scientifiques : l'ensemble des gènes actionnables ne sont pas connus



Information préalable

Claire, loyale, appropriée et adaptée à la compréhension du malade, en consultation individuelle (*Arrêté du 27 mai 2013, Article L. 1111-2 et L. 1131-1-2 L. 6211-2 du code de la santé*)

- ▶ Caractéristiques de la maladie recherchée
- ▶ Moyens de détection et leurs limites
- ▶ Risque d'identification d'une mutation secondaire à l'état constitutionnel
- ▶ Possibilités de prise en charge médicale
- ▶ Conséquences familiales
- ▶ Les modalités de rendu de résultats et le délai d'analyse
- ▶ Conservation des prélèvements et des données de séquençage
- ▶ Liberté d'accepter ou non l'examen et d'en connaître ou non les résultats



Information préalable

- ▶ Risque d'identification d'une mutation secondaire non sollicitée à l'état constitutionnel
 - ▶ Uniquement dans des gènes actionnables
 - ▶ Uniquement dans des gènes en lien avec sa maladie

Prédisposition héréditaire au cancer



- ▶ Absence d'analyse des gènes non impliqués dans les maladies héréditaires sans risque de cancer associé



Claire, loyale, appropriée et adaptée à la compréhension du malade, en consultation individuelle (*Arrêté du 27 mai 2013, Article L. 1111-2 et L. 1131-1-2 L. 6211-2 du code de la santé*)

- ▶ Caractéristiques de la maladie recherchée
- ▶ Moyens de détection et leurs limites
- ▶ Risque d'identification d'une mutation secondaire à l'état constitutionnel
- ▶ Possibilités de prise en charge médicale
- ▶ Conséquences familiales
- ▶ Les modalités de rendu de résultats et le délai d'analyse
- ▶ Conservation des prélèvements et des données de séquençage
- ▶ Liberté d'accepter ou non l'examen et d'en connaître ou non les résultats



▶ Analyse des caractéristiques génétiques tumorales

- ▶ Cible identifiée et Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) : proposition d'un traitement adapté
- ▶ Cible identifiée sans AMM : orientation du malade dans un essai clinique (si existant)
- ▶ Cible non identifiée : pas d'indication à une thérapie ciblée

▶ Analyse des caractéristiques génétiques du patient

- ▶ Haut risque de cancer
- ▶ Mesures de dépistage (Analyses biologiques, Imagerie)
- ▶ Mesures de prévention (Mesures hygiéno-diététiques, chirurgie prophylactique)



Information préalable

Claire, loyale, appropriée et adaptée à la compréhension du malade, en consultation individuelle (*Arrêté du 27 mai 2013, Article L. 1111-2 et L. 1131-1-2 L. 6211-2 du code de la santé*)

- ▶ Caractéristiques de la maladie recherchée
- ▶ Moyens de détection et leurs limites
- ▶ Risque d'identification d'une mutation secondaire à l'état constitutionnel
- ▶ Possibilités de prise en charge médicale
- ▶ Conséquences familiales
- ▶ Les modalités de rendu de résultats et le délai d'analyse
- ▶ Conservation des prélèvements et des données de séquençage
- ▶ Liberté d'accepter ou non l'examen et d'en connaître ou non les résultats



Information préalable

▶ Conséquences familiales

▶ Modes de transmission :

▶ Autosomique dominant

▶ Autosomique récessif

▶ Risque de transmission à la descendance

▶ Risque d'avoir hérité de la mutation

▶ Risque que la fratrie ait hérité de la mutation

Enquête Génétique

▶ **Obligation légale d'informer la parentèle** (*Décret n° 2013-527 du 20 juin 2013, Art. L1131-1 du Code de la Santé Publique*) :

- Directement
- Par le médecin (généticien, par courrier)



Information préalable

Claire, loyale, appropriée et adaptée à la compréhension du malade, en consultation individuelle (*Arrêté du 27 mai 2013, Article L. 1111-2 et L. 1131-1-2 L. 6211-2 du code de la santé*)

- ▶ Caractéristiques de la maladie recherchée
- ▶ Moyens de détection et leurs limites
- ▶ Risque d'identification d'une mutation secondaire à l'état constitutionnel
- ▶ Possibilités de prise en charge médicale
- ▶ Conséquences familiales
- ▶ Les modalités de rendu de résultats et le délai d'analyse
- ▶ Conservation des prélèvements et des données de séquençage
- ▶ Liberté d'accepter ou non l'examen et d'en connaître ou non les résultats



- ▶ Les modalités de rendu de résultats
 - ▶ Présence d'une mutation à l'état constitutionnel
 - Rendu par le généticien
 - ▶ Absence de mutation à l'état constitutionnel
 - Rendu par le médecin prescripteur
 - ▶ En consultation individuelle
- ▶ Le délai d'analyse



Information préalable

Claire, loyale, appropriée et adaptée à la compréhension du malade, en consultation individuelle (*Arrêté du 27 mai 2013, Article L. 1111-2 et L. 1131-1-2 L. 6211-2 du code de la santé*)

- ▶ Caractéristiques de la maladie recherchée
- ▶ Moyens de détection et leurs limites
- ▶ Risque d'identification d'une mutation secondaire à l'état constitutionnel
- ▶ Possibilités de prise en charge médicale
- ▶ Conséquences familiales
- ▶ Les modalités de rendu de résultats et le délai d'analyse
- ▶ Conservation des prélèvements et des données de séquençage
- ▶ Liberté d'accepter ou non l'examen et d'en connaître ou non les résultats



Information préalable

▶ Diagnostique

- ▶ Poursuite des analyses à partir des prélèvements biologiques et des données de séquençage en fonction de l'évolution des connaissances (*Article L.6211-7 et suivants du Code de la Santé Publique*)

▶ Recherche

- ▶ Utilisation des prélèvements biologiques
- ▶ Utilisation des données de séquençage

▶ Dans le cadre de la recherche uniquement (*Article L.1131-1-1 du Code de la Santé Publique, Article 63 loi n°78-17 du 6 janvier 1978 modifiée*)

- ▶ Information sur la nature de la recherche envisagée
- ▶ Possibilité d'opposition



Information préalable

Claire, loyale, appropriée et adaptée à la compréhension du malade, en consultation individuelle (*Arrêté du 27 mai 2013, Article L. 1111-2 et L. 1131-1-2 L. 6211-2 du code de la santé*)

- ▶ Caractéristiques de la maladie recherchée
- ▶ Moyens de détection et leurs limites
- ▶ Risque d'identification d'une mutation secondaire à l'état constitutionnel
- ▶ Possibilités de prise en charge médicale
- ▶ Conséquences familiales
- ▶ Les modalités de rendu de résultats et le délai d'analyse
- ▶ Conservation des prélèvements et des données de séquençage
- ▶ Liberté d'accepter ou non l'examen et d'en connaître ou non les résultats



Information préalable

Claire, loyale, appropriée et adaptée à la compréhension du malade, en consultation individuelle (*Arrêté du 27 mai 2013, Article L. 1111-2 et L. 1131-1-2 L. 6211-2 du code de la santé*)

- ▶ Caractéristiques de la maladie recherchée
- ▶ Moyens de détection et leurs limites
- ▶ Risque d'identification d'une mutation secondaire à l'état constitutionnel
- ▶ Possibilités de prise en charge médicale
- ▶ Conséquences familiales
- ▶ Les modalités de rendu de résultats et le délai d'analyse
- ▶ Conservation des prélèvements et des données de séquençage
- ▶ Liberté d'accepter ou non l'examen et d'en connaître ou non les résultats

→ Attestation de consultation / Livret d'information



Aspects éthiques et réglementaires

- ▶ Prescription
- ▶ Information préalable du malade
- ▶ Recueil du consentement
- ▶ Rendu de résultat



- ▶ Obligatoire

- ▶ Révocable à tout moment

- ▶ Information préalable dispensée (Attestation de consultation : *Article R. 1131-5 du code de la santé publique*) et Livret d'information

- ▶ Indication et Nature de l'examen

- ▶ Consentement
 - ▶ à l'analyse des caractéristiques génétiques (*Article 16-10 du Code Civil*)

 - ▶ à la communication des résultats de l'analyse constitutionnelle

 - ▶ à informer la parentèle
 - Directement

 - Par le médecin généticien



Consentement

- Consentement
 - À la conservation des prélèvements et des données dans un cadre diagnostique
 - À la conservation des prélèvements et des données dans un cadre de recherche
 - A Informer le Centre d'Etude et de Conservation des Œufs et du Sperme Humains (CECOS) en cas de don de gamète (*Article L. 1131-1-2 du Code de la Santé Publique*)



Aspects éthiques et réglementaires

- ▶ Prescription
- ▶ Information préalable du malade
- ▶ Recueil du consentement

▶ Rendu de résultat



- ▶ Réunion de Validation AURAGEN

- ▶ En présence d'une mutation à l'état constitutionnel

- ▶ Rendu par le généticien

- ▶ En l'absence d'une mutation à l'état constitutionnel

- ▶ Rendu par le médecin prescripteur

- ▶ N'écarte pas un risque héréditaire au cancer

- ▶ Orientation du malade en oncogénétique pour adaptation prise en charge familiale si cancer précoce et / ou antécédents familiaux

- ▶ Les données brutes ne seront pas rendues aux malades

- ▶ RCP FMG d'aval : recommandations complémentaires



Conclusion

▶ Le séquençage à très haut débit

- ▶ Révolution technologique

- ▶ Révolution médicale

➔ Médecine génomique en oncologie

▶ Analyses des caractéristiques de la tumeur et du malade

▶ Risque d'identifier une mutation secondaire à l'état constitutionnel

- ▶ Actionnable

- ▶ Conséquences individuelles et familiales

➔ Nécessité d'information préalable et de recueil du consentement du patient



