

Février 2021

Gestion des données constitutionnelles pour les pré-indications de cancérologie

Alors que le séquençage du génome tumoral est effectué à visée thérapeutique, il peut aussi révéler la présence de variants constitutionnels dans des gènes de prédisposition aux cancers, permettant de proposer des mesures de suivi et de prévention adaptées à la personne malade et à sa famille. Des circuits spécifiques doivent ainsi être mis en place pour délivrer aux patients une information de qualité et les accompagner en cas de découverte d'une prédisposition héréditaire au cancer.

I- Prérequis

Le clinicien doit être en lien avec une équipe d'oncogénétique qu'il devra être en mesure de déclarer avant de commencer à prescrire des examens pangénomiques dans le cadre du PFMG2025. Il doit également être formé à l'oncogénétique afin d'être en mesure de délivrer à la personne malade une information de qualité sur les répercussions potentielles de l'examen effectué, pour elle et les membres de sa famille.

Les cliniciens doivent disposer d'outils pour délivrer une information de qualité aux personnes malades. Une notice d'information a été rédigée dans le cadre du PFMG2025. Des documents plus synthétiques et d'autres supports, comme les vidéos, sont également nécessaires. Il faut également être en mesure de délivrer une information adaptée à différents types de publics, comme les enfants par exemple.

Les RCP-PFMG2025 d'amont doivent disposer d'une équipe d'oncogénétique référente.

II- Les circuits

1. Le clinicien informe la personne malade qu'il envisage la réalisation d'un examen pangénomique, lui remet des documents d'information rédigés dans le cadre du PFMG2025 et présente le dossier du patient en RCP-PFMG2025 d'amont ;
2. La RCP-PFMG2025 d'amont :
 - ✓ Valide la pertinence de la prescription ;
 - ✓ Évalue, avec l'aide de l'équipe d'oncogénétique travaillant en lien avec cette RCP si l'histoire familiale de la personne malade doit être étayée en vue d'évaluer le risque d'identifier chez elle une prédisposition héréditaire au cancer. La RCP peut s'appuyer pour cela sur un document simple complété par le clinicien, comprenant notamment les antécédents familiaux du patient. Dans un certain nombre de cas, la question d'une éventuelle prédisposition héréditaire au cancer aura déjà été adressée au cours du parcours de la personne malade et si nécessaire, celle-ci aura déjà été orientée vers le dispositif d'oncogénétique ;

3. La personne malade est revue en consultation afin de recevoir une information plus complète sur les répercussions personnelles et familiales potentielles de l'examen¹ et de signer le consentement. Cette information peut être amenée par le clinicien, préalablement formé en oncogénétique, ou avec l'aide d'un membre de l'équipe d'oncogénétique travaillant en lien avec la RCP-PFMG2025 concernée.

Le centre d'oncogénétique partenaire de la RCP-PFMG2025 peut être sollicité pour déterminer si la personne malade présente des critères individuels et/ou familiaux évocateurs d'une prédisposition héréditaire au cancer.

Le conseiller en génétique ou le médecin peut éventuellement intervenir dans le cadre d'une téléconsultation ;

4. L'examen pangénomique comporte le WGS tumoral, le WES tumoral, le RNA Seq et le WGS constitutionnel.

En application de l'article 16-10 du code civil, le patient consent à recevoir un résultat uniquement lié à l'indication de la prescription. En conséquence, seuls les gènes actionnables en lien avec le cancer sont concernés. Une liste de gènes de prédisposition aux tumeurs solides et une liste de gènes de prédisposition aux hémopathies ont été élaborées par SeqOIA et AURAGEN et validées par le Groupe Génétique et Cancer (GGC) et les sociétés savantes². Ces deux listes seront mises à jour régulièrement. Pour les variants identifiés dans la tumeur et ciblant ces gènes, une analyse bioinformatique sera effectuée pour déterminer leur éventuel caractère constitutionnel ;

5. Si les variants sont seulement retrouvés dans la tumeur :

- ✓ Après passage en RCP-PFMG2025 d'aval, le clinicien annonce le résultat de génétique tumorale à la personne malade et l'informe des possibilités thérapeutiques spécifiques ;

6. Si un variant tumoral est retrouvé en constitutionnel et se situe dans un gène de prédisposition au cancer actionnable :

- ✓ Deux comptes rendus sont établis par SeqOIA et AURAGEN : un pour la partie théranostique et un pour la partie constitutionnelle. Le compte-rendu de génétique tumorale évoque également la présence d'un variant dans un gène de prédisposition héréditaire au cancer. Le compte rendu faisant mention d'un résultat de génétique constitutionnelle doit être signé par un praticien agréé. Le compte-rendu de génétique constitutionnelle peut être rendu, si besoin, dans un second temps, afin de ne pas retarder le rendu du compte-rendu « théranostique » ;
- ✓ La RCP-PFMG2025 d'aval :
 - reçoit les deux comptes rendus et procède à une interprétation des résultats dans le contexte clinique de la personne malade, afin de proposer une solution thérapeutique,
 - discute des modalités de rendu des résultats ;
- ✓ Les deux comptes rendus sont envoyés au clinicien prescripteur. Le compte-rendu de génétique constitutionnelle est également envoyé à l'oncogénéticien ;
- ✓ Le clinicien :
 - rend les résultats de génétique tumorale à la personne malade et l'informe des possibilités thérapeutiques spécifiques,

¹ Décret n° 2013-527 du 20 juin 2013

² <https://pfm2025.aviesan.fr/professionnels/documentation/>

- informe la personne malade de l'identification d'un variant dans un gène de prédisposition héréditaire au cancer, nécessitant l'adressage à un circuit spécifique ;
- adresse la personne malade en consultation d'oncogénétique, en circuit rapide (1 à 2 semaines) ;
- ✓ La consultation d'oncogénétique :
 - rend le résultat de génétique constitutionnelle à la personne malade et lui délivre une première information ciblée,
 - effectue un second prélèvement indépendant ;
- ✓ Le laboratoire d'oncogénétique en charge de réaliser l'étude familiale effectue la confirmation de ce variant sur l'ADN extrait de ce nouveau prélèvement ou sur l'ADN transmis par SeqOIA ou AURAGEN ;
- ✓ La consultation d'oncogénétique rend ces résultats et met en place des mesures de prévention et de suivi pour la personne malade et ses apparentés.

De par le recours à des mesures d'identitovigilance par SeqOIA et AURAGEN, l'identification d'un variant à la fois dans l'ADN extrait de la tumeur et du sang périphérique peut être considérée comme un résultat effectué sur deux prélèvements indépendants. Au-delà de son caractère confirmatoire, la confirmation diagnostique par le laboratoire d'oncogénétique permet également, par une annonce en plusieurs temps, une prise de conscience progressive par la personne malade du résultat constitutionnel.

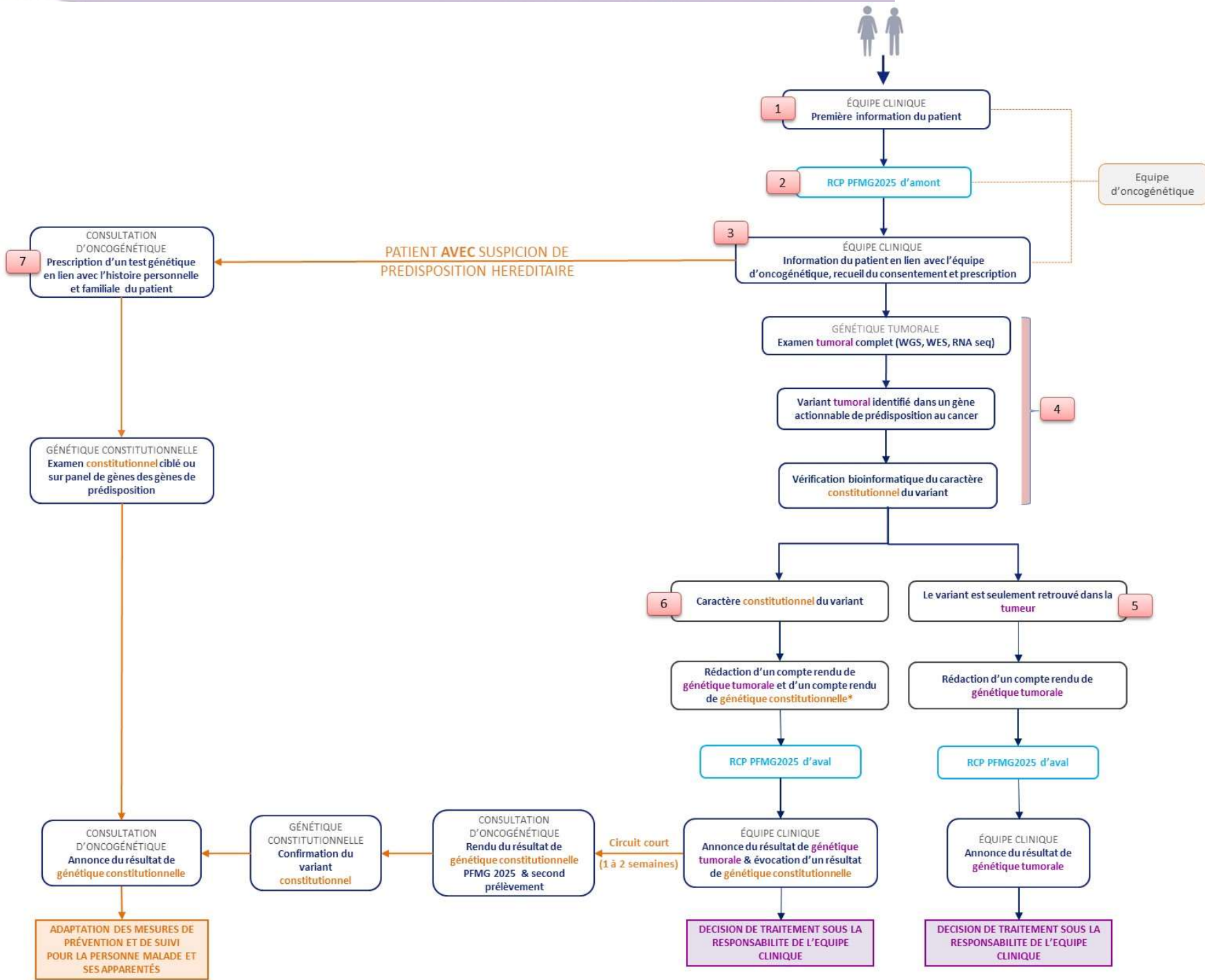
Si la personne malade présente des critères individuels et/ou familiaux évocateurs d'une prédisposition héréditaire au cancer, une double stratégie de recherche de variants d'intérêt théranostique et de recherche de variants dans des gènes de prédisposition au cancer est effectuée.

7. En parallèle du circuit décrit plus haut :

- ✓ Le clinicien oriente d'emblée la personne malade vers une consultation d'oncogénétique pour la prescription d'un test génétique en lien avec l'histoire personnelle et familiale du patient ;
- ✓ L'analyse des gènes de prédisposition est effectuée par un laboratoire d'oncogénétique par un test génétique ciblé ou par NGS à l'aide d'un panel de gènes. Cet examen doit être réalisé en circuit rapide pour respecter la même temporalité que les examens effectués dans le cadre du PFMG2025. Le prélèvement doit donc être signalé au laboratoire ;
- ✓ Les résultats de génétique constitutionnelle, y compris les données constitutionnelles identifiées dans le cadre du parcours PFMG2025 de génétique tumorale, sont remis à la personne malade au cours d'une consultation d'oncogénétique.

Une articulation doit être envisagée avec les deux pré-indications d'oncogénétique. Elle peut s'effectuer entre autres au travers des outils de e-prescription.

Orientation éventuelle vers les pré-indications d'oncogénétique « cas familiaux extrêmes » ou « phénotypes tumoraux extrêmes » avec panel négatif



* : signature du compte rendu de génétique constitutionnelle par un praticien agréé

Participants au groupe de travail :

Gaëlle Pierron (SeqOIA), Ludovic Lacroix (SeqOIA), Hélène Blons (SeqOIA), Camille Tlemsani (SeqOIA), Jennifer Wong (SeqOIA), Alice Fievet (SeqOIA), Michel Vidaud (SeqOIA), Damien Sanlaville (AURAGEN), Pierre Saintigny (AURAGEN), Pierre NAIBO (AURAGEN), Mathias Cavaille (AURAGEN), Yves-Jean Bignon (AURAGEN), Antoine De Pauw (GGC), Olivier Caron (GGC), Florence Coulet (GGC), Nicolas Sévenet (GGC), Dominique Vaur (GGC), Pascaline Berthet (GGC), Catherine Noguès (GGC), Chrystelle Colas (GGC), Pierre Laurent-Puig (AP-HP), Jean Soulier (AP-HP), Claude Preudhomme (CHU de Lille), Anne-Paule Gimenez-Roqueplo (AP-HP), Etienne Rouleau (Gustave Roussy), Christophe Le Tourneau (Institut Curie), Maud Kamal (Institut Curie), Pierre Sujobert (HCL), Franck Bourdeaut (Institut Curie), Léa Guerrini-Rousseau (Gustave Roussy)

Relecture : Groupe de travail Stratégie en diagnostics de l'Agence de la biomédecine

Coordination PFMG2025:

Diane Gozlan (Aviesan), Frédérique Nowak (Aviesan)

PFMG2025 : liste des pré-indications pour les cancers

1. *Cancers avancés en échec thérapeutique*
2. *Cancers de primitif inconnu*
3. *Cancers rares pris en charge dans les réseaux cliniques de l'INCa :*

- *Les sarcomes (sarcomes des tissus mous et des viscères et sarcomes osseux) – réseau NETSARC+*

Pour les sarcomes, la pré-indication est réservée aux patients non incluables dans MULTISARC.

- *Les cancers rares du système nerveux central, y compris les lymphomes oculaires et cérébraux – réseau RENOCLIP-LOC*
- *Les tumeurs malignes rares de l'ovaire et autres tumeurs malignes rares gynécologiques – réseau TMRO-TMRG*
- *Les cancers cutanés rares – réseau CARADERM*
- *Les tumeurs thymiques (thymomes et carcinomes thymiques) – réseau RYTHMIC*
- *Les tumeurs rares du péritoine – réseau RENAPE*
- *Les lymphomes cutanés – réseau GFELC*
- *Les lymphomes associés à la maladie cœliaque – réseau CELAC*
- *La maladie de von Hippel-Lindau et autres prédispositions héréditaires au cancer du rein – réseau PREDIR*
- *Les cancers viro-induits après transplantation – réseau K-VIROGREF*
- *Les cancers ORL rares – réseau REFCOR*
- *Les tumeurs trophoblastiques gestationnelles – réseau monocentrique TTG*
- *Les mélanomes de l'uvée – réseau monocentrique MELACHONAT*
- *Les cancers chez les sujets VIH+ - réseau monocentrique CANCEVIH*
- *Les cancers endocriniens* – réseaux TUTYREF, RENATEN, COMETE-CANCER*
- *Les mésothéliomes* –réseau MESOCLIN*

4. *Leucémies aiguës en rechute éligibles à un traitement curatif*
5. *Lymphomes B diffus à grandes cellules en rechute ou réfractaire*
6. *Lymphomes de diagnostic incertain*
7. *Cancers et leucémies pédiatriques en échec de traitement*
8. *Cancers et leucémies pédiatriques au diagnostic*

ONCOGENETIQUE

1. *Cancers avec antécédents familiaux particulièrement sévères*
2. *Cancers avec phénotypes tumoraux « extrêmes » et sans antécédents familiaux*

* : Réseaux en cours de labellisation par l'INCa