

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Laboratoire d'Ethique Médicale
et Médecine Légale
Directeur : Professeur Christian HERVÉ

MASTER 2 "RECHERCHE EN ETHIQUE"

ANNÉE UNIVERSITAIRE 2009-2010

TITRE DU MÉMOIRE

**Les tests pré symptomatiques aux mineurs dans le
syndrome de Li et Fraumeni**

Problématique d'une décision médicale en médecine prédictive

Présenté et soutenu par FRESNEAU Brice

Le 28 juin 2010

Directeur du mémoire Dr MOUTEL Grégoire

Co-directeur Dr BRUGIERES Laurence

« Enfin, mon désespoir, parmi ces longs obstacles,
M'a fait avoir recours à la voix des oracles ;
Écoutez si celui qui me fut hier rendu
Eut droit de rassurer mon esprit éperdu. »
Corneille, *Horace*

« La diversité n'est pas maladie. *L'anomal* ce n'est pas le pathologique.
Pathologique implique *pathos*, sentiment direct et concret de souffrance et d'impuissance,
sentiment de vie contrariée. »
Georges Canguilhem, *Le normal et le pathologique*

SOMMAIRE

PREAMBULE	5
INTRODUCTION	11
1. Données génétiques.....	12
1.1. <i>TP53</i> , « gardien du génome ».....	12
1.2. Effets des mutations du gène <i>TP53</i>	13
1.3. Autres facteurs influençant le processus de tumorigenèse en cas de mutation germinale <i>TP53</i> ...	14
2. Données Cliniques	16
2.1. Eléments de nosologie et d'épidémiologie.....	16
2.2. Prise en charge des patients porteurs de mutation germinale <i>TP53</i>	19
2.3. Spécificités pédiatriques.....	21
PROBLEMATIQUE.....	23
METHODOLOGIE.....	27
1. Objectifs de l'étude	27
2. Lieu et nature de l'étude.....	28
2.1. Lieu de recherche	28
2.2. Nature de l'étude	28
3. Population étudiée.....	29
4. Outils méthodologiques.....	30
5. Déroulement de l'étude	33
5.1. Enquête auprès des professionnels	34
5.2. Enquête auprès des patients et familles de patients	34
6. Analyse des résultats.....	35
7. Coordination de l'étude.....	35
RESULTATS.....	36
1. Description de la population	36
2. Evaluation des pratiques.....	37
2.1. Prise en charge médicale des enfants et adolescents asymptomatiques	38
a) Prise en charge des enfants asymptomatiques non testés	38
b) Demande de tests et prise en charge des enfants asymptomatiques mutés.....	38
2.2. Prise en charge psychologique des enfants et adolescents asymptomatiques.....	39
3. Le processus décisionnel.....	40
3.1. Eléments pris en compte dans le processus décisionnel conduisant à la prescription ou non d'un test pré symptomatique à un mineur	40
3.2. Age de réalisation possible du test	44
3.3. Le décideur.....	45
3.4. Législation et recommandations.....	45
3.5. Synthèse	48
4. Nature et modalités de l'information à délivrer aux familles atteintes du syndrome de Li et Fraumeni	50
4.1. Information à délivrer au couple parental.....	50
4.2. Information à délivrer au mineur asymptomatique dont le statut génétique est inconnu	52
5. Place de la recherche dans la prise en charge des mineurs asymptomatiques	53
DISCUSSION.....	55
5.1. Validité de l'étude.....	56
2. Prise en charge du mineur asymptomatique	57

2.1.	La gestion du risque	57
a)	Attitude fondée sur l' <i>Evidence-Based Medicine</i>	58
b)	Attitude fondée sur l'expérience clinique.....	60
c)	Attitude fondée sur l'application du principe de précaution.....	62
2.2.	Les acteurs de la surveillance médicale.....	65
2.3.	La prise en charge psychologique	66
3.	De la réalisation des tests pré symptomatiques aux mineurs : entre autonomie parentale et responsabilité médicale.....	68
3.1.	Protéger le meilleur intérêt de l'enfant	71
a)	Du cadre législatif à l'évaluation de la balance bénéfices/risques.....	71
b)	Du principe de non malfeasance à l'application d'un principe de précaution : la recommandation en question	73
3.2.	La demande parentale.....	76
a)	Evaluation de la demande parentale	77
b)	De la légitimité de la demande parentale.....	78
c)	De la légitimité de l'interdit.....	83
3.3.	La participation de l'enfant/adolescent à la décision.....	85
a)	Le recueil de l'assentiment du mineur : un élément nécessaire au processus décisionnel.....	85
b)	L'âge de l'enfant : une condition limitant la prescription du test ?	86
3.4.	Le médecin, un décideur responsable.....	88
a)	Un rôle central dans la décision.....	88
b)	La rationalité au service de la décision.....	89
c)	Décision et collégialité	90
3.5.	Conclusion.....	90
4.	Recherche et tests pré symptomatiques	92
5.	Quelques éléments de réflexion sur la prise en charge anténatale.....	93
CONCLUSION.....		96
Annexe 1		101
Article R1131-5 du Code de Santé Publique		102
Extraits des recommandations françaises de 2001.....		103
Annexe 2		104
Liste des 33 centres contactés pour participer à l'étude		105
Lettre d'information aux professionnels.....		106
Lettre de soutien de la Société Française de psycho-Oncologie		108
Questionnaire destiné aux professionnels		109
(Médecins consultant en oncogénétique, conseillers en génétique).....		109
Bibliographie.....		116

PREAMBULE

Depuis quelques années, l'essor de la génétique a permis le développement d'une médecine dite « prédictive » (89), c'est-à-dire capable, grâce à des informations contenues dans le génome d'un individu, alors que celui-ci ne présente aucun symptôme d'aucune maladie, de définir son risque de survenue d'une pathologie donnée.

Deux cas de figure ont été classiquement distingués, distinction reprise par le Comité Consultatif National d'Éthique (CCNE) dans son avis 46 sur « Génétique et médecine : de la prédiction à la prévention » (24) : d'une part, les « diagnostics pré symptomatiques qui [...] concernent des maladies génétiques dont le risque de survenue chez les sujets porteurs de la mutation est très élevé », et d'autre part les « diagnostics probabilistes de prédisposition à une maladie grave qui ont pour objectif d'évaluer chez un individu le risque de survenue de l'affection, en comparaison de ce risque dans la population générale ». Fondant la différence initiale faite par Ruffié entre prévision et prédiction, cette distinction entre diagnostic de certitude ou de quasi-certitude et diagnostic probabiliste ne doit cependant pas conduire à l'illusion d'une médecine qui dans le premier cas serait omnisciente. Selon Ricroch et Deukewer (87), deux limites doivent être considérées: la première concerne l'imprévisibilité phénotypique, autrement dit la connaissance de la présence d'une mutation génétique ne permet pas à elle seule de prévoir l'expression clinique de la maladie, qu'il s'agisse de l'âge de survenue, de son mode de survenue, de sa gravité clinique ou de ses complications, la seconde concerne le fondement statistique de la médecine de prédiction, le risque annoncé à un individu étant celui qu'il aurait s'il était « un cas dans la série de référence ».

Le modèle de la médecine prédictive est donc un modèle probabiliste prenant en compte le risque de survenue d'une maladie, comme les variations possibles de son expression phénotypique. La distinction faite entre prévision et prédiction résulte des différences de probabilités concernant le risque de survenue d'une maladie, et non de l'appréciation des risques concernant les différentes composantes de son histoire naturelle. L'incertitude existe ainsi pour toutes les pathologies concernées par la médecine prédictive, depuis les pathologies monogéniques à pénétrance complète comme la maladie de Huntington, jusqu'aux pathologies multifactorielles comme le diabète non insulino-dépendant.

En l'état actuel des connaissances, il n'est donc pas de médecine capable de tout prédire. Elle

ne peut le plus souvent qu'aider à informer sur des risques, des probabilités, concernant la survenue des maladies, leur expression, leur évolution. Le paradigme de la “médecine prédictive” n'est donc peut-être pas, contrairement à ce que laisserait penser de prime abord l'utilisation de cette expression, un paradigme déterministe. La genèse des maladies résulte de l'intrication de plusieurs facteurs, génétiques comme environnementaux, qui pour une grande part sont encore inconnus. Mais est-ce du fait de cette ignorance que la médecine ne peut pour l'instant tout prédire, ou existe-t-il une incertitude inhérente à cette complexité rendant la prédiction totale par essence impossible ?

En introduction de son *Essai philosophique sur les probabilités* (1814), Laplace expliquait le modèle déterministe en ces termes :

“Une intelligence qui, pour un instant donné, connaîtrait toutes les forces dont la nature est animée et la situation respective des êtres qui la composent, si d'ailleurs elle était assez vaste pour soumettre ces données à l'Analyse, embrasserait dans la même formule les mouvements des plus grands corps de l'univers et ceux du plus léger atome : rien ne serait incertain pour elle, et l'avenir, comme le passé, serait présent à ses yeux.”

Penser la médecine prédictive comme pouvant relever d'un paradigme déterministe reviendrait donc à considérer la pathologie comme régie par un ensemble de lois dont la connaissance exhaustive rendrait possible avec certitude la prédiction.

Par contre, considérer l'incertitude comme inhérente à toute tentative de médecine prédictive, traduisant son caractère essentiellement probabiliste, rendrait la prédiction par définition impossible. Il s'agirait alors d'intégrer pour un individu donné les différents paramètres susceptibles de moduler le risque de survenue comme l'expression d'une maladie de façon à proposer vis-à-vis de cette maladie les stratégies les plus adaptées de prévention, de contrôle et de surveillance.

La cancérologie a rapidement été investie par la médecine prédictive, car en identifiant les facteurs intervenant dans la genèse des cancers, elle cherchait à mettre en place des moyens de prévention adaptés et efficaces. Ainsi les relations entre facteurs environnementaux et cancer ont été largement étudiés, par exemple tabac et cancer du poumon (28) ou alcool et cancer des voies aérodigestives supérieures (29). Plus récemment, des prédispositions génétiques au cancer ont été identifiées, rendant compte de l'agrégation familiale de certains cancers. Par exemple, pour le cancer du colon, a été décrite la mutation du gène *APC*, responsable de la polypose adénomateuse familiale, caractérisée par l'apparition dès l'enfance d'adénomes colorectaux se multipliant avec l'âge et à haut risque dégénérescence dans les dix

à vingt ans qui suivent (47). Un des intérêts du diagnostic génétique est de mettre en place pour les apparentés porteurs de la mutation, mais asymptomatiques, un programme de dépistage des adénomes et cancers colorectaux dès l'enfance (vers 10-12 ans) par rectosigmoïdoscopie puis colonoscopie, complété par une chirurgie colorectale prophylactique une fois constatée l'apparition de multiples adénomes (adolescent ou adulte jeune); parallèlement, une surveillance par endoscopie gastroduodénale à partir de 25-30 ans à la recherche d'adénomes duodénaux, à risque de dégénérescence, est proposée (102). Cette stratégie préventive efficace se fonde sur l'existence d'un risque génétique de cancers colorectaux et duodénaux, attesté par la présence d'une mutation germinale du gène *APC*. L'identification de cette mutation chez un individu asymptomatique constitue ainsi une information prédictive, permettant grâce à une prise en charge adaptée de réduire le risque de cancers liés à la présence de cette mutation. D'autres mutations constitutionnelles exposant à un risque augmenté de cancer ont été identifiées comme les gènes *hMSH2*, *hMLH1* et *hMSH6* associés au syndrome de Lynch (ou HNPCC *héréditary nonpolyposis colorectal cancer*) prédisposant aux cancers colorectaux et de l'endomètre, le gène *RET* impliqué dans les cancers médullaires de la thyroïde dans le cadre des néoplasies endocriniennes multiples de type 2, les gènes *BRCA1* et *BRCA2* impliqués dans les cancers du sein et de l'ovaire familiaux, le gène *Rb* pour le rétinoblastome, le gène *CDH-1* dans le cancer gastrique héréditaire diffus... Elles rendent compte de 5 à 10% de l'ensemble des cancers (44).

L'identification de ces prédispositions génétiques ont permis de développer des stratégies de prise en charge préventive adaptées aux risques auxquels les individus porteurs de ces mutations sont exposés. Prévention et dépistage ont été repensés dans le contexte spécifique de la prédisposition génétique au cancer. Les consultations d'oncogénétique ont ainsi été développées pour permettre une prise en charge spécialisée de ces familles. Il s'agissait d'une part de faire le diagnostic de prédisposition génétique au cancer, puis de construire des tests dits pré symptomatiques, proposés aux apparentés, de façon à identifier, dans la famille, les personnes porteuses du gène de prédisposition, donc à haut risque de développer un cancer, pour leur proposer une surveillance adaptée.

Cependant ces prédispositions liées à un facteur génétique majeur dans la tumorigenèse ne rendent compte, comme nous l'avons vu, que de 5 à 10% de l'ensemble des cancers. D'autres études, en particulier des analyses génome entier (*Genome-Wide Association*), ont été réalisées visant à identifier de nouveaux facteurs génétiques de susceptibilité au cancer. 56 études ont ainsi été répertoriées dans le catalogue de la *National Human Genome Research Institute* retrouvant des polymorphismes nucléotidiques (SNP) statistiquement associés à un

risque de cancer ($p < 1.10^{-5}$) (51), mais pour chaque étude, des polymorphismes différents sont le plus souvent décrits, et le risque relatif de cancer (surtout sein, prostate, poumon et colon-rectum) est faible. De tels tests ne permettent donc pas de justifier la mise en place de stratégies de prévention ou de dépistage. Pourtant certains laboratoires privés les proposent directement aux particuliers *via* internet donc sans consultation spécialisée d'oncogénétique (à titre d'exemple, nous citerons *23andme*® et *deCODEme*®).

Ainsi, les facteurs génétiques de susceptibilité au cancer sont encore pour une grande part inconnue, et constituent la « matière noire » du risque génétique (43). L'essentiel du risque n'apparaît pas être le fait d'un seul ni même de quelques gènes mais de la combinaison de centaines voire de milliers de variants géniques, de sorte que seule l'intégration de tous ces paramètres, couplés aux facteurs environnementaux et au hasard, peut rendre compte d'un risque global de survenue du cancer, variable d'un individu à l'autre, et chez un individu donné au gré des fluctuations d'exposition à des facteurs de risque ou de protection.

Les prédispositions génétiques aux cancers, monogéniques et à forte pénétrance, représentent donc, à ce jour, les seules situations en cancérologie où un test peut être proposé aux apparentés asymptomatiques quand une mutation a été identifiée chez un sujet malade, dit cas-index. Les consultations d'oncogénétique sont réalisées à la demande de ces apparentés et permettent la précision de leurs risques en recherchant la mutation. Cependant, nous supposons ici que l'individu puisse demander librement des informations complémentaires sur ses propres risques, puis, s'il le souhaite, la réalisation du test. Or dans certains cas, cette autonomie du sujet ne peut s'exercer, ou du moins semble-t-elle compromise. La demande est alors formulée ou défendue par un tiers. L'enfant est dans cette situation lorsqu'il est concerné par une démarche de conseil génétique. En effet, ce sont les parents qui vont prendre la décision de consulter en oncogénétique et formuler la demande que le test soit réalisé à leur enfant asymptomatique, mais potentiellement porteur de la mutation familiale. Dès lors se pose la question de la légitimité des parents à accéder à la connaissance du statut génétique de leur enfant quant à la prédisposition familiale. Car si le critère d'autonomie fondant la décision chez l'adulte ne peut être transposé tel quel à l'enfant, d'autres critères, spécifiques, doivent nécessairement être pris en compte dans le processus décisionnel conduisant à réaliser ou non un test pré symptomatique à un enfant, ne pouvant être considéré *a priori* comme un sujet libre et autonome, capable de prendre ce type de décision par et pour soi-même en connaissance de ses enjeux et conséquences.

En évaluant les conséquences prévisibles du test sur la santé de l'enfant par l'impact connu des

stratégies disponibles de prévention, de dépistage, de thérapeutique précoce, un consensus a pu être obtenu pour certaines situations médicales. Ainsi, dans les situations où des mesures préventives ou thérapeutiques peuvent être réalisées pendant l'enfance, comme dans la polypose adénomateuse familiale ou les néoplasies endocriniennes multiples de type 2 par mutation de l'oncogène *RET*, le test a été recommandé de façon à débiter la prise en charge adaptée dès que possible, le test déterminant alors une conduite à tenir visant à contrôler ou limiter les risques liés à la prédisposition génétique. Inversement, dans le cas des maladies à révélation tardive (âge adulte) et ne pouvant bénéficier d'aucune mesure préventive ou thérapeutique efficace pendant l'enfance, comme dans la prédisposition familiale aux cancers du sein et de l'ovaire par mutation des gènes *BRCA1* et *BRCA2*, il a semblé légitime de recommander le report du test à un âge où le sujet pourra exercer son autonomie de façon à décider par lui-même s'il souhaite réaliser ou non le test (88).

Il est par contre des situations où l'enfant est exposé à un risque de développer une pathologie et où il n'existe aucune mesure préventive ou thérapeutique efficace validée justifiant la réalisation précoce du test. Le cas du syndrome de Li et Fraumeni, prédisposition génétique rare aux cancers par mutation du gène suppresseur de tumeurs *TP53*, en est un exemple. Contrairement à des prédispositions comme celles liées aux mutations des gènes *BRCA1* et *BRCA2*, il existe en cas de mutation du gène *TP53* un risque de cancer pendant l'enfance. Mais les données scientifiques existantes ne rapportent pas de bénéfice à une prise en charge spécifique en termes de prévention et de surveillance en cas de mutation retrouvée avant l'âge adulte ; néanmoins, du fait de la rareté de ce syndrome, ces données sont relativement pauvres et il n'est par conséquent pas exclu que l'amélioration des connaissances sur cette pathologie et la genèse des cancers auxquels elle prédispose remettent en question cet état de fait. D'un point de vue médical, il n'y a donc pas d'argument fort en faveur du test à un âge pédiatrique, ce qui a conduit à l'élaboration de recommandations françaises en 2001 indiquant que « le diagnostic pré symptomatique doit être impérativement restreint à l'adulte et ne doit pas être proposé aux enfants à risque » (41). Et pourtant, certains parents peuvent être demandeurs de la réalisation du test pour leur enfant. Quelle réponse leur apportée ? L'argument médical établi sur la base de données publiées et de recommandations est-elle suffisante pour ne pas accéder à la demande parentale ? Le risque encouru par l'enfant avant l'âge adulte ne remet-il pas en question la primauté de ce critère ? Ne doit-il pas être pris en compte d'autres arguments venant étayer la position médicale « officielle » ou au contraire venant appuyer la demande parentale ? Quelle place accordée dans cette décision à l'enfant ?

Si la discussion autour de la demande parentale de test génétique pré symptomatique pour un

enfant ou un adolescent issu d'une famille atteinte du syndrome de Li et Fraumeni est conflictuelle entre les familles et les médecins, cause de malaise et de difficultés, alors il semble nécessaire de reconsidérer les problèmes posés par la demande parentale du test et de tenter d'analyser le processus décisionnel pouvant conduire à réaliser ou non ce type de test à un enfant ou un adolescent. Le travail de recherche ici exposé ne cherche pas à déterminer s'il faut ou non réaliser ce type de test, mais plutôt à tenter de définir comment la décision et son argumentaire peut être construits dans une démarche éthique, où l'on ne se contenterait pas d'appliquer *a priori* des recommandations sans en discuter les fondements.

INTRODUCTION

Le syndrome de Li et Fraumeni a été décrit pour la première fois en 1969 (68). Les auteurs décrivaient alors 4 familles avec, dans chacune, deux enfants atteints de sarcomes des tissus mous (un couple de cousins et trois couples de frères et sœurs); à chaque fois, un de leurs deux parents était atteint de cancer, et plusieurs autres cas de cancer survenant à un âge jeune étaient retrouvés du côté du parent atteint. L'hypothèse d'un nouveau syndrome de prédisposition génétique au cancer de transmission autosomique dominante responsable de pathologies malignes pédiatriques était alors formulée. En 1988 (69), ces auteurs précisèrent la description du syndrome de Li et Fraumeni en publiant l'histoire oncologique de 24 familles atteintes de ce syndrome, défini alors par (1) la survenue d'un sarcome chez un individu de moins de 45 ans, (2) avec un parent du premier degré atteint de cancer avant l'âge de 45 ans et (3) un parent du premier ou deuxième degré dans la même branche familiale atteint d'un cancer avant l'âge de 45 ans ou d'un sarcome à tout âge. Dans ces 24 familles, 151 personnes étaient atteintes de cancer, dont 44 âgées de moins de 15 ans au diagnostic. En couplant les données issues de l'étude de ces 24 familles à celles de 21 autres familles déjà publiées dans la littérature (9), il apparut que les cancers les plus fréquemment observés dans ces familles étaient (1) les cancers du sein, (2) les sarcomes des tissus mous et les ostéosarcomes, (3) les tumeurs cérébrales, (4) les leucémies et (5) les corticosurrénales. La possibilité de survenue de plusieurs cancers différents chez un même individu était également notée.

En 1990, utilisant la technique du gène candidat, deux équipes rapportèrent dans six familles atteintes du syndrome de Li et Fraumeni l'existence de mutations germinales du gène suppresseur de tumeurs *TP53*, au sein de la région IV, normalement très conservée (71;94).

Depuis, les études génétiques à la recherche de mutations germinales *TP53* dans les familles atteintes du syndrome de Li et Fraumeni tel que défini dans la description princeps puis de manière plus large dans des familles où étaient retrouvées des agrégations de cancers ont permis d'identifier un nombre croissant de familles porteuses de mutations germinales *TP53*, exposant à un risque accru de développer un cancer. La base de données internationale IARC *TP53* (2) dénombrait ainsi, en novembre 2009, 535 mutations germinales du gène *TP53* dans 532 familles. L'analyse des données issues de ces familles, et en particulier la description des

cas de cancer, leur précision par sexe et par classe d'âge, leur corrélation aux mutations génétiques, la description des mutations avec leurs localisations, leurs types et leurs fréquences relatives, les modifications génétiques et épigénétiques associées et leurs conséquences, ont permis d'améliorer l'état des connaissances sur ce syndrome rare de prédisposition génétique au cancer; néanmoins, de nombreuses questions sont encore non résolues sur la physiopathologie même de ce syndrome, d'autant que la prévalence des mutations germinales *TP53* est très variable selon les critères cliniques utilisés pour définir le syndrome de Li et Fraumeni.

Avant d'aborder les questions éthiques posées par la prise en charge des enfants et adolescents asymptomatiques mais potentiellement porteurs de la mutation familiale donc potentiellement à risque de cancer, nous nous intéresserons aux fondamentaux génétiques et cliniques, prolégomènes essentielles à l'appréhension des questions éthiques.

1. Données génétiques

1.1. *TP53*, « gardien du génome »

Le gène *TP53* est situé sur le chromosome 17 (17p13) et comporte 11 exons, dont le premier est non codant. Exprimé physiologiquement dans toute cellule de l'organisme, ce gène suppresseur de tumeur a été appelé en 1992 le « gardien du génome » (63).

Il code pour la protéine p53, d'un poids moléculaire de 43.7kDa. Elle se constitue notamment d'un domaine central de liaison à l'ADN lui permettant d'activer, grâce à un domaine protéique de transactivation, des gènes cibles qui sont impliqués dans l'apoptose et le contrôle du cycle cellulaire. En tant que facteur de transcription de ces gènes, p53 peut bloquer le cycle cellulaire en G1, mais aussi induire l'apoptose. Parallèlement, p53 peut interagir dans le cytosol avec des protéines régulatrices de l'apoptose notamment celles appartenant à la famille Bcl-2.

A l'état de base, il existe un contrôle de l'activité de p53 par d'autres protéines dont MDM2, qui se lie à p53 et l'empêche d'exercer son rôle de facteur transcriptionnel des gènes de régulation du cycle cellulaire et des gènes pro-apoptotiques. MDM2 est en effet capable de bloquer le domaine de transactivation de p53, mais aussi de favoriser sa dégradation par le protéasome.

En cas de stress occasionnant des altérations de l'ADN ou une activation d'oncogènes, et sous l'influence de d'autres facteurs tels que l'intensité et le type de stress, le type de cellule et ses

caractéristiques génétiques, l'expression de p53 augmente, permettant soit la mise en jeu des systèmes de réparation de l'ADN par le blocage du cycle cellulaire en phase G1, soit l'apoptose, le choix entre ces deux voies biologiques dépendant de d'autres voies de signalisation cellulaire. A noter qu'une boucle de rétrocontrôle existe, p53 entraînant une transcription accrue de MDM2 qui pourra inhiber p53 de façon à obtenir un retour à l'état de base (67).

1.2. Effets des mutations du gène *TP53*

Des mutations du gène suppresseur de tumeur *TP53* sont rencontrées à l'état somatique, c'est-à-dire dans les cellules tumorales, dans approximativement la moitié des cancers, avec des variations importantes selon les types de cancers (de 10% pour les hémopathies malignes à 70% pour le cancer colorectal) (17). La fréquence de ces mutations somatiques et l'existence de mutations germinales dans le syndrome de Li et Fraumeni sont en faveur de leur rôle majeur dans la tumorigenèse.

Les mutations *TP53* peuvent soit concerner le domaine de liaison à l'ADN soit modifier la conformation de la protéine p53. Dans tous les cas, elles entraînent une altération de ses fonctions biologiques normales de gène suppresseur de tumeur. Ces mutations peuvent aussi conférer aux protéines mutantes un effet dominant-négatif, celles-ci se liant aux protéines normales les empêchant dès lors d'assurer leurs fonctions biologiques, et des propriétés oncogéniques propres selon l'hypothèse du gain de fonctions. Néanmoins, à l'échelle cellulaire, la mutation d'un des deux allèles du gène *TP53* n'est pas suffisante pour entraîner la cellule dans un processus de tumorigenèse. D'autres événements génétiques, par exemple des mutations de la voie MDM2, sont nécessaires pour que la mutation du gène *TP53* entraîne, par un de ces mécanismes, la cellule dans un processus tumoral. Enfin, tous les tissus de l'organisme n'ont pas la même sensibilité aux mutations *TP53*, autrement dit dans certains tissus, il existe une résistance plus importante aux effets délétères des mutations *TP53* (17).

L'engagement d'une cellule dans un processus tumoral se conçoit dès lors comme résultant de la succession d'événements génétiques différents, dont le premier dans le syndrome de Li et Fraumeni est la mutation germinale *TP53*. Cet événement génétique initial est néanmoins variable dans ses effets en fonction de sa nature même. En effet, de nombreux types de mutations germinales *TP53* ont été répertoriées dans la base de données IARC *TP53*, la majorité étant des substitutions mononucléotidiques responsables de mutations faux-sens

siégeant dans la séquence codant le domaine protéique de liaison à l'ADN, et plus particulièrement au niveau de certains codons appelés « hot spots » car plus fréquemment mutés (2). Ces variations importantes des mutations observées dans leur nature et leur localisation, ne sont pas sans conséquences sur leurs effets biologiques et cliniques. A titre d'exemple, un article récent (16) a rapporté que l'âge de survenue du premier cancer était de 9 ans plus précoces chez les personnes ayant une mutation germinale *TP53* de type faux-sens par rapport aux autres types de mutations (22.3 vs 31.4 ans). De même, les mutations faux-sens seraient plus souvent associées à la survenue de cancers du sein et de tumeurs cérébrales, tandis que les corticosurrénales seraient les seuls cancers associés électivement aux mutations localisées en dehors du domaine de liaison à l'ADN (81). Il existerait donc des corrélations possibles entre le type de mutation germinale *TP53* identifiée dans une famille et le phénotype observé ou attendu, mais ces corrélations sont inconstantes et ne peuvent expliquer la variabilité importante de l'expression phénotypique. Autrement dit, la mutation germinale *TP53* est un évènement génétique initial nécessaire au processus de tumorigenèse dans le syndrome de Li et Fraumeni, mais c'est la conjonction de d'autres évènements qui rendra compte de la survenue à un moment donné et dans un tissu donné d'un processus tumoral.

1.3. Autres facteurs influençant le processus de tumorigenèse en cas de mutation germinale *TP53*

La tumorigenèse dépend, nous l'avons vu, du type de mutation germinale *TP53*, autrement dit de sa nature, de sa localisation, de ses effets moléculaires et biologiques, mais aussi de d'autres facteurs associés.

Le premier qui peut être intéressant à noter est le sexe. En effet, des études récentes (53;104) ont montré que les femmes porteuses de mutation germinale *TP53* avaient un risque plus important (de 2.5 à 7.1 selon les études) de développer un cancer que les hommes, la différence de risque persistant après exclusion des cancers liés au sexe (cancers du sein, de l'ovaire et de la prostate). De plus, les cancers survenaient plus précocement chez les femmes. Ces observations rendent compte de l'existence de facteurs spécifiques liés au sexe modulant le risque de survenue de cancers en cas de mutation germinale *TP53* mais les mécanismes responsables de cette différence de risque ne sont pas encore clairement définis.

Des facteurs environnementaux semblent également moduler le risque de cancer en cas de mutation germinale *TP53*. Ainsi, des facteurs nutritionnels ont été étudiés sur des modèles

murins démontrant qu'une restriction calorique appliquée à des souris porteuses de mutations inactivatrices du gène *TP53* soit à l'état homozygote soit à l'état hétérozygote permettait de retarder de manière significative le délai d'apparition des premières tumeurs, et ce probablement *via* une réduction des taux d'IGF-1 circulant (52). De même, une exposition aux radiations ionisantes, facteur de risque démontré de cancer, augmente particulièrement le risque tumoral chez des individus porteurs de mutation germinale *TP53* d'où un risque majoré de second cancer après radiothérapie (59), risque également mis en évidence chez des modèles murins homozygotes mutés *TP53* (58;65). Les radiations ionisantes en entraînant des lésions de l'ADN nécessitent, pour maintenir une vie cellulaire normale, la mise en jeu de système de réparation de l'ADN or ceux-ci sont défaillants en cas de mutation *TP53*, d'où un risque tumoral accru, risque qui peut être augmenté de la même façon en cas d'exposition à d'autres types de facteurs environnementaux favorisant les lésions de l'ADN.

Des facteurs génétiques associés vont également intervenir dans le processus de tumorigenèse et donc modifier le risque et l'âge de survenue de cancers. Ainsi, un polymorphisme concernant le gène *MDM2* (SNP 309 T>G) a été impliqué dans l'augmentation du risque tumoral chez les individus porteurs de mutation germinale *TP53* (11;12;15;73;90). En effet, ce polymorphisme entrainerait une augmentation de l'expression de ce gène, qui comme nous l'avons vu précédemment est capable d'inhiber l'activité normale de la protéine p53, d'où une diminution des capacités de réparation de l'ADN en cas de mutation *TP53* associée. Parallèlement, un polymorphisme du gène *TP53* (p53 Arg72Pro) augmente l'affinité de p53 pour *MDM2* et donc favorise sa dégradation par le protéasome (15). Le cumul de ces deux polymorphismes génétiques en cas de mutation germinale *TP53* favorise ainsi les processus de tumorigenèse, entraînant la survenue plus précoce de cancers. De la même manière, des études ont mis en évidence que chez individus mutés *TP53* atteints de cancer les télomères étaient plus courts que chez les individus de même âge non mutés ou mutés mais non atteints de cancer (97;100). L'hypothèse d'un phénomène d'anticipation pouvant rendre compte d'une éventuelle aggravation du phénotype de génération en génération, notamment en ce qui concerne l'âge de survenue du premier cancer, a pu, sur ses bases, être formulée (96), sans pour autant que celle-ci ait été par la suite confirmée ni que les mécanismes sous-tendant cette hypothèse aient été démontrés. Enfin, des mutations acquises semblent également jouer un rôle fondamental dans les processus de tumorigenèse. Ainsi des phénomènes génétiques successifs dans les gènes *TP53* puis *BRCA1/2* survenant dans des cellules épithéliales de la portion distale des trompes de Fallope pourrait expliquer la genèse possible de cancers pelviens habituellement non observés dans le spectre des cancers du

syndrome de Li et Fraumeni (105).

La mutation germinale *TP53* serait donc inaugurale d'un processus de tumorigenèse qui n'advierait que par la conjonction de d'autres évènements génétiques, certains coexistant dès la conception (exemple des polymorphismes et de la longueur des télomères) et d'autres acquis secondairement dans certaines cellules de certains tissus de l'organisme, le processus étant lui-même soumis à des modulations dépendant de facteurs extrinsèques, par exemple hormonaux, nutritionnels, radiations ionisantes...

Le processus de tumorigenèse n'est donc pas déterminé ni dans le temps, ni dans l'espace. La présence d'une mutation germinale *TP53* expose à un risque accru de développer un cancer, sans prédire pour autant la localisation de ce cancer dans l'organisme ni son délai de survenue, risque influencé par de multiples facteurs qui, pour une grande part, sont encore inconnus.

2. Données Cliniques

2.1. Eléments de nosologie et d'épidémiologie

Le syndrome de Li et Fraumeni a été défini en 1988 sur des critères cliniques précis. Deux ans plus tard, dans certaines familles atteintes de ce syndrome, des mutations germinales du gène suppresseur de tumeurs *TP53* étaient décrites, lui conférant ainsi une base génétique identifiée. Néanmoins, les études ultérieures ont montré que toutes les familles atteintes du syndrome de Li et Fraumeni tel que défini initialement n'étaient pas porteuses de mutations germinales *TP53*, le taux de mutations variant selon les études de 56% (45) à 77% (101), d'où l'hypothèse de l'implication de d'autres gènes dans les familles non mutées *TP53*, comme par exemple le gène *BRCA2* (38).

Parallèlement, les recherches de mutations germinales du gène *TP53* se sont étendues à des familles répondant à des critères cliniques moins stringents (tableau 1). En 1994, une nouvelle entité clinique a été définie, appelée « Li-Fraumeni-like syndrome » (9;34), répondant à des critères diagnostiques élargis notamment en ce qui concerne l'âge au diagnostic des cancers chez les apparentés, avec un taux de mutation retrouvé de 14-16% (45) à 40% (101). En 2001, une première version des critères dits de Chompret est définie, prenant en considération la possibilité que certains patients puissent avoir une mutation germinale sans pour autant avoir une histoire familiale de cancers (19); le taux de mutation dans cette population était alors de

29% (16) à 35% (45). Cette définition sera revue en 2008 avec une prévalence des mutations germinales *TP53* de 17.3% (16) puis en 2009 (99). L'objectif de ces définitions successives était d'améliorer la rentabilité diagnostique du test, en terme notamment de sensibilité, spécificité et valeur prédictive positive. Ces modifications nosographiques progressives ont ainsi permis de légitimer un nombre croissant de tests génétiques recherchant une mutation germinale dans le gène *TP53*, de sorte que pour l'étude de Bougeard, sur 474 familles testées 34 répondaient aux critères initiaux du syndrome de Li et Fraumeni, tandis que dans l'étude de Gonzalez, sur 525 patients testés, 54 répondaient à ces critères.

Critères cliniques	Description
Syndrome de Li et Fraumeni, 1988 (69)	Cas-index présentant un sarcome avant 45 ans ET Un parent du 1er degré avec un cancer avant 45 ans ET Un autre parent du 1er ou 2ème degré avec un cancer avant 45 ans ou un sarcome à n'importe quel âge
Li-Fraumeni-like syndrome, Birch, 1994 (9)	Cas-index présentant un cancer à l'âge pédiatrique ou un sarcome, une tumeur cérébrale, ou un corticosurrénalome avant 45 ans ET Un parent du 1er ou 2ème degré avec un cancer du spectre classique LFS (sarcome, cancer du sein, tumeur cérébrale, leucémie, corticosurrénalome) diagnostiqué à n'importe quel âge ET Un parent du 1er ou 2ème degré dans la même branche parentale avec un cancer diagnostiqué avant 60 ans
Li-Fraumeni-like syndrome, Eeles, 1995 (34)	Deux cancers différents du spectre élargi LFS survenant chez deux apparentés au premier ou deuxième degré à n'importe quel âge (sarcome, cancer du sein, tumeur cérébrale, corticosurrénalome, mélanome, cancer de la prostate, cancer du pancréas)
Critères de Chompret, 2001 (19)	(1) Cas-index présentant un cancer appartenant au spectre restreint LFS (sarcome, tumeur cérébrale, cancer du sein, corticosurrénalome) avant 36 ans ET Au moins un parent du 1er degré avec un cancer appartenant au spectre restreint LFS (autre qu'un cancer du sein si le cas-index est atteint d'un cancer du sein) avant 46 ans ou plusieurs cancers ; OU (2) Cas-index présentant plusieurs cancers dont deux appartiennent au spectre restreint LFS dont un survient avant 36 ans, quelque soit l'histoire familiale ; OU (3) Cas-index présentant un corticosurrénalome quelque soit l'âge de diagnostique et l'histoire familiale
Critères de Chompret, 2009 (99)	(1) Cas-index présentant un cancer appartenant au spectre LFS (sarcome des tissus mous, ostéosarcome, tumeur cérébrale, cancer du sein avant la ménopause, corticosurrénalome, leucémie, cancer broncho-pulmonaire) avant 46 ans ET Au moins un parent du 1er degré avec un cancer appartenant au spectre LFS (autre qu'un cancer du sein si le cas-index est atteint d'un cancer du sein) avant 56 ans ou plusieurs cancers ; OU (2) Cas-index présentant plusieurs cancers (sauf multiples cancers du sein) dont deux appartiennent au spectre LFS dont un survient avant 46 ans, quelque soit l'histoire familiale ; OU (3) Cas-index présentant un corticosurrénalome ou une tumeur des plexus choroïdes, quelque soit l'histoire familiale

Tableau 1 : Evolution des critères cliniques définissant le syndrome de Li et Fraumeni.

Du fait de l'augmentation des indications de tests génétiques recherchant une mutation germinale du gène *TP53*, il a pu être identifié un nombre croissant de familles porteuses de ce type de mutation. La base de données internationale *IARC TP53* répertoriait ainsi 532 familles en novembre 2009.

Les cancers les plus fréquemment rapportés sont : (1) les cancers du sein, représentant 25.1% des cancers répertoriés dans ces 532 familles, (2) les sarcomes des tissus mous, 14.3%, (3) les tumeurs cérébrales, 13.1%, (4) les corticosurrénalomes, 12.8%, (5) les ostéosarcomes, 10.3%. De nombreux autres cancers sont retrouvés dans ces familles, mais avec une prévalence relative inférieure à 3.2% (figure 1). Remarquons que certains sont plus fortement associés à

l'existence d'une mutation germinale du gène *TP53*, comme le corticosurréalome et la tumeur des plexus choroïdes, d'où la recommandation de rechercher la mutation en présence de ce type de cancer même en l'absence d'antécédents familiaux (45;99).

Certaines tumeurs sont observées dès l'enfance, notamment les rhabdomyosarcomes, les tumeurs cérébrales et les corticosurréalomes, tandis que les ostéosarcomes surviennent plutôt à l'adolescence (81). Les incidences relatives par classe d'âge ont permis de calculer des risques de cancer en cas de mutation germinale du gène *TP53*, en sachant que ces estimations sont issues de recherches génétiques ciblées. Ainsi, dans une population mutée *TP53* où la recherche génétique de mutation était faite sur le critère d'antécédent personnel de sarcome des tissus mous dans l'enfance, les risques cumulés de cancers à 20, 30, 40 et 50 ans étaient respectivement de 18%, 49%, 77%, et 93% pour les femmes et de 10%, 21%, 33%, et 68% pour les hommes (53). Selon une autre étude où la mutation avait été recherchée dans des familles avec au moins un antécédent de tumeur solide à l'âge pédiatrique et au moins parent au premier ou deuxième degré atteint de cancer avant 46 ans ou en cas de cancers multiples, les pénétrances à 16, 45 et 85 ans en cas de mutation germinale *TP53* étaient respectivement de 12%, 84% et 100% pour les femmes et de 19%, 41% et 73% pour les hommes (20). Cependant, ces risques calculés n'ont de sens que pour les individus mutés issus de populations répondant aux critères à partir desquels la recherche de mutation a été faite. Aucune recherche clinique n'a été jusqu'ici réalisée visant à déterminer dans la population générale, le taux de mutations germinales *TP53* et les risques de cancers associés... Néanmoins, les études ici rapportées ont permis de montrer que certes le risque de cancer augmente avec l'âge, mais l'impact de la présence de la mutation sur le risque est d'autant plus important que l'individu est jeune. En rapportant le nombre de cas de cancers observés en fonction de l'âge chez des individus porteurs de mutation germinale *TP53* au nombre de cas de cancers attendus au même âge dans la population générale, il apparaît que le risque de cancer est multiplié par 51.2 pour les enfants de moins de 15ans, puis qu'il diminue avec l'âge jusqu'à un risque relatif de 1.4 pour les 60-74 ans (8).

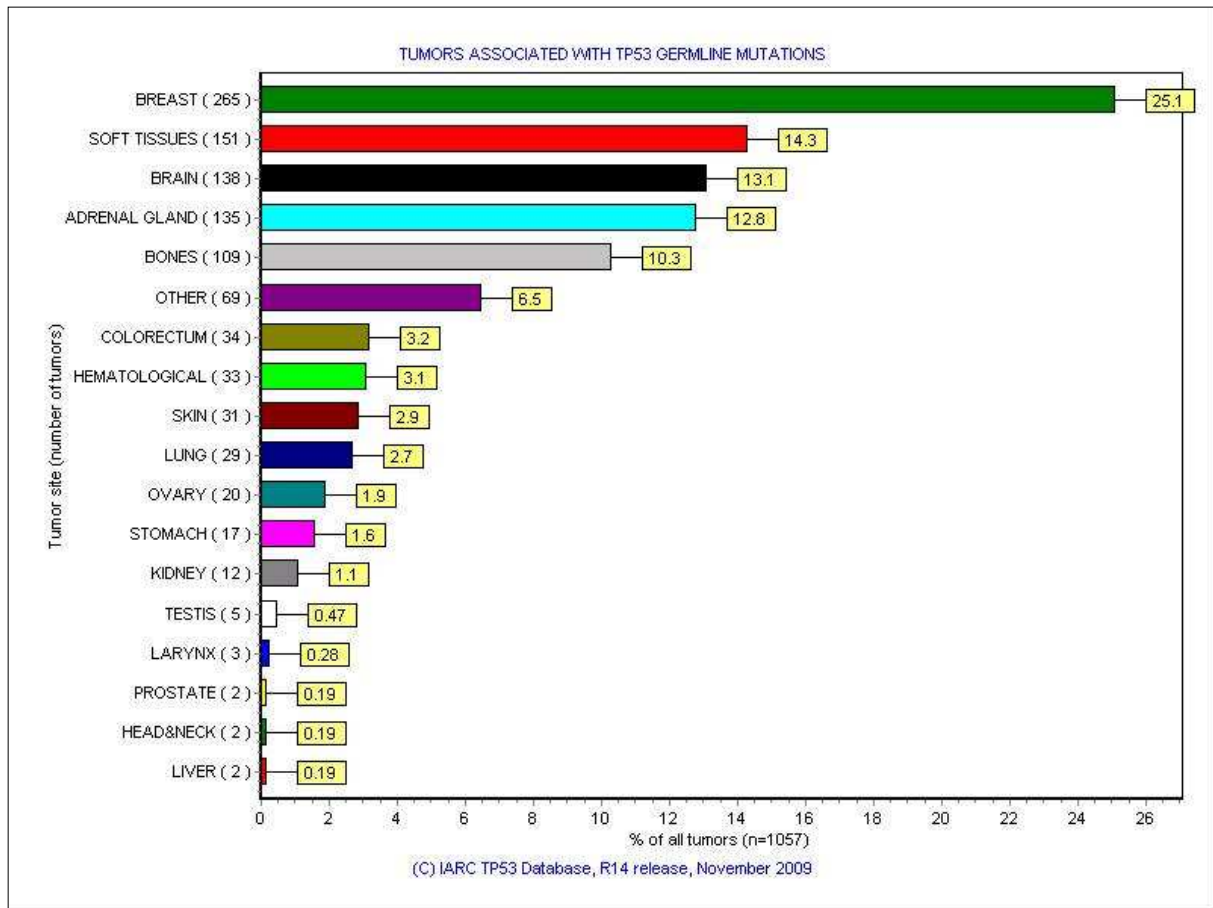


Figure 1 : Fréquence relative des tumeurs associées aux mutations germinales du gène *TP53*.
Reproduit à partir de la base de données internationale IARC *TP53* (2).

Ces données épidémiologiques sur les types de cancer observés et la variation des risques de cancer au cours du temps, couplées aux données génétiques et aux incertitudes quant aux facteurs modulant ces risques, rendent compte de la complexité de ce syndrome et des difficultés que peut poser sa prise en charge.

2.2. Prise en charge des patients porteurs de mutation germinale *TP53*

La première étape de la prise en charge consiste à poser l'indication du test génétique chez un patient atteint de cancer. Comme nous l'avons vu précédemment, les définitions du syndrome de Li et Fraumeni ont évolué ces dernières années et il semble raisonnable à l'heure actuelle de proposer la réalisation du test génétique sur la base des critères établis en 2009 (99).

Conformément à l'article R1131-4 du Code de la santé publique (CSP), la personne à qui le test est proposé est informée « de la maladie recherchée, des moyens de la détecter, du degré de fiabilité des analyses ainsi que des possibilités de prévention et de traitement. En outre, elle est informée des modalités de transmission génétique de la maladie recherchée et de leurs

possibles conséquences chez d'autres membres de sa famille. » Concernant le syndrome de Li et Fraumeni, le patient est informé de son risque accru de second cancer nécessitant une surveillance adaptée. Il est aussi informé du risque de transmission à sa descendance qui est de 50% pour chaque enfant, cette prédisposition étant de transmission autosomique dominante. Enfin, dans la mesure où des apparentés sont potentiellement porteurs de cette mutation, il est informé de l'importance de transmettre cette information dans sa famille de façon à éviter les « risques que son silence ferait courir aux membres de sa famille potentiellement concernés dès lors que des mesures de prévention et de soins peuvent être proposés à ceux-ci » (Article L1131-1 du CSP). En effet, l'intérêt principal du diagnostic de ce syndrome rare de prédisposition génétique au cancer réside dans la possibilité d'offrir aux apparentés asymptomatiques un suivi adapté de façon à détecter le plus précocement possible un cancer. Le suivi actuellement recommandé comporte pour les femmes un examen clinique avec palpation des seins tous les 6 mois et des examens complémentaires avec échographie et IRM mammaires tous les ans à partir de 20-25 ans ou 5 à 10 ans avant l'âge du cas le plus précoce de cancer du sein observé dans la famille. La mammectomie prophylactique bilatérale est une alternative pouvant être proposée à partir de 20-25 ans. Certaines équipes recommandent également selon les antécédents familiaux une coloscopie tous les 2 à 5 ans à partir de 25 ans pour les hommes comme pour les femmes. Enfin, d'autres examens peuvent être prescrits de manière plus ciblée en cas d'antécédents familiaux évoquant un risque accru de développer un type particulier de tumeurs (41;80).

Il s'agit dès lors dans une seconde étape de recevoir en consultation à leur demande les apparentés asymptomatiques ayant été informés par le patient de l'existence dans la famille d'une prédisposition génétique au cancer. Si le test est indiqué, il peut être prescrit à l'apparenté après information sur les modalités de réalisation du test et ses conséquences potentielles et recueil de son consentement, si besoin après un délai de réflexion et en association à une prise en charge psycho-sociale. Rappelons que ce test génétique ne peut être prescrit que par un médecin agréé, les conditions d'agrément étant fixées par décret en Conseil d'Etat (Articles L1131-3, L1131-6 et R1131-6 à 12 du CSP), et qu'au cours d'une consultation médicale, dans le respect des recommandations françaises de juin 2001 (41) et des conditions prévues par le Code de Santé Publique (Articles R1131-1 à 20).

Néanmoins, nous envisageons ici spontanément le cas de patients adultes pour qui il existe un bénéfice potentiel à réaliser le test. En tant qu'individus majeurs, capables d'autonomie, ils sont susceptibles de choisir de manière « libre et éclairée » de réaliser ou non le test. Concernant les enfants et adolescents asymptomatiques, la question du test génétique et de ses

conditions de réalisation se pose différemment.

2.3. Spécificités pédiatriques

La prise en charge des enfants et adolescents dans ces familles où il existe une mutation germinale du gène *TP53* pose des questions tout à fait spécifiques et complexes.

Tout d'abord, rappelons que les mutations germinales *TP53* exposent à un risque de cancer à l'âge pédiatrique variable selon les études de 10 à 20%, risque réel, mais modulé par des facteurs qui pour l'instant ne sont que partiellement connus. Ainsi, dans certaines familles, aucun cas de cancer pédiatrique n'a été observé, tandis que dans d'autres plusieurs cas sont notés, de sorte que pour un enfant donné, dans une famille donnée, il est très difficile en fait de prédire son risque de développer un cancer à l'âge pédiatrique. Et pourtant, selon les données disponibles, c'est à l'âge pédiatrique que le risque relatif de développer un cancer est le plus augmenté par rapport à la population générale du même âge. L'incertitude inhérente au manque de données scientifiques et médicales rend donc particulièrement difficile la délivrance d'une information claire sur les risques encourus par ces enfants.

De plus, nous avons vu que les cancers habituellement les plus fréquemment rencontrés chez les enfants porteurs de mutations sont les rhabdomyosarcomes, les tumeurs cérébrales et les corticosurrénales, tandis que les ostéosarcomes sont plus fréquents chez l'adolescent. Par conséquent, vu les cancers à risque de survenir et la diversité de leurs localisations potentielles, il est difficile de mettre en place un programme de dépistage adapté, de sorte que la seule surveillance actuellement recommandée est l'examen clinique pédiatrique annuel (80).

Une autre spécificité réside dans le statut même de l'enfant et de l'adolescent, qui, sur le plan juridique, en tant que mineurs, n'a pas la capacité de consentir, en l'absence de ses représentants légaux, à des soins tels qu'un examen des caractéristiques génétiques.

Comme toute relation de soins en pédiatrie, celle-ci n'existe donc plus simplement dans le colloque singulier patient-médecin, mais dans un triptyque enfant-parents-médecins, où les représentants légaux de l'enfant, c'est-à-dire les parents dans la majorité des cas, sont les interlocuteurs privilégiés du médecin en ce qui concerne la décision de soins. Ceci ne veut pas dire que la parole de l'enfant ne compte pas dans la décision, le législateur prévoyant que le « consentement du mineur [soit] systématiquement recherché s'il est apte à exprimer sa volonté et à participer à la décision » (article R1131-4 du CSP), mais que la décision est subordonnée *in fine* à celle du représentant légal. Contrairement au majeur responsable et

autonome, nous n'avons donc pas affaire ici à un individu disposant librement après information à l'accès d'une des caractéristiques génétiques le concernant, mais bien à un tiers, certes représentant légal, mais susceptible de détenir une information ayant trait aux caractéristiques génétiques d'un individu pas encore autonome, information potentiellement sensible et qui ne peut être révélée en toute autre circonstance qu'avec le consentement éclairé de l'individu lui-même.

La question du test génétique chez des enfants et adolescents asymptomatiques nous renvoie donc à celle de la décision pour autrui. Si l'individu ne peut pas décider, alors la décision prise par autrui doit respecter des conditions et des critères qui doivent être spécifiés, ce qu'a fait le législateur en indiquant que « les examens [des caractéristiques génétiques] ne peuvent être prescrits chez un mineur que si celui-ci ou sa famille peuvent personnellement bénéficier de mesures préventives ou curatives immédiates » (article R1131-4 du CSP). Au vu de cet article de loi et des connaissances médicales et scientifiques, les recommandations françaises publiées en 2001 sur la prise en charge du syndrome de Li et Fraumeni concluaient que « comme dans les autres maladies génétiques pour lesquelles son bénéfice n'est pas évident, le diagnostic pré symptomatique doit être impérativement restreint à l'adulte et ne doit pas être proposé aux enfants à risque » (41). La décision de réaliser le test génétique ou plutôt de ne pas le réaliser n'appartenait dès lors plus au tiers, représentant légal de l'enfant, mais au législateur et aux experts.

Or des parents ont pu demander à ce qu'un test génétique soit réalisé à leur enfant asymptomatique.

Il y a donc ici conflit entre les attentes et volontés des parents et les recommandations des experts de ne pas faire le test.

PROBLEMATIQUE

Les spécificités de la prise en charge pédiatrique que nous avons vues précédemment et les difficultés qui en résultent et auxquelles les professionnels de santé et les familles sont confrontés sont les fondements de la recherche en éthique que nous nous proposons ici de développer. Son objectif est d'une part d'identifier les enjeux de la réalisation ou non du test génétique à des enfants et adolescents asymptomatiques issus de familles concernées par le syndrome de Li et Fraumeni où une mutation germinale du gène *TP53* a été mise en évidence, et d'autre part de considérer les conséquences potentielles des résultats de ce test en particulier sur le type de suivi médical.

La question de la réalisation des tests génétiques aux enfants et adolescents asymptomatiques nous renvoie nécessairement à celle des modalités de prise de décision médicale

En effet, si l'enfant ou l'adolescent, mineur ne pouvant légalement consentir à la réalisation d'un examen de ses caractéristiques génétiques, ne peut décider seul de la réalisation ou non de ce test, la décision devant être prise par autrui doit être fondée sur des critères à spécifier. Autrement dit les arguments avancés en faveur ou contre la réalisation de ces tests doivent être identifiés et analysés, de sorte que les valeurs éthiques sous-tendues par ces arguments puissent être confrontées.

Les recommandations formulées en 2001 de ne pas réaliser le test ont été rédigées en conformité avec la loi (article R1131-5 du CSP), sur la base de l'absence *a priori* de mesures préventives ou curatives en cas de mutation retrouvée, et au nom de la bienfaisance médicale, les « effets souvent dévastateurs sur le plan psychologique » de l'annonce d'un résultat positif étant mis en exergue.

Néanmoins, considérer cette information et donc cette décision comme de nature médicale, et exclusivement médicale, ne permet pas de rendre compte de toutes les conséquences potentielles de sa révélation. En touchant à l'individu et à son essence même, l'information génétique a acquis une place privilégiée en médecine et dans la société, cristallisant autour d'elle des conflits prenant leur source dans les représentations, les croyances, les craintes, l'histoire. Concernant la question de la nature de l'information génétique prédictive, ces considérations sociétales ne peuvent être ignorées, car si la question de sa recherche chez des

enfants et adolescents asymptomatiques est si complexe, ce n'est pas seulement par les enjeux liés à son caractère prédictif et par conséquent aux risques auxquels l'individu se voit être exposé, mais aussi par les enjeux liés à sa nature même.

De plus, en recherchant une mutation génétique, c'est au statut de l'individu muté que nous sommes confrontés, ici individu prédisposé à développer un cancer, dont ni l'âge de survenue, ni le type ne peut être prédit. Il est d'ailleurs question de prédisposition donc de risque et non de certitude que la maladie se développe un jour. Le statut de cet individu muté, à risque de, asymptomatique car pas encore malade, pose donc la question du normal et du pathologique. Prendre en compte les dilemmes identitaires posés par la problématique de la prédisposition génétique paraît aussi nécessaire pour mieux comprendre les enjeux de ce type de test.

Ainsi, bien que se fondant sur la bienfaisance médicale, les recommandations se sont pourtant heurtées à la volonté parfois inflexible des parents que leur enfant soit testé, attestant de l'existence de conflits de valeurs opposant les familles et les médecins. Croire a priori que l'une des parties est plus légitime que l'autre dans son pouvoir décisionnel et donc que les arguments et les valeurs avancés par l'une priment sur les arguments et valeurs de l'autre revient à conférer une autorité morale supérieure à cette partie sur le simple fait de sa condition, de médecin ou de famille. Mais, en aucun cas, cette croyance ne se fonde sur un raisonnement éthique si les arguments et les valeurs des différentes parties n'ont pas été explorés, analysés et confrontés. Tenter de faire émerger de cette confrontation les principes à prendre en compte dans ce type de décision, en les spécifiant et en les pondérant de façon adaptée à la situation du test génétique proposé aux enfants et adolescents asymptomatiques dans ces familles, pourrait conduire à l'élaboration d'une règle éthique, qu'elle privilégie la réalisation du test, sa non réalisation, ou sa discussion en fonction de critères précis, décrits sur la base de cette analyse. La question des critères décisionnels ne peut ainsi être dissociée de celle de la nature du décideur.

Par ailleurs deux autres points doivent être abordés.

Le premier point concerne l'information. Le médecin doit au patient une « information claire, loyale et appropriée sur son état, les investigations et les soins qu'il lui propose » (article R4127-35 du CSP), mais dans le cas d'une pathologie telle que le syndrome de Li et Fraumeni, la question de l'information au patient n'est pas si simple qu'elle le paraît, dans la mesure où il s'agit de risque et non de maladies, et que le spectre des manifestations cliniques de ce syndrome est large et empreint d'incertitudes. La situation est d'autant plus complexe que les enfants dont un des deux parents est porteur de la mutation ont chacun un risque de

50% d'être porteur de la mutation, dont l'expressivité est nous l'avons vu très variable et imprévisible en l'état actuel des connaissances médicales. Néanmoins, ces enfants ont un risque de développer un cancer avant l'âge adulte. Dès lors, quelle information doit être délivrée à ces couples sur les risques encourus par leurs enfants potentiellement porteurs de la mutation, et selon quelles normes, au nom de quels principes ? Comment informer sur des risques dont l'incertitude même rend compte de la spécificité de cette pathologie ? De plus, si l'enfant n'a pas été testé, alors l'incertitude concerne le statut génétique de l'enfant; comment dès lors concilier cette incertitude avec le devoir d'information sur les risques encourus par un enfant porteur de mutation ? La question de l'information rejoint donc ici celle du test des enfants asymptomatiques...

Le second point concerne la question de la recherche dans le suivi de ces enfants et adolescents issus de familles concernées par le syndrome de Li et Fraumeni. Nous avons vu plus haut que les mutations germinales du gène *TP53* sont rares et de nombreuses questions n'ont ainsi jusqu'à présent trouvé aucune réponse, que ce soit dans l'identification des facteurs génétiques et environnementaux associés rendant compte de la variabilité d'expression phénotypique, dans les possibles phénomènes d'anticipation, dans les protocoles de dépistage et les moyens de prévention les plus adaptés, dans les traitements... De ce fait, la recherche peut devenir omniprésente dans la prise en charge, de sorte que la distinction soins - recherche ne se fait plus, peut-être même d'ailleurs n'existe-t-elle plus ? A fortiori s'il s'agit d'une maladie rare, concernant peu d'individus, qui potentiellement peuvent devenir sujets de recherche à vie. En étant omniprésente dans la médecine actuelle, et plus encore dans la prise en charge de certaines maladies, comme le cancer ou les maladies orphelines, la recherche a pu être décrite comme une voie progressiste, qui permet souvent à des patients de bénéficier d'une prise en charge de qualité qui sinon n'existerait pas. La question est d'analyser si, dans le syndrome de Li Fraumeni, tel est ou non le cas et quels sont les enjeux en ce domaine aujourd'hui en France.

Ainsi quatre questions guident notre problématique :

- Comment décider chez un enfant ou un adolescent asymptomatique de la réalisation ou non d'un test génétique susceptible de révéler une information de nature prédictive sur leur risque de cancer ?
- Quelles sont les responsabilités de chacun vis-à-vis de cet enfant ou de cet adolescent ? Car identifier les responsabilités des différents acteurs, c'est aussi s'interroger sur la légitimité de chacun dans sa participation à la prise de décision, la responsabilité

fondant la rationalité du choix et imposant l'acceptation de ses conséquences.

- Quelle information doit être délivrée et à qui, par qui, quand et comment?
- Quelle place est à conférer à la démarche de recherche dans la prise en charge de ces enfants et adolescents asymptomatiques issus de familles atteintes du syndrome de Li et Fraumeni ?

Elles définiront les objectifs de notre travail, mené au laboratoire d'éthique médicale et de médecine légale de l'Université Paris Descartes, sous la direction du Docteur MOUTEL en collaboration avec le Dr BRUGIERES des départements de pédiatrie et d'oncogénétique de l'Institut Gustave Roussy.

Notre recherche tentera de répondre à ces questions, ou du moins de donner des pistes de réflexion pour chacune d'entre elles. C'est par l'éthique évaluative, autrement dit par une évaluation des pratiques (auprès des professionnels et des patients), que nous avons décidé d'amorcer ces réflexions.

Dans le cadre du master 2 de recherche en éthique médicale, la méthodologie de la recherche et ses premiers résultats seront présentés. Ces résultats préliminaires guideront une éventuelle poursuite de ce travail en thèse.

METHODOLOGIE

Pour tenter de répondre aux différentes questions abordées dans la problématique, nous pouvons considérer au moins deux points de vue différents, que nous nous proposons par ce travail de confronter : d'une part, celui des professionnels de santé directement concernés par cette question du test pré symptomatique aux enfants et adolescents, et, d'autre part, celui des familles de patients porteurs de mutation germinale *TP53*.

Il est certain que notre travail ne pourra prétendre à une exhaustivité des regards croisés sur cette problématique qui relève certes de la médecine, mais aussi du droit, de la philosophie, de la politique, de la religion... Réaliser un test pré symptomatique à un enfant, que ce soit dans le contexte d'une prédisposition familiale au cancer comme le syndrome de Li et Fraumeni, ou d'une autre pathologie, comme la maladie de Huntington ou la dystrophie myotonique de Steinert, nécessite la prise en considération d'éléments médicaux et non médicaux. Pour ces pathologies où il n'existe pas de bénéfice médical avéré à faire le test, la discussion permet de mettre à l'épreuve les arguments des uns et des autres, médecins, familles, juristes, ... De la diversité des points de vue et des prises de position dépendra la richesse de toute tentative de discussion dans ce domaine. Notre travail vise à contribuer à cette discussion.

1. Objectifs de l'étude

Cette recherche a pour objectifs :

- d'analyser les pratiques actuelles en terme de prise en charge (suivi médical, suivi psychologique, tests pré symptomatiques) des mineurs (enfants et adolescents) asymptomatiques issus de familles atteintes du syndrome de Li et Fraumeni ;
- d'identifier les éléments pris en compte dans le processus décisionnel conduisant à la prescription ou non de tests pré symptomatiques à un mineur issu d'une famille atteinte du syndrome de Li et Fraumeni ;
- de déterminer la nature et les modalités de l'information à délivrer aux familles (parents et enfants asymptomatiques) atteintes du syndrome de Li et Fraumeni ;
- d'interroger la place susceptible d'être conférée à la recherche dans la prise en charge de ces enfants et adolescents asymptomatiques.

2. Lieu et nature de l'étude

2.1. Lieu de recherche

Il s'agit d'une étude nationale, française, multicentrique, menée dans les centres d'oncologie médicale disposant de consultations d'oncogénétique.

Le cadre législatif prévoit en effet que les tests génétiques pré symptomatiques soient réalisés au sein de consultations pluridisciplinaires, reconnues comme compétentes en génétique, et déclarées à l'Agence de la biomédecine : « Chez une personne asymptomatique mais présentant des antécédents familiaux, la prescription d'un examen des caractéristiques génétiques ne peut avoir lieu que dans le cadre d'une consultation médicale individuelle. Cette consultation est effectuée par un médecin œuvrant au sein d'une équipe pluridisciplinaire rassemblant des compétences cliniques et génétiques. Cette équipe se dote d'un protocole type de prise en charge et se déclare auprès de l'Agence de la biomédecine selon des modalités fixées par décision du directeur général de l'agence » (article R1131-5 du CSP).

Il semblait donc nécessaire d'interroger les médecins exerçant au sein des consultations d'oncogénétique, car les plus concernés par la prescription des tests génétiques pré symptomatiques dans le cadre des prédispositions génétiques au cancer comme le syndrome de Li et Fraumeni. En effet, à la différence des tests diagnostiques, c'est-à-dire visant à rechercher, chez un individu symptomatique, une mutation génétique constitutionnelle responsable des manifestations cliniques observées, un test pré symptomatique ne peut être prescrit par un médecin non reconnu en oncogénétique donc en dehors d'une consultation spécialisée d'oncogénétique.

2.2. Nature de l'étude

Cette étude prospective qui, initiée dans ce travail de master 2, pourrait se prolonger en thèse, a été menée par questionnaires auprès de professionnels exerçant au sein des consultations d'oncogénétique et prenant en charge ou ayant pris en charge des familles atteintes du syndrome de Li et Fraumeni, complétés d'entretiens semi-directifs auprès des médecins ayant pris en charge le plus de familles. Par la suite, seront menés des entretiens semi-directifs auprès de familles de patients atteints du syndrome de Li et Fraumeni.

3. Population étudiée

L'ensemble des groupes interrogés sont directement concernés par le syndrome de Li et Fraumeni défini cliniquement par les critères de Chompret 2009 (cf. ci-dessus) et biologiquement par l'identification d'une mutation germinale *TP53*.

Cette étude s'adresse d'une part aux professionnels exerçant dans les consultations d'oncogénétique, prenant en charge ou ayant pris en charge des familles atteintes par le syndrome de Li et Fraumeni et ayant donc pu être sollicités pour prescrire un test pré symptomatique à un mineur issu d'une famille concernée par ce syndrome, et d'autre part aux familles elles-mêmes. Ont été ou seront donc interrogés :

- Les médecins consultant en oncogénétique dans les centres hospitaliers universitaires et les centres régionaux de lutte contre le cancer, recensés grâce à l'annuaire du Groupe Génétique et Cancer de la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (dernière mise à jour en 11/2006) et à la liste détaillée des consultations d'oncogénétique établie par l'Institut National du Cancer (version mise à jour en 10/09), et ayant pris en charge au moins une famille concernée par le syndrome de Li et Fraumeni. En effet, le syndrome de Li et Fraumeni est une maladie rare (une centaine de familles identifiées en France), au suivi assuré dans des centres spécialisés ayant une certaine expérience dans ce syndrome. N'ont donc été retenus que les centres régionaux (CRLCC et CHRU) pour participer à cette étude. Au total ce sont 33 consultations d'oncogénétiques qui ont été contactées en France métropolitaine. La liste des centres contactés est disponible en annexe.
- Les psychologues et psychiatres travaillant en collaboration avec ces consultations d'oncogénétique et ayant pris en charge au moins une famille concernée par le syndrome de Li et Fraumeni.
- Les patients et membres de familles de patients atteints par le syndrome de Li et Fraumeni, ayant connaissance de la nature de la maladie, de sa dimension familiale et ayant déjà bénéficié d'une consultation d'oncogénétique. Ils ne devront pas présenter de trouble psychique ou neuropsychologique (notamment cognitif) rendant impossible l'entretien semi-directif. Pendant la durée de l'étude, ces personnes seront sollicitées à l'occasion d'une consultation médicale ; la nature de l'étude leur sera expliquée, ainsi que son caractère strictement anonyme. Elles pourront ou non accepter de participer sans que cela ne porte à conséquence sur la suite de leur prise en charge. Seront invités

à participer les adultes et adolescents à partir de 13ans (après accord du parent accompagnant), quelque soit leur statut vis-à-vis de la maladie (avec ou sans antécédent personnel de cancer, avec ou sans mutation germinale *TP53* identifiée, ou dont la recherche de mutation est en cours). Les premiers résultats permettront de construire plus tard des méthodologies ciblées sur chacun de ces groupes.

4. Outils méthodologiques

Les professionnels exerçant au sein des consultations d'oncogénétique (oncogénéticiens, psychologues et psychiatres), prenant en charge ou ayant pris en charge au moins une famille concernée par le syndrome de Li et Fraumeni et acceptant de participer à l'étude, ont été interrogés par questionnaires.

Le choix du mode d'interrogation est lié aux objectifs de l'étude. En effet, considérant que les familles où ségrége une mutation identifiée du gène *TP53* sont rares et réparties sur l'ensemble du territoire et postulant que tout professionnel exerçant en oncogénétique et ayant été confronté au moins une fois à une famille atteinte par le syndrome de Li et Fraumeni a pu réfléchir aux questions qui nous préoccupent dans ce travail, il nous semblait nécessaire de prendre contact avec les principales consultations d'oncogénétique des centres hospitaliers universitaires et des centres régionaux de lutte contre le cancer de France métropolitaine de façon à pouvoir proposer aux professionnels concernés de participer. L'utilisation d'un questionnaire comme outil méthodologique rendait dès lors possible à l'échelle nationale cette étude. Par ailleurs, le questionnaire offre l'avantage de laisser à la personne interrogée le temps qui lui convient pour réfléchir aux questions posées, qu'elles soient factuelles, comme le nombre de demandes de tests pré symptomatiques pour des mineurs, ou d'opinion, comme la détermination des critères intervenant dans le processus décisionnel. Il s'agit de tenter d'éviter un empressement à répondre qui biaiserait les réponses par leur manque de précision. Enfin, en privilégiant des questions fermées abordant plusieurs dimensions de notre problématique, une analyse statistique est permise, visant à une exploitation validée des résultats.

Il est important ici de préciser que cette enquête n'est pas une étude sociologique, par conséquent elle ne prétend pas, contrairement aux questionnaires utilisés en sociologie explicative, mettre à jour, par "l'objectivation sociologique et statistique [...] l'intervention de

facteurs sociaux qui ne sont pas perceptibles à la conscience des individus" (27). Certes, nous pourrions dire que la décision de réaliser ou non un test pré symptomatique à un mineur est un "fait social" au sens où Durkheim l'emploie : "Est fait social toute manière de faire, fixée ou non, susceptible d'exercer sur l'individu une contrainte extérieure" (33), autrement dit nous pourrions considérer la décision médicale non plus comme fait individuel, résultat de l'élaboration consciente d'un raisonnement, mais dans sa dimension collective, déterminée par des facteurs sociologiques indépendants de la volonté consciente exprimée et du sens "subjectif" que les médecins lui attribue. Or, nous ne considèrerons pas ici la décision médicale à la lumière de ses déterminants sociologiques, non pas que nous pensions que l'hypothèse de sa nature de fait social soit à récuser *a priori*, mais plutôt parce que nous pensons que la décision médicale ne peut se résumer à ses déterminants sociologiques. Elle peut, et même doit, être argumentée, raisonnée, discutée, même si dans le choix des arguments avancés, des facteurs inconscients, en rapport avec la condition sociale, mais aussi de la même manière avec la condition psychologique individuelle, puissent intervenir. Nous nous sommes donc avant tout intéressés au raisonnement considéré comme fondant la décision médicale, et avons en conséquence pris le parti d'interroger les individus sur les éléments pris en compte selon eux dans l'élaboration de la décision. Le questionnaire apparaît dès lors comme un outil permettant d'interroger de manière reproductible les individus sur leurs pratiques, les processus décisionnels, leurs opinions quant à la législation et aux recommandations en vigueur; par contre les déterminants sociodémographiques ne seront que peu abordés.

Le questionnaire que nous avons élaboré comprend trois types de questions :

- des questions sociodémographiques concernant la formation médicale ou para médicale et les conditions d'exercice professionnel (questions 1 à 3 du questionnaire aux oncogénéticiens).
- des questions factuelles en rapport avec l'expérience professionnelle de chacun (questions 4 à 8 du questionnaire aux oncogénéticiens). On interroge ainsi le nombre de familles suivies atteintes du syndrome de Li et Fraumeni, le délai écoulé depuis la dernière consultation avec une de ces familles, la prise en charge médicale (surveillance et dépistage des cancers) et psychologique des enfants et adolescents asymptomatiques et non testés, la gestion des situations où des familles ont formulé la demande d'un test pré symptomatique pour un de leurs enfants ou adolescents. Ces questions cherchent à étudier les pratiques professionnelles françaises en matière de

prise en charge des apparentés asymptomatiques à l'âge pédiatrique.

- des questions dites "d'opinion" (questions 9 à 18 du questionnaire aux oncogénéticiens) interrogeant : 1- l'intentionnalité des professionnels quant au processus décisionnel pouvant conduire à prescrire ou non un test génétique pré symptomatique à un mineur, 2- la nature et les modalités de l'information à délivrer au couple parental et aux enfants et adolescents asymptomatiques, 3- l'intérêt de protocoles de recherche dans le suivi et la prise en charge de ces enfants et adolescents asymptomatiques. Pour développer ces trois items abordés dans les questions d'opinion, nous avons défini à chaque fois différentes notions, explorées par plusieurs indices, de façon à les approcher au mieux (tableau 2).

Dans la mesure où les oncogénéticiens et conseillers en génétique ont des fonctions tout à fait différentes de celles des psychologues et psychiatres auprès des familles, il nous a semblé utile de distinguer les questionnaires destinés à ces deux populations. En effet, la spécificité des professions interrogées nous a conduits à adapter le contenu de certaines questions. Ainsi, les questions concernant les modalités de surveillance des apparentés asymptomatiques relèvent d'une préoccupation médicale qui est d'avantage celle des oncogénéticiens et conseillers en génétique, tandis que les questions sur la prise en charge psychologique des familles et l'accompagnement des enfants et adolescents asymptomatiques sera sans doute mieux explicité par les psychologues et psychiatres.

Le questionnaire adressé aux oncogénéticiens est consultable en annexe. Celui destiné aux psychologues et psychiatres sera exposé dans un second temps, les résultats de ce volet de l'étude ne pouvant être ici détaillés.

Ces questionnaires ont été revus et corrigés par le docteur BRUGIERES, oncopédiatre à l'Institut Gustave Roussy, le docteur CARON, oncogénéticien à l'Institut Gustave Roussy, et le docteur OPPENHEIM, pédopsychiatre à l'Institut Gustave Roussy.

En complément de ces questionnaires, des entretiens semi-directifs ont été menés auprès des médecins d'oncogénétique ayant rencontrés le plus de familles atteintes du syndrome de Li et Fraumeni et ayant une expertise reconnue dans leur prise en charge, et ce afin de préciser certains éléments de réponse apportés par les questionnaires.

Les entretiens auprès des familles de patients seront réalisés dans un second temps.

Thème	Notion explorant le thème	Indice	Question
1. Eléments pris en compte dans le processus décisionnel conduisant à la prescription ou non d'un test pré symptomatique à un mineur	- Place des parents dans la décision	- Demande des parents - Légitimité des parents à connaître le statut génétique de leur enfant - Décision par les parents seuls	9c 11a 12a
	- Participation de l'enfant /adolescent à la décision	- Demande de l'adolescent - Opinion de l'enfant/adolescent quant au test - Codécision médecin-parents-enfant/adolescent - Age de l'enfant/adolescent - Empêcher l'enfant de choisir ultérieurement	9d 9f 12c, 12d 9e, 10 11b
	- Influence du cadre législatif et normatif	- Caractère adapté de la loi (art R1131-5 CSP) - Influence des recommandations françaises de 2001 - Caractère adapté de ces recommandations	13 9j 14
	- Place du médecin : le "médecin expert"	- Décision avec le médecin par opposition à la décision des parents seuls - Second avis médical - Réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP)	12b 9g 9h
	- Rationnel scientifique	- Histoire familiale du cancer - Cas de cancers pédiatriques dans la famille - Etudes publiées - <i>Case reports</i>	9a 9b 9k 9l
	- La collégialité dans la décision	- Second avis médical - RCP - Comité d'éthique clinique	9g 9h 9i
	- Conséquences psychosociales de la décision	- Anxiété des parents de ne pas savoir - Anxiété de l'enfant de ne pas savoir - Conséquences positives de ne pas tester - Conséquences négatives d'une mutation retrouvée - Conséquences positives d'une mutation retrouvée - Conséquences négatives d'une mutation absente - Conséquences positives d'une mutation absente	11c 11d 11i 11e 11f 11g 11h
2. Nature et modalités de l'information à délivrer aux familles	- Nature de l'information à délivrer aux parents	- Risques de cancers pédiatriques - Incertitude liée au manque de données - Tests pré symptomatiques	15a-c 15d 15e
	- Information spécifique sur le DPN et le DPI	- Possibilité de prise en charge anténatale par DPI ou DPN - Conseil face à une demande de prise en charge anténatale	15f, 15g 16
	- Modalités d'information des enfants et adolescents asymptomatiques : par qui et quand ?	- Place des parents, du spécialiste d'oncogénétique et du généraliste dans l'information - Age auquel l'information peut être délivrée - Analyse différentielle selon la nature de l'information	17a 17b 17
3. La recherche dans la prise en charge des mineurs asymptomatiques	- Place des protocoles de recherche dans la prise en charge des mineurs asymptomatiques	- Inclusion des mineurs asymptomatiques dans des protocoles	18

Tableau 2 : Méthodologie utilisée pour l'exploration des thèmes abordés par les questions d'opinion dans le questionnaire destiné aux oncogénéticiens.

5. Déroulement de l'étude

5.1. Enquête auprès des professionnels

L'étude a été présentée à la réunion du Groupe Génétique et Cancer de la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer le 04 mars 2010 de façon à informer les oncogénéticiens et conseillers en génétique présents à cette réunion de la mise en place de ce projet de recherche. Parallèlement, la Société Française de Psycho-Oncologie a également été informée du lancement de l'étude.

Les professionnels (oncogénéticiens, conseillers en génétique, psychologues et psychiatres) des 33 centres hospitaliers universitaires et régionaux de lutte contre le cancer retenus pour participer à l'étude ont par la suite été contactés par mail. Une notice d'information, consultable en annexe, les informait sur la recherche, ses objectifs, sa nature, ses différents volets, et leur proposait de répondre à un questionnaire envoyé en pièce jointe. Il leur était bien spécifié que tout questionnaire retourné et complété, même partiellement, serait analysé, et ce de façon anonyme pour éviter toute stratification par centre. En cas de refus de participer, il était demandé aux professionnels d'en préciser les raisons. En l'absence de toute réponse, passé un délai de 1 mois, les consultants étaient recontactés par mail.

Dans un second temps, des entretiens ont été menés de façon à préciser certains éléments de réponse apportés par les questionnaires.

5.2. Enquête auprès des patients et familles de patients

Cette enquête sera menée auprès des patients et familles de patients atteints de syndrome de Li et Fraumeni dans les suites de l'étude réalisée auprès des professionnels d'oncogénétique.

La proposition d'un entretien semi-directif avec le chargé d'étude (médecin et astreint au secret) sera faite par le médecin prenant en charge la famille à l'occasion d'une consultation médicale. Si le patient (ou ses parents si mineur) accepte l'entretien, le chargé d'étude lui présentera l'étude avec ses objectifs, sa nature et ses différents volets. Il lui sera expliqué que l'enquête consistera en un entretien d'environ 30 minutes, enregistré pour être secondairement retranscrit, puis analysé de façon anonyme. En cas d'accord à participer à l'enquête, l'entretien pourra être mené. Si le patient refuse de participer à l'étude, il lui sera proposé de donner les raisons de son refus, raisons qui seront secondairement analysées.

Cette enquête fera l'objet d'un travail spécifique si celui-ci devait se poursuivre en thèse. Par conséquent les modalités plus précises de sélection de la population et du mode d'interrogation ne seront détaillées qu'à ce moment.

6. Analyse des résultats

Tout questionnaire complété, même partiellement, et renvoyé au chargé d'étude a été exploité. Les questionnaires ont été analysés qualitativement et quantitativement dans chaque groupe. Une analyse globale des réponses aux questionnaires des professionnels de santé a pu ensuite être menée et discutée.

Les entretiens semi-directifs réalisés auprès des professionnels ont été analysés qualitativement de façon à enrichir la discussion.

7. Coordination de l'étude

Cette étude est coordonnée par le laboratoire d'éthique médicale et de médecine légale de l'université Paris Descartes, membre du réseau Inserm de recherche en éthique, de l'Institut International de Recherche en Ethique Biomédicale (IIREB) et de la Société Française et Francophone d'Ethique Médicale (SFFEM), en collaboration avec le département de pédiatrie et la consultation d'oncogénétique de l'Institut Gustave Roussy à Villejuif.

Cette étude a fait l'objet d'une présentation orale le 04 mars 2010 au Groupe Génétique et Cancer (GGC) de la fédération nationale des centres de lutte contre le cancer. Le GGC, par sa présidente, madame le Docteur Catherine NOGUES, oncogénéticienne au centre René Huguenin à Saint-Cloud, a affirmé son soutien à cette occasion.

Ce projet a également reçu le soutien de la Société Française de Psycho-Oncologie (SFPO), contactée par l'intermédiaire de sa présidente, madame le Docteur Nicole PELICIER, psychiatre à l'Hôpital européen Georges Pompidou.

RESULTATS

Nous présenterons dans ce mémoire de master 2 les résultats de l'étude menée par questionnaires auprès des oncogénéticiens.

Les résultats de l'enquête réalisée auprès des psychologues/psychiatres seront détaillés dans un second temps. Les entretiens avec les familles seront réalisés ultérieurement.

1. Description de la population

Ont été contactés pour participer à cette étude les 33 principaux centres hospitaliers universitaires et centres régionaux de lutte contre le cancer disposant de consultations d'oncogénétique, où des familles atteintes du syndrome de Li et Fraumeni sont susceptibles d'avoir été ou d'être actuellement prises en charge (liste consultable en annexe).

Les questionnaires ont été envoyés aux médecins consultant en oncogénétique dans ces centres. Au total 45 médecins ont été contactés, dans 33 centres.

19 centres (22 médecins) ont répondu au mail de présentation de l'étude, soit 57 % des centres interrogés, parmi lesquels 15 centres (19 médecins) ont retourné le questionnaire complété. Notons que trois médecins de trois centres différents ont répondu ne pas pouvoir répondre au questionnaire car n'ayant pas pris en charge des familles atteintes du syndrome de Li et Fraumeni (figure 2).

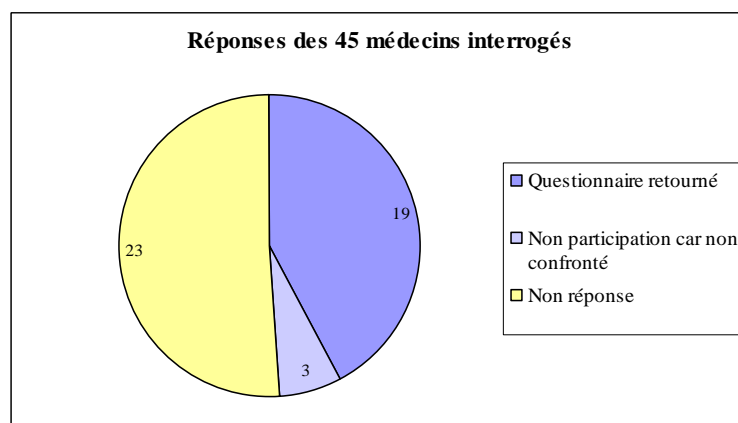


Figure 2 : Réponses des 45 médecins interrogés (33 centres).

Parmi les 19 médecins ayant répondu au questionnaire, il s'agissait dans la majorité des cas de médecins ayant une formation de généticien (13/19). Seuls deux médecins étaient pédiatres, dont un avec la double formation oncologue-pédiatre.

Concernant leur type d'activité professionnelle, 12/19 prenaient en charge essentiellement des adultes et 5/19 autant des adultes que des enfants; seuls 2/16 avaient une activité majoritairement pédiatrique.

Concernant leur durée d'exercice, tous exerçaient depuis plus de 3 ans, dont neuf depuis 3 à 10 ans, cinq depuis 10 à 20 ans et cinq depuis 20 à 30 ans.

La majorité de ces médecins (13/19) ont suivi de 1 à 4 familles; seuls six médecins ont déclaré avoir suivi 5 familles ou plus, traduisant la rareté de ce syndrome (figure 3).

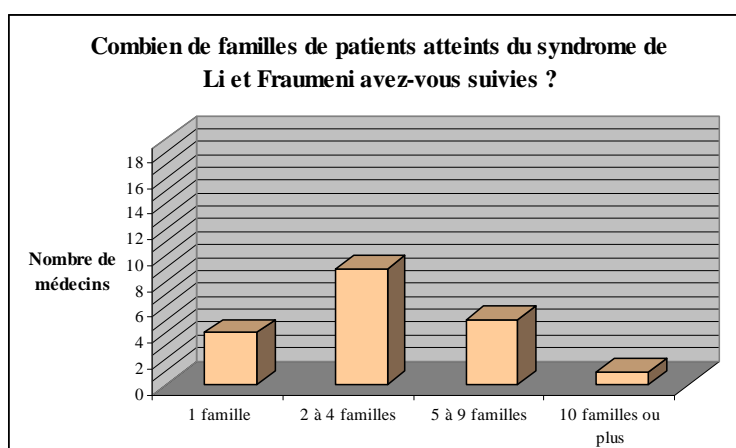


Figure 3 : Répartition des médecins selon le nombre de familles suivies.

Deux entretiens ont été réalisés avec les deux médecins oncogénéticiens ayant suivi le plus de familles, de façon à préciser certains éléments de leurs réponses au questionnaire, mais aussi pour leur présenter les résultats préliminaires de cette étude et leur permettre ainsi de les commenter. Les éléments obtenus au cours de ces entretiens nous ont permis de préciser notre réflexion sur les enjeux des tests pré symptomatiques. Ils seront donc analysés et intégrés dans la discussion.

2. Evaluation des pratiques

Parmi les 19 médecins ayant répondu au questionnaire et ayant donc pris en charge des familles atteintes du syndrome de Li et Fraumeni, trois n'avaient pas été confrontés à la problématique du mineur asymptotique. Un de ces médecins, qui avait suivi plus de cinq

familles, précisait à ce sujet : « La question ne s'est jamais présentée : soit pas encore d'enfant (adulte jeune) soit enfant déjà majeur ». Les deux autres médecins rapportaient avoir suivi respectivement 1 famille et entre 2 et 4 familles. Ces trois médecins exerçaient surtout auprès d'adultes et n'avaient jamais eu de demande parentale de test pré symptomatique pour un mineur.

2.1. Prise en charge médicale des enfants et adolescents asymptomatiques

a) Prise en charge des enfants asymptomatiques non testés

12/16 médecins ayant été confrontés à des familles LFS avec mineurs asymptomatiques ont déclaré mettre en place un programme de surveillance de ces enfants et adolescents non testés. Le suivi proposé, visant à rechercher des signes en faveur d'une pathologie tumorale évolutive, consistait en un examen clinique annuel, voire semestriel, sans prescription systématique d'examens complémentaires, conformément aux recommandations françaises publiées en 2001 (tableau 3). Sept de ces médecins ajoutaient que leur attitude pouvait varier selon le contexte, avec soit des examens cliniques plus rapprochés du fait de l'anxiété parentale et de la demande familiale (trois cas), soit avec la prescription d'examens complémentaires « en cas de tumeur récurrente » (un cas) ou d'antécédent de cancer pédiatrique dans la fratrie (un cas).

Parmi les 12 oncogénéticiens recommandant une surveillance clinique, quatre conseillaient que celle-ci soit assurée par un médecin généraliste ou un pédiatre (en milieu hospitalier, par un service de pédiatrie générale pour un cas). Six recommandaient que cette surveillance soit assurée par un médecin spécialiste (oncologue pédiatre ou oncogénéticien) soit seul (trois cas) soit en collaboration avec le médecin généraliste ou le pédiatre (trois cas). Enfin, deux médecins donnaient le choix aux familles entre un suivi pédiatrique généraliste et un suivi spécialisé. Au total, 8/12 proposaient qu'un spécialiste en oncologie pédiatrique ou en oncogénétique assure le suivi de l'enfant asymptomatique non testé, seul ou en collaboration avec un généraliste (figure 4).

b) Demande de tests et prise en charge des enfants asymptomatiques mutés

Parmi les 16 médecins ayant pris en charge des familles avec enfants asymptomatiques, dix

ont déclaré avoir été confrontés à des demandes parentales de tests génétiques pour des enfants et adolescents de tout âge.

3/10 ont prescrit la recherche de la mutation familiale du gène *TP53*, parmi lesquels deux avaient été confrontés au plus grand nombre de demandes parentales de tests. En cas de mutation retrouvée, une surveillance était alors systématiquement proposée, comportant un examen clinique annuel ou semestriel, avec dans un cas prescription de numération-formules sanguines et échographies abdominales régulières (tableau 3). Le suivi pouvait alors être réalisé par un médecin généraliste ou un pédiatre, si besoin en collaboration avec un spécialiste en oncologie (à la demande des parents ou du médecin) (figure 4).

Surveillance médicale proposée	Enfants asymptomatiques	
	Non testés	Mutés
Examen clinique 1 à 2 fois par an (ex complémentaires si besoin)	12 (7/12 : attitude variable selon le contexte)	2
Examens complémentaires systématiques	0	1
Pas de surveillance proposée	4	0
Non confronté à ce cas de figure	3	16

Tableau 3 : Nature de la surveillance médicale proposée aux enfants asymptomatiques selon leur statut génétique (inconnu ou muté)

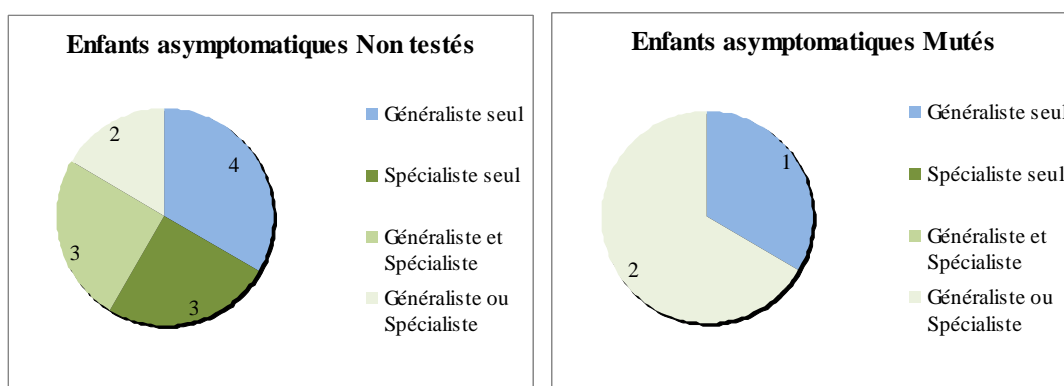


Figure 4 : Médecins susceptibles d'assurer la surveillance des enfants asymptomatiques selon leur statut génétique (inconnu ou muté) ; proposition faite par les oncogénéticiens.

2.2. Prise en charge psychologique des enfants et adolescents asymptomatiques

14/16 médecins ayant été confrontés à des familles LFS avec mineurs asymptomatiques rapportaient proposer, systématiquement (10/16) ou selon le contexte (4/16), un suivi psychologique à ces enfants et adolescents. Deux médecins n'ont pas répondu à cette question, expliquant, pour l'un : « le suivi est proposé aux parents car je n'ai pas eu l'occasion de rencontrer d'enfant dans ces familles », et pour l'autre : « Je n'ai pas eu l'occasion de le faire ».

Il est intéressant de noter que neuf de ces 14 médecins ont ajouté un commentaire à leur réponse, précisant pour huit d'entre eux qu'il s'agissait d'une proposition pouvant être systématique, mais que cette prise en charge psychologique n'était en aucun cas imposée, les « membres de l'unité de psycho-oncologie [restant] à leur disposition ». Au travers de ces commentaires, les médecins expliquaient également en quoi cette proposition qui était faite au patient était si importante. Il s'agissait à la fois de proposer un soutien psychologique apparaissant comme souhaitable en rapport avec la charge émotionnelle inhérente à la sévérité et aux conséquences individuelles et familiales de cette maladie (« il s'agit d'histoires lourdes pour lesquelles un suivi paraît souhaitable », « le suivi psy est plus qu'utile, le fait de recevoir les frères et sœurs permet de faire tomber la pression parentale quand les parents sont très demandeurs de test génétique », « prendre en charge l'anxiété des parents »), mais aussi de permettre la création d'un espace de discussion familial où les questions des « enjeux de l'étude génétique [pourraient être] rediscutés ».

3. Le processus décisionnel

3.1. Eléments pris en compte dans le processus décisionnel conduisant à la prescription ou non d'un test pré symptomatique à un mineur

Après avoir abordé les pratiques médicales concernant la prise en charge des mineurs asymptomatiques, nous avons voulu analyser les éléments susceptibles d'être pris en compte dans le processus décisionnel conduisant les oncogénéticiens à prescrire ou non la recherche de la mutation familiale du gène *TP53* à un mineur asymptomatique.

Une liste d'items a ainsi été établie (cf. méthodologie, tableau 2) et proposée aux oncogénéticiens ; ils devaient pour chaque item indiquer si cet élément influençait leur décision de prescrire le test génétique, en graduant cette influence entre jamais, parfois et toujours.

Nous présentons dans la figure 5 les résultats à cette question, en séparant les médecins selon qu'ils aient été ou non déjà confrontés à une demande parentale de test pré symptomatique pour un mineur. Le rationnel de cette analyse différentielle repose sur le fait que les médecins n'ayant pas été confrontés à cette question dans le cadre du syndrome de Li et Fraumeni répondent en se projetant dans une situation hypothétique, et en s'inspirant sans doute de leur expérience dans la prise en charge d'autres pathologies génétiques familiales. Par contre, les médecins ayant été confrontés à des demandes parentales peuvent répondre en explicitant les

arguments qu'ils ont considérés dans leur propre décision de réaliser ou non ce type de test.

L'analyse des résultats montre que certains éléments sont d'avantage considérés dans le processus décisionnel, et ce quelque soit l'expérience du médecin face à cette question.

Ainsi, la majorité des médecins (>60%) considèrent que leur décision serait toujours influencée par :

- les risques de conséquences négatives potentielles (aux plans psychologiques, familiaux et sociaux) de l'annonce d'une mutation présente (14/19) ;
- le fait d'imposer un test à l'enfant, c'est-à-dire empiéter sur sa capacité à choisir ultérieurement (14/19) ;
- le recueil de la position de l'enfant ou de l'adolescent après information (12/19).

De plus, la quasi-totalité des médecins (>85%) considèrent que leur décision serait aussi influencée parfois ou toujours par :

- un second avis d'un collègue ayant une expertise ou une compétence complémentaire (17/19) ;
- la demande de l'adolescent de réaliser le test (17/19) ;
- les recommandations françaises de 2001 concernant la prescription de ce test (17/19) ;
- les conséquences positives potentielles (aux plans psychologiques, familiaux et sociaux) de l'annonce de l'absence de mutation (17/19).
- les conséquences positives potentielles (aux plans psychologiques, familiaux et sociaux) de l'absence de test (16/19).

Enfin, deux items sont plus fréquemment rapportés comme n'influençant jamais la décision:

- l'avis d'un comité d'éthique clinique (9/19 disent que cet élément n'interviendrait jamais dans la décision) ;
- la légitimité des parents de connaître une information génétique prédictive sur le risque de cancer de leur enfant (10/19 disent que cet élément n'interviendrait jamais dans la décision).

Notons également que certains items sont différemment évalués selon que les médecins aient ou non été confrontés à une demande parentale de test génétique pour un enfant asymptomatique. Le tableau 4 récapitule les éléments considérés le plus souvent comme susceptibles de toujours ou de ne jamais influencer la décision selon l'expérience des médecins.

On peut ainsi remarquer que la légitimité des parents influencerait peu la décision des

médecins qui jusqu'à présent n'ont pas été confrontés à une demande parentale (7/9 estiment que cette demande n'influence jamais leur décision), alors qu'elle occupe une place centrale pour les médecins y ayant déjà été confrontés comme d'ailleurs la demande des parents de réaliser le test, (6/10 estiment que ces deux éléments influencent toujours leur décision).

De plus, les conséquences négatives potentielles d'une mutation présente influencent toujours les médecins non confrontés (8/9 : influence toujours, 1/9 : influence parfois), tandis que la position des médecins confrontés est plus modérée quant à cet item (6/10 : influence toujours, 4/10 influence parfois).

Enfin, notons que l'avis d'un comité d'éthique clinique serait plus important pour les médecins non confrontés (3/9 considèrent qu'il n'influencerait pas leur décision) que pour les médecins confrontés (6/10 : n'influence jamais).

	Médecins non confrontés (n=9)	Médecins confrontés (n=10)
Eléments le plus souvent considérés comme susceptibles d'influencer <u>toujours</u> leur décision (taux \geq 60%)	<p>les conséquences négatives potentielles d'une mutation présente (8/9)</p> <p>empêcher l'enfant de choisir ultérieurement (7/9)</p> <p>le recueil de la position de l'enfant/adolescent (6/9)</p>	<p>empêcher l'enfant de choisir ultérieurement (7/10)</p> <p>la légitimité des parents (6/10)</p> <p>la demande des parents de réaliser le test (6/10)</p> <p>le recueil de la position de l'enfant/adolescent (6/10)</p> <p>les conséquences négatives potentielles d'une mutation présente (6/10)</p>
Eléments le plus souvent considérés comme n'influençant <u>jamais</u> leur décision (taux \geq 60%)	<p>la légitimité des parents (7/9)</p>	<p>l'avis d'un comité d'éthique clinique (6/10)</p>

Tableau 4 : Présentation différentielle des éléments susceptibles d'influencer la décision de prescrire un test génétique pré symptomatique à un mineur dans une famille atteinte du syndrome de Li et Fraumeni, selon que les oncogénéticiens aient ou non été confrontés à ce type de demande parentale.

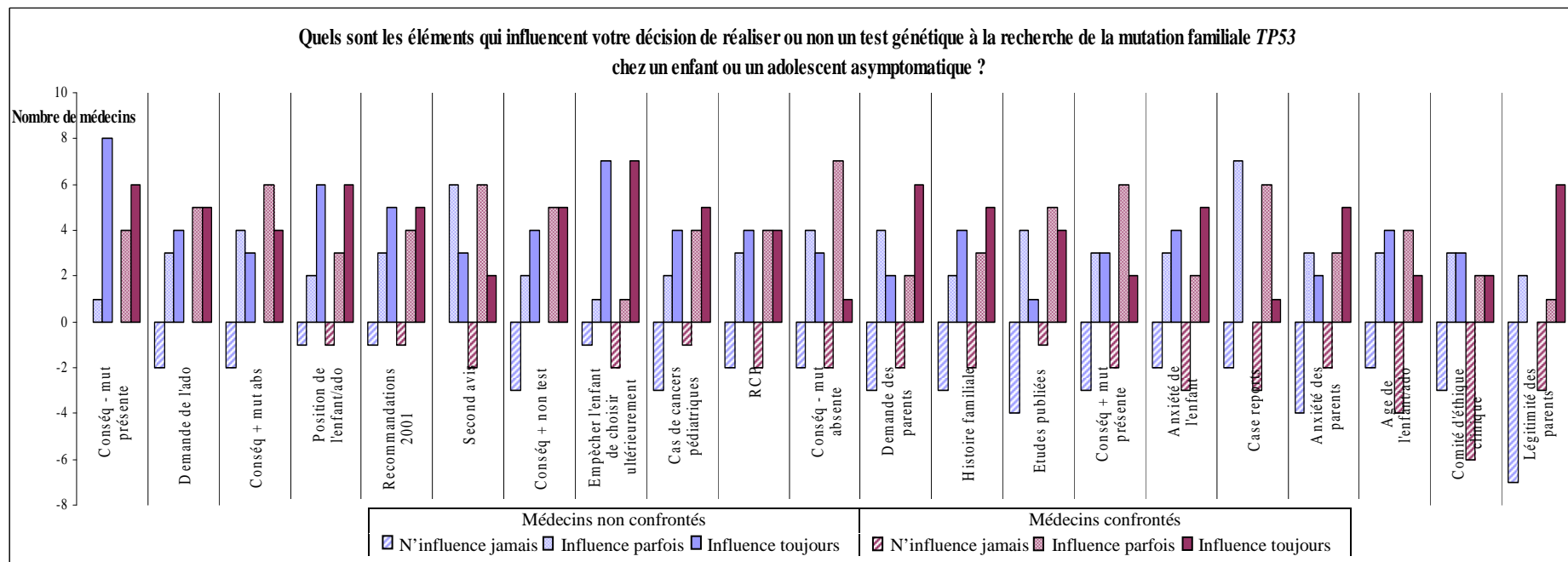


Figure 5 : Réponse à la question d'opinion concernant les éléments susceptibles d'influer la décision de prescrire ou non un test génétique pré symptomatique à un mineur dans une famille atteinte du syndrome de Li et Fraumeni avec mutation familiale du gène TP53 identifiée. Taux de réponse par item, en différenciant les médecins ayant été confrontés à une demande parentale de test pré symptomatique pour un mineur et ceux n'ayant pas été confrontés à ce type de demande.

3.2. Age de réalisation possible du test

Concernant l'âge auquel le test pourrait être réalisé si celui-ci devait être prescrit, les réponses sont hétérogènes. 14 médecins ont répondu à cette question en cochant un âge à partir duquel le test pourrait être réalisé, tandis que 5 médecins se sont abstenus, précisant en commentaire qu'ils ne savaient pas.

9/14 médecins (autant ayant été confrontés que n'ayant pas été confrontés à une demande parentale) considèrent que le test pourrait être prescrit après l'âge de 12 ans ; quatre d'entre eux (un non confronté et trois confrontés) estiment qu'il faudrait attendre l'âge de 18 ans. A l'opposé, quatre médecins (trois non confrontés, un confronté) pensent que le test pourrait être prescrit dès la naissance (figure 6).

15 oncogénéticiens ont précisé leur réponse par des commentaires, indiquant que si une surveillance médicale devait être préconisée alors l'âge de début de cette surveillance correspondrait à l'âge de réalisation du test, tandis que, en l'absence de prise en charge médicale spécifique, ils insistent sur la nécessité de faire participer l'enfant ou l'adolescent à la prise de décision et donc sur la nécessaire prise en compte « de sa maturité, de sa compréhension », mais aussi du contexte familial, et d'une temporisation permettant de repousser la pratique du test à un âge plus tardif. Remarquons néanmoins que la décision parentale de l'âge de réalisation est défendue par un médecin, considérant que si le test peut être prescrit à la demande des parents, alors c'est aussi selon leur demande que l'âge doit être choisi.

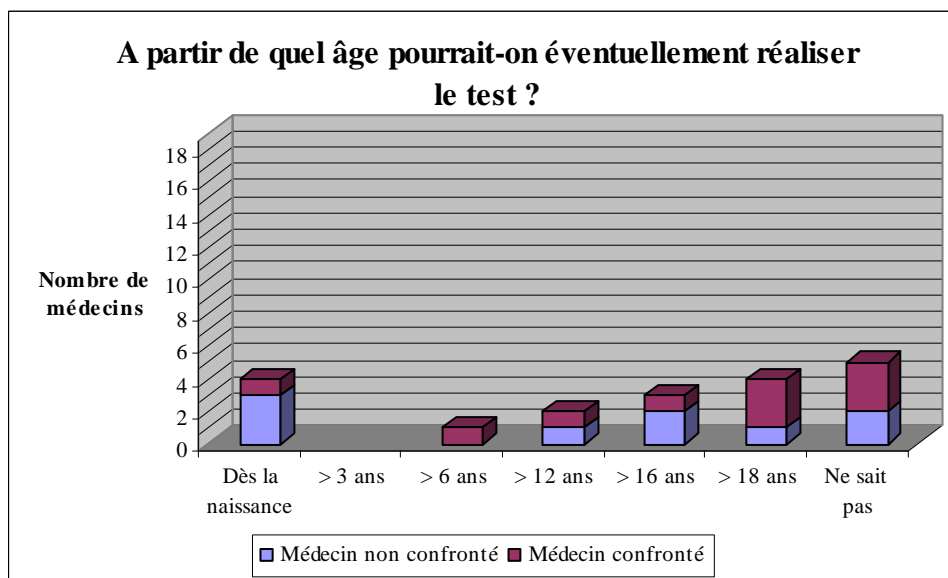


Figure 7 : Modalités de la prise de décision : âge auquel le test pourrait être prescrit. Analyse différentielle des réponses des oncogénéticiens selon qu'ils aient ou non été confrontés à une demande parentale de test pré symptomatique pour un mineur.

3.3. Le décideur

Concernant le(s) décideur(s), il apparaît que la majorité des oncogénéticiens considèrent que la décision n'appartient pas aux parents seuls, mais qu'elle résulte d'une concertation entre le médecin, les parents et l'enfant (11/19) ou l'adolescent (16/19) (figure 6). La participation du mineur à la décision semble donc un point important pour la majorité de ces médecins, confirmant la donnée recueillie préalablement (cf. figure 5) par la question d'opinion concernant l'influence sur la décision de la position de l'enfant ou de l'adolescent.

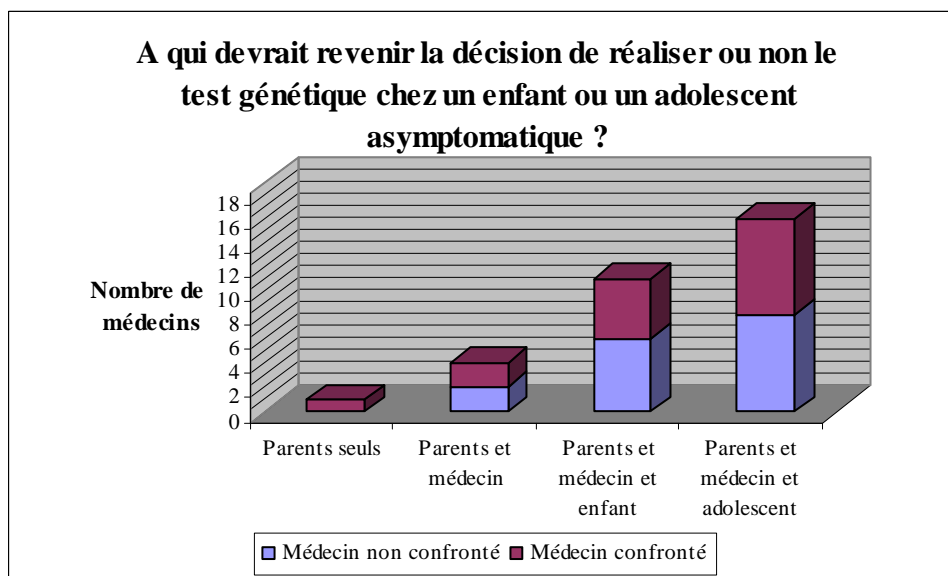


Figure 6 : Modalités de la prise de décision : le(s) décideur(s). Analyse différentielle des réponses des oncogénéticiens selon qu'ils aient ou non été confrontés à une demande parentale de test pré symptomatique pour un mineur.

3.4. Législation et recommandations

L'article R1131-5 du Code de Santé Publique régit la prescription des tests génétiques pré symptomatiques aux mineurs, précisant :

« Les examens ne peuvent être prescrits chez un mineur ou chez un majeur sous tutelle que si celui-ci ou sa famille peuvent personnellement bénéficier de mesures préventives ou curatives immédiates. »

Sachant que le syndrome de Li et Fraumeni est une maladie rare prédisposant aux cancers, notamment à l'âge pédiatrique, pour lesquels aucune stratégie de prévention ou de détection précoce n'a jusqu'à présent été validée chez l'enfant en dehors de l'examen clinique

pédiatrique annuel, la question du caractère adapté de cette loi au cas de figure du syndrome de Li et Fraumeni a été posée aux oncogénéticiens.

18/19 ont répondu, indiquant dans la majorité des cas que la loi était adaptée (13/19, dont 7 n'ayant pas été confrontés et 6 ayant déjà été confrontés à une demande parentale de test pour un mineur asymptomatique). Trois médecins (un non confronté et deux confrontés) ont répondu qu'ils ne savaient pas, précisant que le mot « immédiat » les « troublait ». Néanmoins, un des deux médecins ayant été confrontés à ce type de demande parentale indiquait qu'il considérait plutôt cette loi comme non adaptée, tandis que celui n'y ayant pas été confronté la considérait plutôt comme adaptée.

Enfin un médecin, ayant déjà été confronté à la situation, n'a pas répondu à la question, précisant en commentaire que « pour l'instant il n'y a en effet pas de bénéfice clair à la mise en évidence d'une mutation de p53 chez un enfant ».

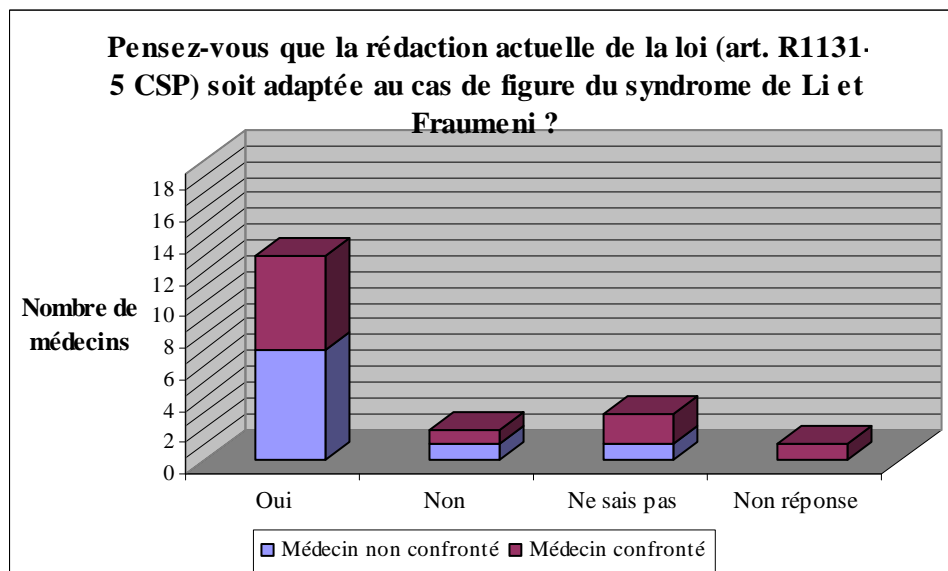


Figure 8 : avis des oncogénéticiens sur le caractère adapté au syndrome de Li et Fraumeni de la législation sur les tests pré symptomatiques aux mineurs (art. R1131-5 du CSP). Analyse différentielle selon qu'ils aient ou non été confrontés à une demande parentale de test pré symptomatique pour un mineur.

En ce qui concerne les recommandations françaises de 2001 (41), celles-ci ne recommandent pas la prescription du test génétique pré symptomatique au mineur :

« Comme dans les autres maladies génétiques pour lesquelles son bénéfice n'est pas évident, le diagnostic pré symptomatique doit être impérativement restreint à l'adulte et ne doit pas être proposé aux enfants à risque. Bien entendu, dans ces familles, la tentation du praticien est souvent grande de vouloir rassurer les parents en démontrant l'absence de la mutation constitutionnelle chez les enfants à risque. Mais cet argument est contrebalancé par le risque d'identifier une mutation chez un enfant asymptomatique, résultat d'intérêt limité sur le plan

médical et souvent dévastateur sur le plan psychologique. »

Il a été demandé aux oncogénéticiens s'ils pensaient que ces recommandations étaient adaptées à la pratique clinique.

16 médecins (huit non confrontés et huit confrontés) considéraient ces recommandations comme adaptées à la pratique clinique (figure 9). Néanmoins, il est intéressant de remarquer que la majorité des oncogénéticiens n'ayant pas été confrontés à cette question du test pré symptomatique au mineur dans les familles atteintes du syndrome de Li et Fraumeni (6/9) la pensaient toujours adaptée alors que les médecins y ayant été confrontés étaient plus réservés (4/10 : toujours adaptée, 4/10 : parfois adaptée).

Deux oncogénéticiens ont répondu ne pas savoir, dans un cas par manque d'expérience dans la prise en charge de ces familles : "je ne vois pas assez de familles LFS pour avoir une idée tranchée sur ces recommandations" (médecin ayant suivi entre 2 et 4 familles).

Quant à savoir si ces recommandations devraient être modifiées, 8/19 oncogénéticiens (autant non confrontés que confrontés) se prononçaient contre leur révision, tandis que 6/19 étaient en faveur (dont cinq médecins qui précédemment avaient déclaré que ces recommandations étaient pour quatre d'entre eux parfois adaptées et pour un, toujours adaptées). 4/19 disaient ne pas savoir (figure 10).

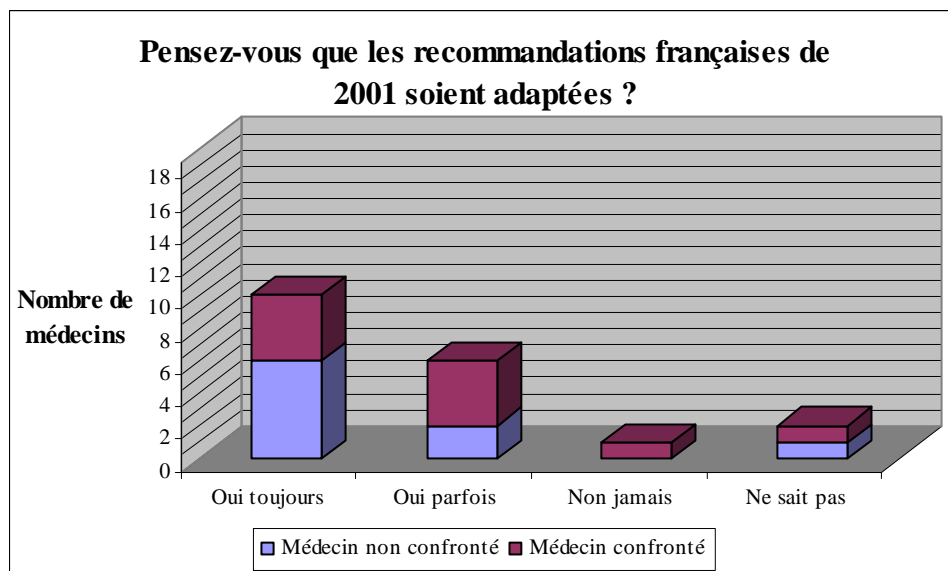


Figure 9 : avis des oncogénéticiens sur le caractère adapté à la pratique clinique des recommandations françaises de 2001 sur les tests pré symptomatiques aux mineurs. Analyse différentielle selon qu'ils aient ou non été confrontés à une demande parentale de test pré symptomatique pour un mineur.

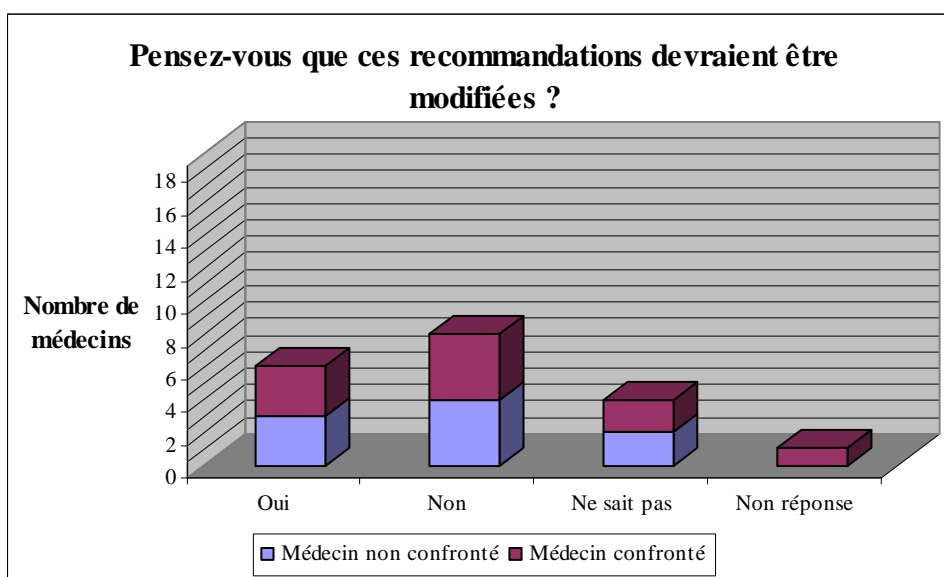


Figure 10 : avis des oncogénéticiens sur la nécessité de réviser les recommandations françaises de 2001 sur les tests pré symptomatiques aux mineurs. Analyse différentielle selon qu'ils aient ou non été confrontés à une demande parentale de test pré symptomatique pour un mineur.

3.5. Synthèse

Les réponses aux questions que nous avons détaillées précédemment peuvent être regroupées en une analyse thématique telle que nous l'avons présentée auparavant dans la méthodologie. En effet, les questions posées permettent d'étudier les éléments suivants, susceptibles d'être pris en compte dans le processus décisionnel conduisant à la prescription ou non d'un test pré symptomatique à un mineur :

- La place des parents dans la décision
- La participation de l'enfant /adolescent à la décision
- L'influence du cadre législatif et normatif
- La place du médecin : le "médecin expert"
- Le rationnel scientifique
- La collégialité dans la décision
- Les conséquences psycho-sociales de la décision

Chacun de ces éléments a été étudié par plusieurs indices. Chaque indice a été coté soit par les médecins eux-mêmes de 0 (n'influence pas du tout la décision) à 2 (influence toujours la décision), soit a dû être recodé, la question l'explorant étant une question fermée (ex : pour étudier la place des parents dans la décision, la question du décideur, en l'occurrence parents seuls, a été posée ; en cas de réponse positive, la cote 2 a été attribuée, contre 0 en cas de

réponse négative. De même, la codécision médecin-parents-mineur a été étudiée en demandant si la décision devait revenir aux parents en accord avec le médecin et l'enfant et/ou en accord avec le médecin et l'adolescent ; en cas de réponse positive à l'une ou l'autre de ces deux propositions, la cote 1 était attribuée, donnant une cote variable de 0 à 2 pour cet indice). Pour chaque indice, la somme des cotes attribuées a été calculée, nous donnant pour 19 questionnaires retournés une cote globale variable de 0 à 38. La moyenne de ces cotes globales a pu ensuite être calculée et ramenée sur 100 pour chacun des éléments considérés comme susceptible d'être pris en compte dans le processus décisionnel, nous permettant dès lors de comparer le poids de chacun de ces éléments non plus pour chaque médecin, mais pour la collectivité des médecins oncogénéticiens ayant répondu au questionnaire.

Le tableau 4 présente les résultats de cette analyse élément par élément, en détaillant les indices ayant permis de les approcher.

Eléments pris en compte dans le processus décisionnel	Indices	Score	
		Par indice	Par élément
Autonomie des parents	Demande des parents	22/38	35/100
	Légitimité des parents à connaître le statut génétique de leur enfant	17/38	
	Décision par les parents seuls	2/38	
Participation de l'enfant/adolescent à la décision	Demande de l'adolescent	26/38	69/100
	Position de l'enfant/adolescent quant au test	29/38	
	Codécision médecin-parents-enfant/adolescent	27/38	
	Age de l'enfant/adolescent	19/38	
	Empêcher l'enfant de choisir ultérieurement	30/38	
Influence du cadre législatif et normatif	Caractère adapté de la loi (art R1131-5 CSP)	26/38	76/100
	Influence des recommandations françaises de 2001	27/38	
	Caractère adapté de ces recommandations	34/38	
Place du médecin : le « médecin expert »	Décision avec le médecin par opposition à la décision des parents seuls	36/38	71/100
	Second avis médical	22/38	
	Réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP)	23/38	
Rationnel scientifique ¹	Histoire familiale du cancer	23/38	53/100
	Cas de cancers pédiatriques dans la famille	24/38	
	Etudes publiées <i>Case reports</i>	19/38 15/38	
Collégialité dans la décision ²	Second avis médical	22/38	53/100
	RCP	23/38	
	Comité d'éthique clinique	15/38	
Conséquences psycho-sociales de la décision	Anxiété des parents de ne pas savoir	20/38	60/100
	Anxiété de l'enfant de ne pas savoir	22/38	
	Conséquences positives de ne pas tester	24/38	
	Conséquences négatives d'une mutation retrouvée	32/38	
	Conséquences positives d'une mutation retrouvée	19/38	
	Conséquences négatives d'une mutation absente	19/38	
Conséquences positives d'une mutation absente	24/38		

Tableau 4 : Eléments pris en compte dans le processus décisionnel conduisant à la prescription ou non d'un test pré symptomatique à un mineur, explorés par différents indices.

¹ Dans l'analyse du rationnel scientifique, doivent être distingués le rationnel empirique voire psychologique, fondé sur un raisonnement personnel intégrant l'histoire particulière familiale, et le rationnel fondé sur les preuves, en rapport avec des articles publiés.

² Dans la collégialité, doivent être distinguées la collégialité médicale (second avis, RCP) et la collégialité sociale (comité d'éthique clinique).

4. Nature et modalités de l'information à délivrer aux familles atteintes du syndrome de Li et Fraumeni

4.1. Information à délivrer au couple parental

La question de la nature de l'information à délivrer à un couple de parents dont un des deux membres est porteur d'une mutation germinale du gène *TP53* a été posée aux oncogénéticiens, concernant :

- les risques de cancer à l'âge pédiatrique ;

- le diagnostique anténatal ;
- les tests pré symptomatiques aux mineurs.

Un oncogénéticien n'a pas répondu à cette question, sans en préciser la raison. Les réponses des 18 autres médecins sont rapportées dans la figure 11.

Il apparaît que les oncogénéticiens délivreraient spontanément aux parents une information sur le risque global de cancers pendant l'enfance en cas de mutation germinale *TP53* héritée (15/18 ont répondu que cette information devait toujours être délivrée et 3/18 selon les cas), sans pour autant entrer dans le détail des types de cancers susceptibles de survenir (seuls 5/18 donneraient toujours l'information sur la nature des cancers les plus fréquents en fonction de l'âge et 2/18 estimaient que l'information délivrée devrait toujours préciser tous les risques, y compris les plus rares, auxquels l'enfant est exposé en cas de mutation). Par contre, la quasi-totalité des oncogénéticiens (17/18) estimaient nécessaire de toujours informer les parents sur les incertitudes concernant les « risques réels de cancer [de l'enfant] dans le syndrome de Li et Fraumeni », un de ces médecins précisant d'ailleurs que ce syndrome est caractérisé par sa « grande variabilité d'expression à l'intérieur d'une même famille (nous avons une famille par exemple avec une adolescente décédée d'un médulloblastome, une enfant décédée à 2 ans d'un glioblastome, mais le père [...] était porteur et asymptomatique) ».

L'information sur les possibilités de diagnostique prénatal (DPN) et préimplantatoire (DPI) occuperait également une place importante, puisque respectivement 14/18 et 12/18 médecins ont répondu qu'il serait nécessaire de toujours donner une information sur le DPN et le DPI. Notons qu'un seul médecin nous a dit ne pas parler de diagnostique pré natal ou préimplantatoire « s'il n'y a pas de demande des patients », expliquant : « en parler s'il n'y a pas de demande, n'est-ce pas déjà les influencer ? ».

Enfin, concernant l'information sur les tests pré symptomatiques aux enfants, la question, telle qu'elle était posée, ne nous a pas permis de définir précisément le type d'information susceptible d'être délivrée. Notons cependant qu'en commentaires deux médecins nous indiquaient qu'ils estimaient nécessaires de toujours informer les familles sur l'impossibilité de tester avant la majorité un enfant asymptomatique.

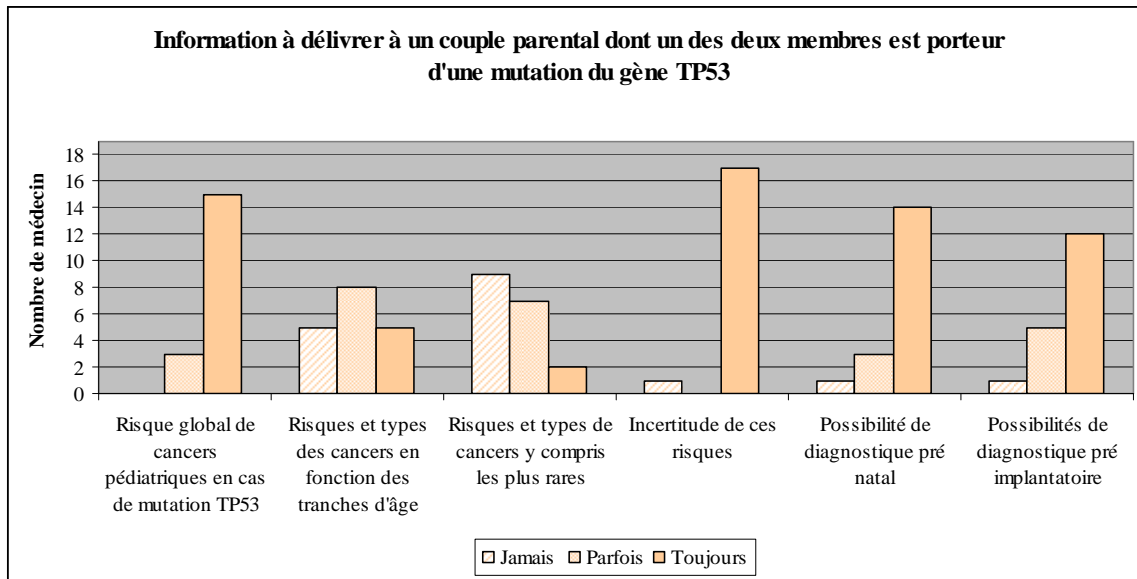


Figure 12 : Nature de l'information à délivrer à un couple parental dont un des deux membres est porteur d'une mutation germinale TP53.

4.2. Information à délivrer au mineur asymptomatique dont le statut génétique est inconnu

Nous avons interrogé les oncogénéticiens sur les modalités d'information du mineur asymptomatique non testé, et plus précisément sur trois types d'informations susceptibles de lui être délivrées:

- l'existence d'une mutation dans la famille ;
- les risques liés à cette mutation pour les adultes comme les enfants et adolescents ;
- les conséquences pratiques en découlant, dont modalités de réalisation des tests pré symptomatiques et de surveillance.

Quant à la question de qui doit réaliser cette information, trois points sont à considérer. Tout d'abord, les parents jouent un rôle essentiel dans l'information, et pour la majorité des oncogénéticiens (14/18), c'est aux parents que revient naturellement la primauté d'informer leur enfant sur l'existence d'une mutation dans la famille et les risques qu'elle entraîne. Par contre, deuxième point essentiel, tous les oncogénéticiens sont d'avis que les médecins généralistes et pédiatres de ville ne sont a priori pas compétents pour délivrer ce type d'information, car la pathologie en question est rare, et peu connue voire inconnue des médecins non spécialistes. Au mieux, un travail de collaboration pourrait être initié de sorte que ce type d'information puisse être délivré « de façon concertée », garantissant ainsi la cohérence du discours entre les différents intervenants. Enfin, l'oncogénéticien est

l'interlocuteur essentiel dans l'information des mineurs « en complément des parents » (pour 17/19 médecins), et notamment dans l'explication des risques liés à la mutation et des modalités de prise en charge (tests pré symptomatiques et surveillance). Il y a ainsi une information différentielle selon la nature de l'interlocuteur, depuis les parents responsables d'une première information sur la prédisposition familiale, à l'oncogénéticien, responsable d'une information plus détaillée sur la nature des risques et les modalités de prise en charge.

Par contre, aucun consensus n'apparaît quant à l'âge auquel ces informations devraient être délivrées au mineur. Ainsi cinq oncogénéticiens ont précisé que l'âge dépend de la maturité de l'enfant et du contexte familial, et que par conséquent « il ne peut y avoir de règles », tandis que pour quatre autres médecins, c'est plutôt l'histoire oncologique familiale qui peut influencer sur l'âge de révélation de la prédisposition puis d'information sur les risques. Huit médecins ont néanmoins tenté de donner des tranches d'âge (6 ans : 1 ; 7 ans : 1 ; 8-12 ans : 3 ; adolescence : 2 ; 18 ans : 1). De l'analyse de ces données, il ressort que l'information qualifiée précédemment comme étant du ressort du spécialiste (risques encourus, modalités pratiques de prise en charge) devrait plutôt être différée à la pré adolescence ou à l'adolescence, tandis que l'information sur l'existence d'une prédisposition, potentiellement délivrée par les parents, peut être plus précoce, de sorte que s'installe une progression dans la nature et la quantité d'informations délivrées, l'important étant, comme l'écrit un des médecins interrogés, « d'éviter le secret familial ».

5. Place de la recherche dans la prise en charge des mineurs asymptomatiques

La question de l'inclusion des mineurs asymptomatiques issus de familles atteintes du syndrome de Li et Fraumeni a été posée aux oncogénéticiens, qui ont répondu par l'affirmative à une grande majorité (15/19). Six d'entre eux considéraient même qu'il conviendrait d'inclure systématiquement ces enfants et adolescents dans des protocoles de recherche. Seul un médecin s'est prononcé contre leur participation à la recherche (figure 12). Notons que quatre médecins ont précisé en commentaires que la recherche était essentielle, « indispensable », du fait des « peu de données disponibles », l'objectif étant « de faire progresser la pratique clinique », mais aussi, tout simplement, de « pouvoir être actif dans la prise en charge ».

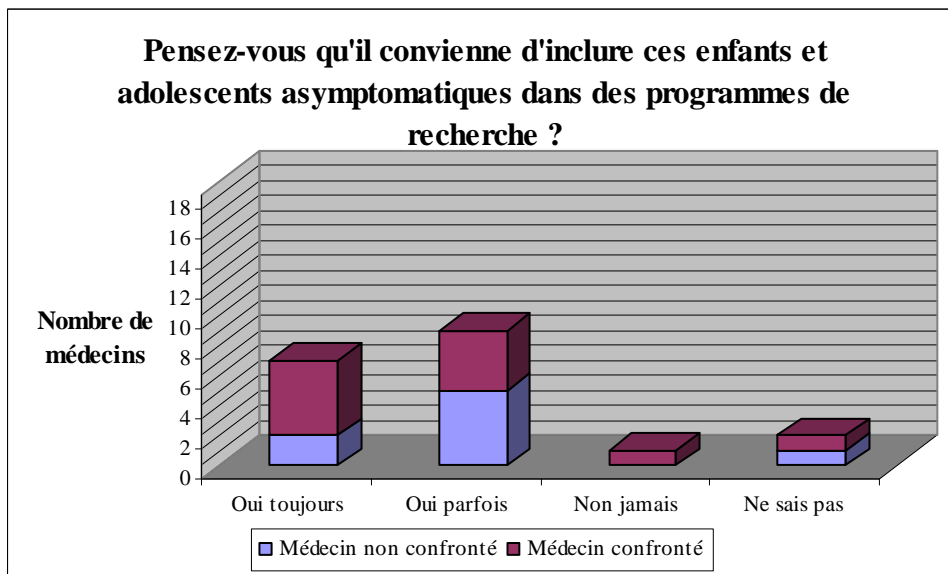


Figure 12 : avis des oncogénéticiens sur la nécessité de réviser les recommandations françaises de 2001 sur les tests pré symptomatiques aux mineurs. Analyse différentielle selon qu'ils aient ou non été confrontés à une demande parentale de test pré symptomatique pour un mineur.

DISCUSSION

Les données scientifiques disponibles indiquent que les individus atteints du syndrome de Li et Fraumeni (porteurs de mutation *TP53*) sont exposés à un risque élevé de cancer, et ce dès l'enfance. Mais la précision de ce risque est difficile, la description du syndrome ayant évolué au cours des vingt dernières années et les indications de test génétique ayant en parallèle été progressivement élargies. Ainsi les derniers critères diagnostiques (99) proposaient d'étendre les indications de test à des cas de tumeurs isolées sans histoire familiale associée (corticosurrénalome, tumeur des plexus choroïdes) et à des histoires oncologiques familiales moins sévères que dans les définitions initiales (deux cas de cancers du spectre LFS chez des apparentés au premier degré, dont un avant 46 ans et l'autre avant 56 ans). Les tableaux cliniques familiaux observés aujourd'hui sont donc très variables dans les types de cancers comme dans leur âge de survenue et les mutations elles-mêmes sont très souvent différentes d'une famille à l'autre sans pour autant qu'une corrélation génotype-phénotype n'ait été mise en évidence. D'autres gènes ont également été impliqués dans la modulation du risque de cancer, mais ces dernières découvertes ne peuvent être utilisées à l'heure actuelle dans la pratique clinique.

La surveillance proposée aux apparentés asymptomatique mutés repose sur des recommandations prenant en compte l'imprécision de ces risques. Elle comporte (41;80):

- pendant l'enfance, un examen clinique pédiatrique annuel sans examen complémentaire systématique;
- à partir de 20-25 ans pour les femmes, échographie et IRM mammaire tous les ans, avec palpation des seins dans l'intervalle chez le gynécologue; discuter mammectomie bilatérale prophylactique;
- selon les antécédents familiaux, à partir de 25 ans, pour les hommes et les femmes, coloscopie tous les 2 à 5 ans;
- autres examens complémentaires ciblés en cas d'antécédents familiaux évoquant un risque accru de développer un type particulier de tumeurs.

De façon à optimiser cette surveillance, des recherches sont en cours, utilisant des techniques nouvelles comme le pet-scan (75) ou l'IRM corps entier (communication personnelle).

Concernant le mineur asymptomatique, dans la mesure où seule une surveillance clinique est

recommandée, les experts français ont considéré qu'il était préférable de ne pas réaliser de test chez les enfants, la mise en évidence d'une mutation n'entraînant pas d'évident bénéfice médical mais pouvant occasionner des conséquences psychologiques particulièrement délétères (41).

Dans le travail ici présenté, nous avons décidé d'interroger les oncogénéticiens français ayant suivi des familles atteintes du syndrome de Li et Fraumeni. Nous avons cherché à savoir quelle prise en charge médicale et psychologique était proposée aux enfants et adolescents asymptomatiques et quelles étaient les attitudes et positions des oncogénéticiens concernant les tests pré symptomatiques. La question de l'adaptation des recommandations françaises à la pratique clinique a donc été posée.

5.1. Validité de l'étude

Le syndrome de Li et Fraumeni est une pathologie rare et actuellement en France une centaine de familles seraient identifiées comme porteuses d'une mutation du gène *TP53* (communication personnelle). Etant réparties sur tout le territoire, et dans la mesure où il n'y a pas de centralisation des prises en charge pour ces familles, chaque centre de cancérologie a pu suivre quelques familles ; notons cependant que l'Institut Gustave Roussy a acquis une expérience plus particulière du fait de l'importance des travaux de recherche qui y ont été menés.

La majorité des centres français interrogés (19/33) a répondu, et 15 centres ont retourné le questionnaire complété, parmi lesquels d'importants centres de cancérologie français, plus susceptibles d'avoir suivi un grand nombre de familles. Nous pouvons donc estimer avoir obtenu les réponses des personnes les plus impliquées dans le conseil génétique de ces familles, et pourtant, seuls six médecins parmi ceux ayant répondu au questionnaire ont déclaré avoir suivi plus de cinq familles, confirmant le caractère relativement confidentiel de ce type de prise en charge pour la majorité des oncogénéticiens.

Notre enquête ne répond donc pas dans ces résultats à une exigence d'exhaustivité. Nous espérons identifier et recueillir les avis des personnes les plus concernées par cette problématique. Nous intéressés à une maladie orpheline, notre taux de réponse et les données recueillies nous permettent de penser que cet objectif a été atteint, même si tous les centres n'ont pas répondu et que certains médecins ayant certainement suivi des familles ne nous ont pas retourné le questionnaire.

2. Prise en charge du mineur asymptomatique

2.1. La gestion du risque

« La notion de prédisposition génétique au(x) cancer(s) est une notion relative : elle correspond à une augmentation du risque de cancers, ou d'un cancer donné, chez une personne, par rapport au risque moyen observé dans la population générale » (95). L'identification d'une telle prédisposition s'intègre de ce fait dans une stratégie de gestion des risques.

L'agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (devenue depuis Haute Autorité de Santé HAS), dans une publication de 2003 sur les « principes méthodologiques de la gestion des risques en établissement de santé », définissait la gestion des risques comme une « démarche [visant] à concilier la prise de risque avec la maîtrise des dangers qui l'accompagnent et donc à rendre le risque acceptable. Elle recherche un équilibre entre le bénéfice attendu et le risque accepté. Trop peu de risques acceptés ou trop de risques acceptés menacent la qualité des résultats » (3). Appliquée dans cette publication essentiellement aux risques encourus par les patients lors de soins prodigués par les établissements de santé, cette définition peut aussi être étendue à la gestion médicale des risques pour la santé encourus par des individus jusqu'à présents « non malades ». L'individu apparaît dès lors comme disposant d'un « capital santé », susceptible d'être entamé à l'occasion de maladies, que nous pourrions qualifier de « dommages ». L'objectif serait alors de préserver ce capital des dommages qui le menacent en mettant en place des politiques adaptées de « traitement des risques », consistant « soit à ne pas s'exposer au risque soit à mettre en place des défenses en profondeur intervenant si possible avant la réalisation du risque ou à défaut après pour en limiter les conséquences » et reposant sur une « combinaison de trois mécanismes : la prévention, la récupération, l'atténuation ou protection ». « La prévention et la récupération visent à réduire la fréquence du risque, leur objectif est d'éviter la survenue d'un événement redouté »; tandis que l'atténuation ou protection « permet de réduire les conséquences d'un risque qui s'est réalisé, elle repose sur des actions dont la mise en œuvre atténue les conséquences d'un risque qu'il est impossible d'éviter. »

Dans une prédisposition génétique au cancer comme le syndrome de Li et Fraumeni, les stratégies de gestion du risque de cancer reposent essentiellement sur des mesures de type « atténuation », le risque ne pouvant être supprimé ni même le plus souvent réduit par des mesures spécifiques. Certes des mesures générales applicables à la population générale

peuvent être préconisées concernant l'alimentation, l'activité physique ou les consommations de toxiques, mais le risque lié à la présence de la mutation ne peut être annulé, à l'exception du risque de cancer du sein en cas de mammectomie bilatérale prophylactique. La prise en charge repose donc essentiellement sur des mesures visant à limiter les conséquences du risque, à atténuer la gravité du dommage.

Cependant pour que des mesures rationnelles de gestion des risques puissent être adoptées, encore faut-il que le risque soit correctement identifié et analysé (fréquence, gravité). Or, si les risques ont pu globalement être identifiés pour un enfant porteur de mutation *TP53* (cf. liste des cancers de l'enfant du spectre LFS détaillée en introduction), les données disponibles à l'heure actuelle ne sont pas suffisantes pour les préciser d'avantage.

Dans cette situation d'incertitude, différentes stratégies de détection précoce des cancers ont été élaborées, qu'il s'agisse de protocoles de recherche ou de stratégies mises en place spécifiquement pour le suivi d'une famille. Le pet-scan a ainsi été utilisé dans un étude ayant inclus 15 adultes permettant l'identification de cancers chez trois patients asymptomatiques (75). Hors protocole, d'autres examens ont pu être réalisés pour des enfants asymptomatiques sans antécédent de cancer, avec par exemple en plus de l'examen clinique des dosages sanguins de testostérone et de cortisol annuels (4), ou des analyses de sang et d'urine standards tous les deux mois, des tests biochimiques tous les quatre mois, des marqueurs tumoraux (ACE, AFP, CA-125, CA-99), une radiographie de thorax et une échographie abdominale tous les six mois (70). Néanmoins, aucune de ces stratégies n'est actuellement validée. De ce fait, les recommandations limitent le suivi systématique du mineur asymptomatique à un examen clinique pédiatrique annuel.

La gestion du risque apparaît ainsi différer grandement d'une équipe à l'autre et des recommandations à la pratique clinique. Ces différences pourraient s'expliquer par des appréciations différentes soit du niveau de risque initial encouru par le patient, soit du niveau de risque résiduel acceptable après mise en place d'une stratégie d'atténuation. Dans cette situation d'incertitude où le risque de cancer chez un enfant asymptomatique porteur d'une mutation *TP53* ne peut être défini avec précision, trois attitudes doivent donc être distinguées.

a) Attitude fondée sur l'*Evidence-Based Medicine*

Une première attitude, de nature rationnelle, fondée sur les études publiées, les preuves, et relevant de l'*Evidence-Based Medicine*, peut être considérée.

Comme aucune stratégie utilisant des examens complémentaires n'a prouvé son efficacité, il serait alors légitime dans une telle attitude de proposer une surveillance exclusivement clinique, d'autant plus que le risque n'est pas précisément connu (prévalence des cancers de l'enfant de 10 à 20% (20;53) mais pas d'estimation récente du risque avec des critères diagnostiques élargis). Avec ce type de surveillance, limitée, l'enfant ne serait pas exposé à un risque résiduel inacceptable autrement dit l'examen clinique annuel et la vigilance des parents seraient suffisants pour permettre une détection précoce ne faisant pas perdre de chances à l'enfant par rapport à d'autres mesures de détection qui pourraient être initiées. Fondée sur les preuves, cette décision suivrait les recommandations d'experts et les *guidelines* nationales ou internationales.

Néanmoins, cette attitude nécessite de connaître le niveau de preuves des recommandations qui doit être suffisant pour que celles-ci ne correspondent pas seulement à un avis isolé d'expert, mais bien à l'aboutissement d'une réflexion critique menée par un ou plusieurs groupes et prenant en compte les données actuelles de la littérature. Dans cet objectif, l'HAS a rédigé des bases méthodologiques pour quatre types de recommandations (recommandations pour la pratique clinique, conférences de consensus, consensus formalisés et auditions publiques) adaptées à l'abondance des données disponibles dans la littérature médicale et scientifique, au niveau de controverse du sujet étudié et à son implication en terme de santé publique (49) ; elle a également mis en place un comité de validation des recommandations de bonne pratique (50). L'*Evidence-Based Medicine* repose donc sur une évaluation de la littérature médicale aboutissant à un instant donné à la rédaction de recommandations, validées par un comité lui conférant un statut quasi normatif. Une attitude rationnelle, fondée sur les preuves, nécessite pour être légitime cette analyse critique des preuves et des recommandations, analyse qui reste à la charge du praticien si elle n'a pas été réalisée par un organisme extérieur comme l'HAS.

Si l'*Evidence-Based Medicine* se fonde sur les données acquises de la science, il faut aussi souligner que ces données sont en perpétuelle évolution. Le cas particulier de la recherche doit donc ici être mentionné, car elle seule permet l'évolution nécessaire des données scientifiques au profit des pratiques. Un exemple est le développement actuel de l'IRM corps entier dans la surveillance des patients porteurs de mutation *TP53*, dans l'objectif de détecter un large spectre de tumeurs. En se fondant sur des données scientifiques, la recherche permet donc également d'assurer un suivi rationnel des patients. Par conséquent, même si la nature de la recherche est expliquée, même s'il est bien précisé que la stratégie essayée n'est peut-être pas la plus bénéfique et même si un consentement est signé, le protocole devient, pour le

patient, sa surveillance effective et par là même un soin dispensé de manière rationnelle pour son bien, c'est-à-dire pour réussir à détecter le plus précocement possible un cancer.

L'attitude rationnelle, fondée sur les preuves, peut donc conduire soit à suivre les recommandations dont le niveau de preuves est jugé suffisant après une analyse critique des données scientifiques et de la recommandation elle-même, soit à développer des protocoles de recherche en sachant que, concernant la surveillance des porteurs asymptomatiques et *a fortiori* celle des enfants, la recherche se confondra à leurs yeux avec le soin.

b) Attitude fondée sur l'expérience clinique

Une seconde attitude pourrait être fondée sur l'empirisme, sur l'expérience clinique du praticien, mais aussi sur des croyances et des *a priori* non démontrés. La perception, pour le médecin comme pour la famille, du risque de cancer chez un enfant muté asymptomatique pourrait dépendre par exemple de l'histoire oncologique familiale, et notamment des antécédents de cancers pédiatriques dans la fratrie. La stratégie proposée devrait alors prendre en compte ce différentiel de risque selon les familles pour que dans tous les cas elle contribue à en réduire les conséquences jusqu'à un niveau acceptable pour le praticien comme pour la famille. Des examens complémentaires pourraient alors être décidés en concertation avec les parents pour la surveillance systématique de cet enfant considéré « à plus haut risque ».

La relation parents-médecin joue dans ce type d'attitude un rôle fondamental, car l'appréciation du risque, s'il ne se fonde pas sur des données scientifiques reconnues, peut être considérablement influencé par le risque ressenti par les parents, qui lui-même est souvent en rapport avec leur propre histoire de vie (personnelle et familiale). Dès lors, la réponse apportée par la médecine prédictive serait « de l'ordre d'une médecine préventive personnalisée [...]. En effet, quels seraient l'utilité et le bénéfice à rechercher un risque génétique, si aucune mesure ne pouvait être proposée en vue de prévenir la maladie, ou du moins d'en minimiser les risques ? » (76). De plus, la responsabilité du médecin est engagée dans ces situations et il a à charge l'obligation de moyens de prodiguer à son patient des « soins consciencieux, attentifs, et, réserve faite de circonstances exceptionnelles, conformes aux données acquises de la science » (Arrêt Mercier rendu par la cour de Cassation le 20 mai 1936), selon des « règles générales de bon sens et de prudence auxquelles on doit se conformer avant tout » (Arrêt Hyacinthe Boulanger rendu le 21 juillet 1862 par la Cour de cassation). Ainsi, face à ce type de prédisposition, où les données de la science sont pauvres, ne sommes-nous pas dans une de ces circonstances exceptionnelles où l'action du médecin

doit être guidée non plus par des preuves, mais par « la prudence interdisant les excès et le bon sens corrigeant ce que peut avoir de timoré, voire de fautif, un excès de prudence » (91) ? A titre d'illustration, nous rapportons le cas décrit dans l'article d'Ariffin, en Malaisie (4). L'histoire familiale était marquée par la survenue d'un rhabdomyosarcome embryonnaire chez une petite fille de 8 mois, qui rechuta deux fois, à 2 ans et 8 ans, conduisant à son décès. Sa petite sœur développa un corticosurréalome à l'âge de six mois, traité efficacement, sans rechute au décours, avec un recul de trois ans. Enfin, la même année que fut porté le diagnostic de corticosurréalome chez la petite sœur, celui de cancer du sein fut porté chez la mère, qui, un an plus tard, développa un cancer controlatéral. Le séquençage du gène *TP53* retrouva une mutation (duplication d'un motif de six paires de bases au codon 334, dans l'exon 10) chez les deux sœurs et leur mère. A la demande des parents le test génétique fut réalisé chez leurs quatre autres enfants, asymptomatiques, âgés de 1 à 12 ans, et retrouva la même mutation chez deux d'entre eux, un garçon de 3 ans et une fille de 18 mois. La question du suivi fut alors discuté, et finalement fut retenue la décision de surveiller les deux enfants asymptomatiques dans l'unité d'oncologie pédiatrique, avec un examen clinique et un dosage de testostérone et de cortisol tous les ans (ces derniers dosages visant à détecter un corticosurréalome asymptomatique). D'autres examens pouvaient être réalisés en cas de symptômes ou d'anomalie aux examens cliniques ou biologiques. Enfin, la surveillance par IRM corps entier fut discutée et rejetée car non prouvée, de coût élevé, et nécessitant l'anesthésie générale de l'enfant le plus jeune.

Cet exemple illustre bien l'attitude basée sur la réévaluation du risque en fonction de l'histoire familiale. Les enfants asymptomatiques mutés étaient considérés à très haut risque de cancer vu les antécédents dans la fratrie, et bien qu'aucune recommandation ne légitime la pratique de dosages hormonaux pour la détection précoce du corticosurréalome dans le syndrome de Li et Fraumeni, ce fut la décision retenue en concertation avec les parents. Le corticosurréalome est en effet une des tumeurs de l'enfant les plus fréquentes en cas de syndrome de Li et Fraumeni et dans la mesure où une des sœurs avait déjà développé ce type de cancer, le risque de récurrence pouvait sembler élevé, conduisant à prescrire une surveillance spécifique de ce risque, ce qui n'était pas possible pour le rhabdomyosarcome, aucun examen à part peut-être le PET-scan ou l'IRM corps entier (non faisables en Malaisie) ne pouvant permettre sa détection précoce. Ainsi, la surveillance adoptée permettait au mieux d'atténuer les conséquences du risque estimé jusqu'à un niveau considéré comme acceptable par les médecins et les parents, sans pour autant exposer l'enfant à des risques ou des désagrément supplémentaires considérés comme déraisonnables pour le bénéfice escompté.

c) Attitude fondée sur l'application du principe de précaution

Une troisième attitude pourrait correspondre à l'application du principe de précaution, qui, transposé à la médecine, était initialement défini pour des mesures politiques visant à la protection de l'environnement (« Lorsque la réalisation d'un dommage, bien qu'incertaine en l'état des connaissances scientifiques, pourrait affecter de manière grave et irréversible l'environnement, les autorités publiques veillent, par application du principe de précaution et dans leurs domaines d'attributions, à la mise en œuvre de procédures d'évaluation des risques et à l'adoption de mesures provisoires et proportionnées afin de parer à la réalisation du dommage. » article 5 de la Charte de l'environnement). Dans le domaine médical, le principe de précaution a été défini par le Conseil d'Etat, qui précisait que « le devoir de précaution se distingue de la simple obligation de prudence ou de diligence » et « s'écarte de la notion de prévention qui impose la prise en compte de risques connus même si leur probabilité est faible. » (25). Il s'agit donc de considérer l'impondérable.

Dans le domaine de la médecine prédictive et des prédispositions au cancer, ce principe trouve son application dans la gestion des risques aussi bien de survenue d'un cancer quand ils ne sont pas mesurables, ni même clairement identifiables comme c'est le cas pour les tumeurs pédiatriques susceptibles de se développer en cas de mutation *TP53*, que de conséquences délétères d'une surveillance inadaptée. En ne s'appuyant plus sur des données scientifiques validées, mais bien sur des risques estimés non prouvés mais considérés comme devant être pris en compte du fait de la potentielle gravité du dommage en cas de concrétisation de ces risques, nous nous plaçons dès lors dans une démarche relevant certainement de la précaution plus que de la prévention au sens défini par le Conseil d'Etat. La gestion de ces risques ne peut dès lors que s'apparenter à une prise en charge maximaliste, fait d'exams itératifs, visant à détecter tous les types de cancer susceptibles de survenir chez ce mineur asymptomatique muté.

L'illustration d'une telle stratégie se trouve dans l'article cité plus haut de Lin, où les examens complémentaires sont nombreux et répétés, sans qu'il n'existe dans ce cas plus d'arguments pour une telle « agressivité » dans la prise en charge que dans d'autres situations familiales. La « prudence et la diligence » ne suffisent plus ici à justifier la prise en charge, qui tire plutôt sa légitimité dans l'application du principe de précaution, et ce au risque « d'entraver la démarche rationnelle actuelle » (Rapport adopté lors de la session du Conseil national de l'Ordre des médecins, avril 1999).

Ces trois attitudes possibles face à la gestion du risque et de l'incertitude peuvent être rencontrées dans le contexte de la prise en charge des enfants asymptomatiques porteurs de mutation *TP53*.

Il est d'ailleurs ici essentiel de préciser que, d'après l'analyse de nos résultats, la prise en charge du mineur asymptomatique muté, en fait rare du fait du faible nombre de tests pratiqués par les oncogénéticiens français dans ces circonstances, se révèle identique à celle des enfants asymptomatiques dont le statut génétique est inconnu. Ce dernier est considéré avant tout comme un enfant à risque. Autrement dit, ce n'est pas parce que le test génétique n'est pas prescrit (seuls trois médecins sur les 10 confrontés à des demandes parentales de test pour leur enfant ont accédé à cette demande), que ces enfants sont considérés comme ayant le même risque que la population générale. L'hypothèse de la présence d'une mutation est retenue jusqu'à preuve du contraire, donc jusqu'à réalisation du test, et la prise en charge proposée à ces enfants est de ce fait identique à celle des enfants asymptomatiques dont on a démontré qu'ils étaient porteurs de la mutation. Pour un des médecins interrogés en entretien, il semblerait que « le médecin n'est pas plus sensibilisé que l'enfant soit testé ou non », témoignant d'une évaluation du risque identique. La prudence exige ici une telle appréciation du niveau de risque. En effet, considéré un enfant muté comme plus à risque qu'un enfant non testé exposerait ce dernier à une potentielle négligence dans la surveillance (par le médecin, mais aussi par la famille car non informée du risque encouru par cet enfant à qui le test n'a pas été prescrit) et *in fine* à un retard diagnostique pouvant entraîner une perte de chance pour cet enfant. De par sa responsabilité qui est engagée au cours des consultations d'information sur les risques, l'oncogénéticien est conduit à proposer aux enfants non testés une surveillance identique à celle des enfants connus porteurs de mutation.

D'après nos résultats, les attitudes des oncogénéticiens français confrontés à la gestion des risques et donc à la surveillance des enfants asymptomatiques correspondent surtout aux deux premières attitudes que nous avons décrites ci-dessus.

Les recommandations, considérées comme rendant compte de l'état de la science, guident les propositions de prise en charge dans la grande majorité des cas. Néanmoins, dans certaines situations familiales, la moitié de ces médecins estiment nécessaire de réviser l'attitude dictée par l'« *Evidence-Based Medicine* », et de réintroduire dans la décision médicale un rationnel plus empirique, voire même psychologique, s'intégrant dans l'espace singulier créé par la

relation médecin-parents-enfant. Il ne s'agit cependant pas de l'application d'un principe de précaution qui pousserait à la multiplication des examens complémentaires, mais bien de « prudence et de bon sens ».

Un écart comparable entre les recommandations et la pratique clinique existe dans les mesures de détection précoce des cancers en population générale. En France, seuls les dépistages des cancers du sein et du colon-rectum sont réalisés dans le cadre d'un programme organisé par les autorités de santé publique, tandis que sont recommandés ceux des cancers du col de l'utérus et de la peau, qui sont des dépistages individuels réalisés à l'initiative des professionnels de santé, sur la base d'arguments scientifiques et de santé publique (54;55). Il n'y a donc actuellement aucune recommandation nationale pour la prescription d'examens complémentaires visant à détecter précocement chez des patients asymptomatiques les cancers de la prostate ou du poumon. En 2005, une étude a été réalisée en France auprès d'un échantillon représentatif de la population française âgée de 50 à 74 ans et de médecins généralistes pour mieux comprendre les paramètres influençant l'adhésion aux recommandations de dépistage (10). L'enquête a ainsi révélé que respectivement 4 % et 58 % des 600 médecins généralistes interrogés recommandaient systématiquement un dépistage du cancer du poumon ou de la prostate à leurs patients âgés de 40 à 75 ans sans antécédent particulier (63 % et 95 % les recommandaient occasionnellement). Les auteurs concluaient: « les données actuelles de la science et les recommandations des sociétés savantes ne sont donc pas les seuls paramètres expliquant les pratiques médicales ni l'adhésion de la population générale à une pratique de dépistage », laissant penser que d'autres éléments étaient considérés par les médecins généralistes dans leur décision de prescrire un test de détection précoce du cancer.

Ainsi, les recommandations fixeraient des règles de bonne pratique, mais dans le colloque singulier, au cours de la consultation médicale, elles ne contraindraient pas le médecin à une conduite à tenir, ou plutôt elles ne représenteraient qu'une des conduites à tenir possibles (la plus scientifique et rationnelle, celle fondée sur les preuves).

Au total, en ce qui concerne la prise en charge des mineurs asymptomatiques issus de familles atteintes du syndrome de Li et Fraumeni, les oncogénéticiens respectent les recommandations en pratiquant peu de tests génétiques. Engageant dès lors leur responsabilité, ils prescrivent la plupart du temps une prise en charge adaptée au niveau de risque de ces enfants, et de ce fait identique que l'enfant soit muté ou n'ait pas été testé, de façon à ne pas leur faire perdre de chance. Néanmoins, la nature même de la surveillance prescrite diffère selon les cas, et bien

que s'inspirant systématiquement des recommandations, les propositions de prise en charge peuvent s'en écarter du fait notamment d'un risque perçu de cancer supérieur pour certains enfants. Ces éléments, d'ordre empirique mais aussi psychologique, ne peuvent être considérés en dehors de la relation médecin-parents-enfant dans laquelle la décision s'inscrit et prend sens.

En cherchant à adapter les recommandations aux spécificités des situations cliniques rencontrées, les oncogénéticiens reconnaissent à l'*Evidence-Based Medicine* son statut de nouveau référentiel des pratiques médicales, guidant la rédaction des guidelines et autres recommandations pour la pratique clinique, mais aussi son essence statistique, la rendant dans certaines situations, insuffisante pour fonder à elle seule la décision médicale. En n'intégrant pas les spécificités individuelles et familiales, la médecine fondée sur les preuves peut ne pas répondre aux exigences éthiques de « prudence et de bon sens ». La décision médicale engage la responsabilité du médecin décideur, responsabilité juridique certes, mais aussi déontologique et morale. Le code de déontologie médicale précise ainsi que « le médecin s'engage à assurer personnellement au patient des soins consciencieux, dévoués et fondés sur les données acquises de la science » (article 32 du Code de déontologie médicale, art R4127-32 du Code de la santé publique), mais, dans un commentaire de cet article, l'Ordre national des médecins ajoute : « ces "données acquises de la science" ne représentent pas pour autant des références claires, simples, indiscutables et définitives.[...] Elle [cette science médicale] donne des indications générales guidant le médecin face à un malade particulier et n'impose pas qu'on les applique sans esprit critique. Cela signifie qu'elles seront suivies simplement dans la plupart des cas, tandis que pour les autres malades le médecin s'en inspirera pour personnaliser une conduite à tenir en y apportant les nuances de l'art médical. Ces nuances ne sont pas le fruit d'une inspiration personnelle extemporanée, elles doivent pouvoir être justifiées sur des critères objectifs » (82).

En parallèle de la nature de la surveillance proposée par l'oncogénéticien, deux autres questions doivent être abordées : qui doit réaliser cette surveillance et quelle place est à conférer à la prise en charge psychologique ?

2.2. Les acteurs de la surveillance médicale

60% des oncogénéticiens ont déclaré que le médecin spécialiste devrait intervenir dans la

surveillance, que ce soit en tant que coordinateur de la surveillance faite par le médecin généraliste ou le pédiatre de ville, ou en tant que médecin référent du suivi. Dans tous les cas, les médecins et pédiatres généralistes apparaissent comme des acteurs de proximité essentiels devant bénéficier d'une information concernant la pathologie, ses risques et ce qui a été dit à la famille, mais aussi d'une aide à la prise en charge quant aux modalités du suivi à mettre en place (quels examens, à quelle fréquence, à la recherche de quelles pathologies...).

Au cours d'un des entretiens, un oncogénéticien a pu préciser sa pensée concernant la mise en place d'un réseau avec un centre de référence. Une telle organisation permettrait une meilleure communication entre les spécialistes et les généralistes et donc une amélioration de la prise en charge des patients et en l'occurrence des mineurs asymptomatiques.

En effet, si la prise en charge médicale de ces enfants et adolescents asymptomatiques implique le spécialiste (oncologue pédiatre et/ou oncogénéticien), ce dernier n'interviendrait néanmoins qu'occasionnellement, par exemple à l'occasion de la consultation de surveillance annuelle. Le pédiatre ou généraliste, référent de proximité pour les familles, resterait donc le premier contacté en cas de symptômes. Dans ces conditions, il apparaît essentiel de favoriser les échanges de sorte que le médecin de proximité puisse se référer si besoin était au spécialiste de façon à définir ensemble la meilleure conduite à tenir (temporisation, examens complémentaires, consultation spécialisée...), ces enfants devant certes être minutieusement surveillés mais la prescription d'examens devant aussi répondre d'une logique de rationalisation des prescriptions. De même, il est important d'accompagner les familles (parents et enfants) dans ces situations fortement anxiogènes, depuis la consultation initiale pour symptômes jusqu'à l'annonce du résultat de l'examen complémentaire éventuellement prescrit, le « débriefing » apparaissant « aussi important que l'acte en tant que tel ».

L'idée d'un réseau spécifique serait donc à développer dans un but d'optimisation des prises en charge.

2.3. La prise en charge psychologique

Concernant la prise en charge psychologique, notre étude a montré que tous les oncogénéticiens proposeraient au moins occasionnellement à ces enfants et adolescents asymptomatiques une consultation avec un psychologue ou un psychiatre, proposition qui serait systématique pour plus de 60 % d'entre eux.

Elle aurait vocation à la fois de soutenir l'enfant et sa famille dans cette situation considérée par les médecins comme particulièrement difficile, du fait notamment de l'incertitude

inhérente à la prédisposition, mais également de créer un espace à la fois de soutien, à l'enfant comme à ses parents, mais aussi de relation et d'information.

La place accordée à cette proposition par les oncogénéticiens est majeure, traduisant leur expérience professionnelle du désarroi de ces familles. L'oncogénétique est née de l'espoir d'une médecine prédictive qui permettrait, si elle déterminait les risques d'un individu donné, de mettre en place des stratégies de prévention adaptées et personnalisées, visant à réduire les risques et leurs conséquences. Mais dans le syndrome de Li et Fraumeni, bien que l'oncogénéticien apporte aux familles la preuve de l'existence d'une prédisposition génétique aux cancers, elle ne leur offre en contrepartie qu'une surveillance ciblée sur certains organes (le plus souvent d'ailleurs limitée à la détection précoce des cancers du sein chez la femme adulte). La prise en charge psychologique apparaît alors comme un soin complémentaire, adapté à ces enfants et adolescents asymptomatiques à qui l'oncogénéticien ne peut proposer de prise en charge spécifique ayant démontré son efficacité.

Cependant les médecins interrogés en entretien nous ont appris que les familles donnent exceptionnellement suite à ces propositions. L'oncogénéticien, en proposant un suivi psychologique, montre ainsi peut être son empathie, et fait ce qu'il estime être « son devoir de médecin ». Il ouvre une porte vers un espace de discussion, mais en pratique, personne ne la franchit. Que penser dès lors d'une telle proposition ? Répond-elle à un besoin réel des familles, qui ne peuvent y donner suite pour des raisons qu'il nous faudrait essayer de comprendre, ou bien répond-elle à un besoin des médecins ?

L'ambivalence autour de la « question psy » résulte de cette difficulté inhérente à la prise en charge de patients pour qui la médecine semble prise au dépourvu. Cependant, dans d'autres pathologies, une standardisation, une protocolisation de la prise en charge a été adoptée, et le recours à ces entretiens est considéré véritablement comme bénéfique. Dès lors, il ne s'agit plus d'une simple proposition mais bien d'une prescription. Dans le conseil génétique, cette protocolisation a été adoptée pour certains tests comme celui de la maladie de Huntington, où des consultations psychologiques sont obligatoirement réalisées avant que le patient ne donne son consentement et après réception des résultats. Par contre, concernant la prise en charge des mineurs dans les familles atteintes du syndrome de Li et Fraumeni, il n'y a pas de protocolisation, ni d'ailleurs de recommandation en faveur d'une telle protocolisation des pratiques cliniques, qui sont laissées au jugement de chacun. Et pourtant, ce n'est pas parce que l'oncogénéticien ne prescrit pas de test, qu'il ne doit pas adopter pour ces consultations une méthodologie fondée sur des besoins rationnellement évalués des patients. Autrement dit, la prise en charge psychologique ne doit pas se limiter à un comblement du vide créé par

l'absence de prise en charge spécifique, mais elle doit répondre d'un besoin évalué dans ces familles. Si elle apparaissait comme pouvant apporter un bénéfice, la proposition devrait alors peut-être se faire prescription, si besoin par une protocolisation de la prise en charge.

La poursuite de notre étude, en interrogeant les familles, cherchera à apporter des éléments de réponse complémentaires à cette question de la nature et des modalités de la prise en charge à proposer aux enfants et adolescents asymptomatiques.

De plus, dans la mesure où une voie possible d'optimisation de la prise en charge de ces enfants et adolescents serait la création de réseaux de soins spécifiques, il pourrait être intéressant d'interroger les médecins généralistes et pédiatres mais aussi les patients sur l'intérêt d'un tel cadre de soins. En effet, cette réflexion serait d'autant plus importante à poursuivre que la loi « Hôpital, Patients, Santé et Territoires » adoptée par l'Assemblée Nationale en juin 2009 prévoit l'organisation de tel réseaux : « les professionnels de santé peuvent s'engager, à leur initiative, dans une démarche de coopération ayant pour objet d'opérer entre eux des transferts d'activités ou d'actes de soins ou de réorganiser leurs modes d'intervention auprès du patient » (Article L4011-1 du Code de la santé publique). Les modalités de création de ces « démarches de coopération » sont définies dans les articles L4011-2 et L4011-3 du Code de la santé publique.

3. De la réalisation des tests pré symptomatiques aux mineurs : entre autonomie parentale et responsabilité médicale

La médecine prédictive a pour objectif de déterminer le risque d'un individu à développer une pathologie donnée de façon à lui proposer une prévention de ces risques ou du moins une atténuation de ces conséquences. Mais certaines maladies génétiques, comme la maladie de Huntington, accessibles à un diagnostic pré symptomatique, ne peuvent faire l'objet de telles mesures de prévention ou d'atténuation chez l'enfant comme chez l'adulte, faisant poser la question générale des limites à imposer aux tests prédictifs. En réponse, les déclarations, avis et autres recommandations ont affirmé que ces tests n'étaient réalisables que sur prescription médicale et à des fins médicales. Nous pouvons citer à titre d'exemple l'avis n°46 du comité consultatif national d'éthique qui stipule : « Toute détermination de caractères du génotype d'un individu ne doit être entreprise qu'à des fins médicales sur prescription ou à des fins scientifiques et que si le sujet a donné spécifiquement son consentement écrit » (24), ou encore l'article 12 de la convention européenne sur les Droits de l'Homme et la biomédecine

(dite convention d'Oviedo) : « Il ne pourra être procédé à des tests prédictifs de maladies génétiques ou permettant soit d'identifier le sujet comme porteur d'un gène responsable d'une maladie soit de détecter une prédisposition ou une susceptibilité génétique à une maladie qu'à des fins médicales ou de recherche médicale, et sous réserve d'un conseil génétique approprié » (26).

Cette notion de « fins médicales » doit être précisée car dans une maladie génétique telle que la maladie de Huntington où il n'existe pas de prévention ni de traitement possible permettant de limiter les risques ou les conséquences de la maladie, certaines personnes ont revendiqué un droit de savoir, arguant que les bénéfices possibles de la réalisation d'un tel test soient supérieurs aux inconvénients ou risques potentiels (soulagement si absence de mutation, possibilités d'organiser sa vie si mutation présente notamment en ce qui concerne la procréation...). Ainsi Ségolène Aymé, dans un article publié dans la revue trimestrielle du Haut Conseil de la santé publique en 2001, estimait que « le bénéfice peut être purement la levée du doute sur le risque » ; elle ajoutait : « l'appréciation de ce qui constitue un bénéfice réel ou non doit être laissée à la personne testée, car elle seule peut mettre en balance avantage et inconvénient du test dans sa propre problématique » (6). Il reviendrait donc à l'individu de peser les arguments pour et contre le test, et d'estimer, par lui-même, les avantages qu'il pourrait retirer de sa réalisation. La décision de réaliser ou non le test n'appartiendrait dès lors plus au médecin, mais bien à l'individu, considéré comme libre et autonome, sous condition que cette autonomie puisse s'exercer, autrement dit que l'individu soit doué de la capacité et du discernement suffisant pour consentir à la réalisation d'un tel test, mais aussi qu'il ait pu être correctement informé des avantages et inconvénients, qui devront donc avoir été préalablement évalués par le médecin, conformément à l'article 5 de la déclaration universelle sur le génome humain et les droits de l'homme de l'UNESCO : « Une recherche, un traitement ou un diagnostic, portant sur le génome d'un individu, ne peut être effectué qu'après une évaluation rigoureuse et préalable des risques et avantages potentiels qui leur sont liés [...] Dans tous les cas, le consentement préalable, libre et éclairé de l'intéressé(e) sera recueilli. [...] Le droit de chacun de décider d'être informé ou non des résultats d'un examen génétique et de ses conséquences devrait être respecté » (83). La notion de « fins médicales » ne se limite donc pas à des actions thérapeutiques ou préventives, mais recouvrent également des aspects psycho-sociaux, essentiels à considérer pour des pathologies génétiques ne bénéficiant pas de prévention ou de traitement mais pour lesquelles la connaissance du statut de porteur peut avoir des conséquences en terme de plan de vie personnelle ou professionnelle, de procréation (recours à une procréation médicalement

assistée pour éviter de transmettre la mutation à sa descendance), de gestion psychologique de l'incertitude...

La décision de réaliser un test pré symptomatique résulte *in fine* d'une relation, d'une concertation, entre un individu à risque d'être porteur d'une mutation génétique et un médecin devant l'informer sur la « nature de l'examen, la signification des résultats, l'existence éventuelle d'une prévention et d'une thérapie ainsi que leurs contraintes » (24). Le test ne se conçoit que dans cet espace créé par la relation médecin-patient et la décision de réaliser ou non le test doit répondre à une double exigence, à la fois de respect de l'autonomie du patient, se vérifiant dans la codécision et le consentement informé, et de la bienfaisance médicale, finalité de la prescription du test, *telos* de la démarche de médecine prédictive.

L'émergence et la diffusion des tests pré symptomatiques en accès libre sur internet, en dehors de toute consultation médicale, ont remis en question ce cadre de prescription (77). Fondant leur soi-disant légitimité sur la revendication d'un droit absolu de l'individu à connaître son statut génétique, ils effacent le rôle du médecin dans la décision, jusqu'à l'effacer même de la démarche de test, l'information n'étant plus dispensée par lui, mais en libre téléchargement sur le net. Dans une tribune publiée dans La Croix en 2009, Pierre Le Coz, à propos de cette revendication d'accès libre au test, posait la question suivante : « Quel motif peut-on mettre en avant pour empêcher les gens d'accéder à leur moi génétique » ? (64)

En ce qui concerne le mineur, la problématique doit être posée différemment, car il ne s'agit plus ici de la question du droit de l'individu à accéder à son « moi génétique », mais plutôt celle de « l'accès libre à une information génétique qui touche à l'intimité d'un tiers » (64)

Actuellement, la prescription des tests génétiques pré symptomatiques aux mineurs est très règlementée. Le principe fondateur légitimant la décision de réaliser ces tests comme d'ailleurs tout soin médical est la considération du meilleur intérêt de l'enfant, principe énoncé dans la déclaration d'Ottawa de l'Association Médicale Mondiale sur la santé des enfants : « le meilleur intérêt de l'enfant sera le critère principal lors de la délivrance de soins ». La responsabilité du médecin, mais aussi des autorités compétentes, est d'assurer la protection de l'enfant et de garantir ce meilleur intérêt, y compris dans les actions de santé : « les enfants doivent être protégés contre des procédures de diagnostic et de traitement ou des recherches inopportunes » (5).

C'est en vertu de l'application de ce principe de protection de l'enfance que le législateur français a précisé : « les examens ne peuvent être prescrits chez un mineur [...] que si celui-ci ou sa famille peuvent personnellement bénéficier de mesures préventives ou curatives

immédiates » (article R1131-5 du CSP). En limitant la prescription des examens génétiques aux situations où l'enfant (ou sa famille) peut bénéficier de telles mesures, le législateur indique que le test ne peut être réalisé que dans l'intérêt de l'enfant, et non dans une démarche d'accès libre au test à la demande du mineur ou d'un tiers. D'ailleurs dans une revue des différentes recommandations nationales, internationales et avis de comités d'experts concernant les tests pré symptomatiques aux enfants, publiée en 2006 (mis à jour en 2009 à l'occasion de la révision des recommandations de la société européenne de génétique), il apparaissait que la justification de la réalisation de ce type de test se fondait d'abord sur le bénéfice médical (13;14).

3.1. Protéger le meilleur intérêt de l'enfant

a) Du cadre législatif à l'évaluation de la balance bénéfices/risques

L'analyse transversale de nos résultats nous permet d'objectiver l'importance que les oncogénéticiens accordent à ce principe de protection du meilleur intérêt de l'enfant.

Tout d'abord, il s'agit de promouvoir la santé de l'enfant et de limiter, comme le prévoit la loi (Article R1131-5 du CSP), l'utilisation des tests génétiques aux situations où des mesures préventives ou curatives pourront être instaurées, empêchant par là-même la revendication par les parents d'un droit inconditionnel à connaître le statut génétique de leur enfant. Les oncogénéticiens interrogés semblent être en accord avec ce principe puisque pour 70% d'entre eux, cet article de loi est adapté au cas de figure du syndrome de Li et Fraumeni. De plus, à la quasi-unanimité, ils se sont prononcés contre une décision parentale unilatérale, autrement dit contre un accès libre des parents au test.

Ensuite, il s'agit pour le médecin d'évaluer l'intérêt du test et, dans le cas de la recherche d'une mutation comme celle du gène *TP53* où le bénéfice médical n'est pas prouvé (pas de démonstration d'une réduction de la morbi-mortalité en cas de test réalisé et de surveillance spécifique mise en place), de s'assurer de sa non-malfaisance. Identifier les conséquences négatives potentielles d'un test qui serait réalisé et retrouverait la mutation apparaît ainsi être l'élément le plus susceptible d'influencer la décision de réaliser ou non le test, tous les médecins interrogés prenant en compte cet élément (et ce, de façon systématique pour 75% d'entre eux). Agir dans le meilleur intérêt de l'enfant, c'est donc avant tout ne pas lui nuire, ce qui guide largement le processus décisionnel des oncogénéticiens face à une demande parentale de test pré symptomatique.

Enfin, si la détermination du meilleur intérêt de l'enfant passe par une exigence de non-malfaisance, la responsabilité du généticien est aussi de tenter d'identifier au mieux les effets bénéfiques potentiels de son action. Nous avons vu plus haut qu'il n'y avait pas de bénéfice médical prouvé à faire ce test, or comme nous l'avons déjà noté, c'est le bénéfice médical qui d'abord en justifie la prescription comme l'indiquent les différentes recommandations internationales. Cependant, la recherche du meilleur intérêt de l'enfant peut également intégrer des considérations psychologiques, familiales ou sociales (14). Ainsi, lorsque l'on interroge les oncogénéticiens sur les conséquences psycho-sociales du test, les deux éléments les plus pris en compte dans la décision (au moins occasionnellement pour 60% des oncogénéticiens) sont les conséquences positives de l'absence de test et les conséquences positives d'un test ne retrouvant pas la mutation. Si en réalisant le test, il y a un risque de nuisance, il peut donc aussi y avoir des avantages pour l'enfant (ou sa famille) à faire ce test, comme d'ailleurs à ne pas le faire, et la décision prise ne pourrait être éthique, si elle ne prenait en considération ces éléments. Néanmoins, l'analyse globale des réponses formulées à la question de la prise en compte des conséquences psycho-sociales de la décision montre que l'élément le plus important à considérer pour les oncogénéticiens reste le risque de conséquences délétères de la réalisation du test.

Au total, la nécessité de protéger l'enfant s'exprime fortement dans les réponses analysées et s'il semble essentiel de ne pas permettre un accès libre des parents au statut génétique de leur enfant, c'est-à-dire sans limite, sans condition, sans contrôle. Il est de la responsabilité du généticien de s'assurer de la non-malfaisance de son action. La balance bénéfice/risque devra bien entendu être étudiée, mais s'agissant d'un enfant et d'un examen des caractéristiques génétiques au bénéfice médical incertain, le principe semblant légitimer la décision serait la non-malfaisance, « l'obligation de ne pas infliger de mal à autrui », « de *s'abstenir intentionnellement* d'agir en causant le mal », le mal étant ce qui « entrave les intérêts de la personne affectée » (7).

Les recommandations rédigées en 2001 semblent s'appuyer sur ce principe de non-malfaisance pour proscrire la réalisation du test recherchant les mutations du gène *TP53* chez les mineurs, en mettant en avant le caractère « souvent dévastateur sur le plan psychologique » de la révélation de la présence d'une mutation. Des avantages au test sont notés (notamment rassurer en l'absence de mutation), mais l'absence de bénéfice médical avéré et surtout le risque de « faire du mal », ici de générer des conséquences psychologiques délétères, l'emportent, pour les auteurs, dans la décision, amenant à la conclusion suivante,

sans appel : « le diagnostic pré symptomatique doit être impérativement restreint à l'adulte et ne doit pas être proposé aux enfants à risque » (41).

Les résultats de notre étude ont montré que la majorité des oncogénéticiens (85%) considéraient que cette recommandation était adaptée, traduisant leur attachement à ce principe de non-malfaisance, mais notons que pour 40% d'entre eux, la recommandation n'était pas adaptée à tous les cas, et ce d'autant plus qu'ils avaient été confrontés à des demandes parentales de test. Par conséquent, si l'anticipation des risques de conséquences délétères de la réalisation d'un test est une condition nécessaire à la prise de décision, témoignant de l'importance accordée à la non-malfaisance et à la protection de l'enfant, elle n'est néanmoins pas suffisante pour légitimer en toutes circonstances une proscription du test telle qu'énoncée dans la recommandation française. Rappelons d'ailleurs, que 6/19 oncogénéticiens étaient en faveur d'une révision de ces recommandations, 5/19 ne se prononçaient pas et 8/19 étaient contre. La recommandation ne fait donc pas l'unanimité en toute circonstance.

b) Du principe de non malfaisance à l'application d'un principe de précaution : la recommandation en question

Pour mieux comprendre cette position des oncogénéticiens vis à vis des recommandations, il est ici important de noter que « l'obligation de ne pas infliger de mal à autrui » ne se conçoit qu'après estimation des risques que ce mal survienne. Autrement dit la décision de ne pas agir n'est légitimée qu'à la condition qu'un risque de conséquences « venant entraver les intérêts de la personne affectée » ait pu être identifié et évalué. A défaut, il s'agirait de l'application d'un principe de précaution, ce qui pose la question de la nature des risques encourus par ces enfants asymptomatiques pour qui un test prescrit pourrait mettre en évidence une mutation du gène *TP53*.

Les seuls articles publiés sur les risques liés à la révélation de la présence de ce type de mutation rapportaient une faible expérience pédiatrique.

Dans le premier article rapportant l'expérience du département de génétique de Manchester, seuls quatre enfants (âgés de 5, 7, 9 et 10 ans) issus de deux familles différentes avaient été testés (sur 26 enfants ayant un risque de 50% d'être porteurs de la mutation issus de 31 familles identifiées porteuses de mutations *TP53*). Les auteurs ne rapportaient pas de conséquence délétère de la révélation du statut génétique de ces enfants, avec 12 ans de recul, mais plutôt des avantages tels que la diminution de l'incertitude et, en l'absence de mutation,

une réduction de l'inquiétude parentale permettant une « démedicalisation » (37).

Le second article rapportait les résultats d'une étude réalisée aux Pays-Bas sur les conséquences psycho-sociales du test génétique *TP53*. Il n'y était pas rapporté de différence statistiquement significative entre les individus testés et non testés concernant l'anxiété, les craintes de développer un cancer pour soi ou ses apparentés et la qualité de vie (70 participants de plus de 16 ans avec un risque d'au moins 50 % d'être porteurs de la mutation, répartis en 52 testés, dont 10 avaient déjà eu un cancer, et 18 non testés) (62).

Ainsi, peu de données sont disponibles sur la question des conséquences psycho-sociales potentielles de la recherche d'une mutation *TP53* chez les enfants, par contre cette question a été plus largement débattue pour d'autres maladies génétiques.

Les premières recommandations publiées en 1990 concernaient la maladie de Huntington, maladie à révélation tardive, pour laquelle le test pré symptomatique n'a aucun bénéfice médical (aucune mesure de prévention, d'atténuation, ni traitement possible). Considérant que les tests pré symptomatiques pouvaient exposer le mineur à des conséquences délétères (psychologiques, familiales et sociales), il était conclu à la nécessité de différer ces tests à l'âge adulte (103). Cette recommandation fut par la suite étendue aux autres pathologies à révélation tardive ne bénéficiant pas de mesures préventives ou curatives. La *Clinical Genetics Society* (CGS-UK) expliquait cette décision en dressant dans son rapport une première liste d'inconvénients liés à la réalisation de ce type de test chez le mineur (21):

- le test irait à l'encontre de l'autonomie ultérieure de l'enfant, de sa capacité à choisir une fois adulte s'il souhaiterait ou non le test,
- le résultat serait nécessairement transmis aux parents d'où une perte de la confidentialité due à l'enfant,
- le test pourrait occasionner des conséquences psycho-sociales délétères, comme une baisse de l'estime de soi, une modification de la perception familiale de l'enfant testé, des discriminations dans l'éducation, l'emploi et les assurances, ou des difficultés ultérieures à établir des relations socio-affectives.

Commentant ce rapport dans un éditorial de la même année, Theresa Marteau, professeur de psychologie de la santé au *King's College* de Londres, rappelait que la recommandation faite par la *Clinical Genetics Society* de ne pas réaliser de test pré symptomatique à des mineurs pour des maladies à révélation tardive et en l'absence de bénéfice médical du fait de ses conséquences délétères potentielles ne se fondait pas sur des données scientifiques publiées, mais bien sur des considérations éthiques et légales. Elle précisait également que les conséquences du test pouvaient considérablement varier en fonction de la manière dont il était

réalisé, mais aussi en fonction des ressources économiques, sociales et émotionnelles de l'individu et de sa famille. Elle concluait sur la nécessité de mener des recherches dans ce domaine, aussi bien prospectives, en incluant tout mineur testé dans un programme étudiant spécifiquement ces conséquences psycho-sociales, que rétrospectives, auprès des personnes ayant déjà été testées pendant l'enfance (74).

Depuis, de nombreux débats ont alimenté cette controverse sur les tests pré symptomatiques aux mineurs, confrontant l'expérience clinique des praticiens, l'éthique, la philosophie et le droit (40). Par contre, très peu d'études ont été publiées sur les conséquences de ces tests, malgré des appels répétés à la recherche dans ce domaine (30;31).

Les quelques études et faits cliniques publiés concernaient surtout des maladies pour lesquelles un bénéfice médical probable ou avéré existait, comme le diabète MODY (où le test pouvait conduire à une détection précoce du diabète par dosage de la glycémie et recherche de glycosurie) (92;93), la polypose adénomateuse familiale (pour laquelle une surveillance par coloscopie était instaurée en cas de mutation présente vers l'âge de 10-12 ans) (22;23;78;79) et quelques autres exemples rapportés par les professionnels dont la maladie de Huntington (32). Ces études ne rapportaient pas de conséquences particulièrement délétères sur l'enfant ou sa famille. Notons une dernière étude, rétrospective, qualitative, ayant consisté à interroger des individus ayant eu un test pré symptomatique pour la polypose adénomateuse familiale ou la maladie de Huntington alors qu'ils étaient adolescents ou jeunes adultes (test prescrit entre 10 et 17 ans pour la polypose et entre 17 et 25 ans pour la maladie de Huntington). Cette étude montrait des effets positifs comme négatifs à la réalisation du test, et ce, que le test ait conclu à la présence ou à l'absence de mutation, mais aussi des effets positifs comme négatifs du processus de test en lui-même. Les conséquences rapportées par ces adolescents et jeunes adultes (12 à 26 ans) étaient d'ailleurs beaucoup plus diverses que les conséquences attendues, notamment celles présentées par la CGS-UK (31).

La question des conséquences des tests pré symptomatiques aux mineurs n'est donc pas résolue et d'autres recherches sont nécessaires comportant, comme le proposait Rony Duncan (31), des évaluations psycho-sociales itératives avant, pendant et après ces tests.

Depuis 20 ans, les recommandations se sont néanmoins précisées. Ainsi, certaines recommandations, notamment anglo-saxonnes, ont distingué parmi les maladies où le test n'a pas de bénéfice médical prouvé, celles à révélation tardive (comme la maladie de Huntington) et celles susceptibles de débiter pendant l'enfance (syndrome de Li et Fraumeni), considérant dans ce dernier cas que la balance bénéfice/risque ne pouvait être évalué en dehors du contexte familial et que par conséquent il était possible de réaliser le test s'il existait un

bénéfice psychologique ou social pour l'enfant ou sa famille, la décision revenant dans ces cas *in fine* aux parents (1;36;88).

En France, compte-tenu de l'incertitude concernant les conséquences possibles de ces tests et bien que le syndrome de Li et Fraumeni exposât l'enfant à des risques de cancer, la recommandation a demandé la suspension de tout test *TP53* chez les mineurs asymptomatiques, ce qui pourrait relever d'avantage de l'application d'un principe de précaution conduisant à un moratoire, que d'une exigence de non-malfaisance. Cette hypothèse permettrait de comprendre le décalage entre l'approbation globale de la recommandation par les oncogénéticiens et leur demande, ou leur hésitation, quant à sa révision. Pour François Ewald, philosophe et professeur titulaire de la chaire d'assurances du conservatoire nationale d'arts et métiers, il y a en effet « deux manières différentes d'envisager le principe de précaution : soit on considère qu'il s'agit d'un processus de délibération qui ne préjuge pas de la décision finale - en situation d'incertitudes, j'analyse tous les paramètres et j'opte pour la solution la plus adaptée ; soit j'interprète le principe de précaution en décidant qu'à partir du moment où il y a une incertitude, je suspends toute action, j'ometts d'agir : c'est la logique du moratoire. [...] Le principe de précaution est toujours lié à la défense d'un système de valeurs précis. [...] Nous sommes donc, en réalité, dans une bataille de valeurs. » (39). En se fondant sur le principe de précaution, la recommandation répondrait à une exigence de responsabilisation du médecin face aux risques potentiels de son action, mais en l'envisageant *in fine* selon la logique du moratoire, elle bloquerait toute action, empêchant le médecin de réévaluer la situation selon un autre système de valeurs, expliquant ainsi les réponses apportées par la moitié des médecins : la recommandation française n'est pas adaptée à toutes les circonstances.

Nous avons montré jusqu'ici que la décision conduisant à prescrire ou non le test se fondait d'abord sur la responsabilité du médecin de protéger l'enfant, d'agir dans son meilleur intérêt, en analysant notamment les risques de conséquences délétères d'un test qui n'a pas de bénéfice médical prouvé. Néanmoins, d'autres éléments interviennent dans la décision. La suite de notre discussion consistera à analyser ces différents éléments.

3.2. La demande parentale

Si l'accès libre au test n'est actuellement pas envisageable dans le contexte juridique français, la protection de l'enfance imposant une réglementation limitant les examens des

caractéristiques génétiques à des fins médicales, les parents peuvent formuler au médecin une demande de test pour leur enfant, et ce bien qu'il leur ait été expliqué que celui-ci n'ait actuellement pas de bénéfice médical prouvé. Il s'en suit une discussion entre le médecin, oncogénéticien, et les parents pour déterminer si ce test peut être prescrit, autrement dit si les conditions requises à sa prescription sont réunies et ce dans le meilleur intérêt de l'enfant. La réponse apportée par le médecin à une telle demande parentale peut donc soit avoir été a priori déterminée et s'imposer comme la réponse légitime, soit se fonder sur la codécision, la légitimité de la réponse reposant sur la discussion aboutissant à l'accord conclu entre les deux parties.

Trois points seront développés pour mieux comprendre la nature de la réponse apportée par les oncogénéticiens face à une demande parentale de test *TP53* : tout d'abord la réalité de la demande parentale, puis la légitimité de cette demande et enfin la légitimité de l'interdit susceptible de lui être opposé.

a) Evaluation de la demande parentale

Considérons d'abord la réalité de la demande. Les résultats de notre étude ont montré que parmi les 16 oncogénéticiens ayant répondu au questionnaire et ayant été confrontés à la problématique de la prise en charge du mineur asymptomatique, 10 (60%) avaient eu à répondre à des demandes parentales de test, demandes formulées en connaissance des risques encourus par l'enfant (85% des médecins informent les parents de ces risques tout en leur expliquant dans 95% des cas l'incertitude concernant la réalité de ces risques). Il reste par contre difficile d'estimer la proportion de familles demandeuses, néanmoins, il semblerait que cette proportion soit plus faible, le nombre de demandes déclarées par les oncogénéticiens étant toujours inférieures à quatre (cinq médecins n'ont été confrontés qu'à une ou deux demandes), exception faite d'un médecin, ayant eu plus de dix demandes (notons que ce médecin, ayant l'expérience la plus importante dans la prise en charge de ces familles, a une activité essentiellement pédiatrique ; il suit donc le plus souvent des familles avec des enfants ayant été atteints de cancer).

L'évaluation de la demande parentale a fait l'objet de diverses études, concernant notamment les prédispositions génétiques aux cancers du sein et de l'ovaire, menées soit en population générale, soit chez des personnes ayant bénéficié d'un test génétique. Ainsi, 218 personnes testées pour le gène *BRCA1* ont été interrogées, quatre à sept mois après avoir reçu le résultat de leur test (positif ou négatif). Il leur était demandé si elles étaient favorables au test pré

symptomatique chez le mineur dans cette prédisposition qui expose à des risques de cancer uniquement à l'âge adulte et pour laquelle une surveillance est proposée pour les femmes après 20 ans. 26,1% se sont prononcées pour, les hommes, non mutés et sans enfant étant les plus en faveur du test. Lorsque la question était posée aux 104 personnes ayant des enfants de moins de 18 ans pour savoir s'ils souhaiteraient faire tester leurs propres enfants, la réponse était « oui » pour 17,3% d'entre eux (48). A l'inverse, dans une étude menée en population générale, donc chez des individus non directement confrontés à la problématique du cancer ni à celle de la prédisposition génétique, la majorité des parents interrogés en focus groupe disaient qu'ils souhaiteraient connaître le statut génétique de leur enfant (exemple pris du test *BRCA1*), estimant d'ailleurs que la décision leur revenait de droit (18). Une autre enquête interrogeait des parents de la population générale américaine avec enfants âgés de moins de 17 ans pour savoir s'ils souhaiteraient que leur enfant soit testé pour une maladie sans traitement connu, dont l'âge de survenue était variable (enfant ou adulte) et qui dans un cas était sévère (parfois mortelle) et dans l'autre cas était d'une sévérité imprévisible. 35% des 1342 parents ayant participé à l'étude ont répondu qu'ils seraient favorables à un test pré symptomatique pour une maladie grave et la même proportion s'est prononcée en faveur du test pour une maladie au pronostique incertain. Dans les deux cas, 35% des parents ne savaient pas qu'elle serait leur position (98).

Ainsi, bien que pour des personnes non concernées se projetant dans un cas hypothétique, le désir de connaître le statut génétique de leur enfant puisse être fort, pour les parents confrontés de fait à cette question, les avis sont beaucoup plus partagés et réservés, témoignant de considérations personnelles variables selon des paramètres qui restent à déterminer. Le fait que la maladie puisse se révéler précocement pendant l'enfance ou l'adolescence est sans doute un des facteurs motivant la demande parentale, ce qui serait à vérifier auprès des familles atteintes du syndrome de Li et Fraumeni. En tout cas, comme nous l'avons vu précédemment, cet élément a été retenu par certaines recommandations (36;88) pour catégoriser les demandes de test.

La question du test pré symptomatique aux mineurs se pose donc dans les familles, et pour certains parents, il y a bel et bien une demande d'accès à l'information génétique de leur enfant.

b) De la légitimité de la demande parentale

La question suivante est dès lors celle de la légitimité de cette demande parentale. Pour les

oncogénéticiens que nous avons interrogés, cette légitimité semble faible, comme en témoigne l'évaluation que nous en avons faite : 50% des médecins interrogés estiment que cet élément n'influence jamais leur décision de prescrire le test. D'ailleurs, quand nous couplons cette question à celle de la demande parentale et à celle de l'accès libre au test, nous obtenons une notion plus globale que nous pouvons considérer comme évaluant l'influence des parents dans la décision. Or, cette notion apparaît être la moins prise en compte, avec une note globale de 35/100 (cf. résultats, tableau 5, synthèse concernant les éléments pris en compte dans le processus décisionnel). Cependant, soulignons ici l'importance de l'analyse différentielle selon que les médecins aient ou non été confrontés à une demande parentale de test, car si 75% des médecins non confrontés ont considéré que la légitimité parentale ne devrait jamais être prise en considération, 60% des médecins y ayant été confrontés ont estimé qu'elle influençait toujours leur décision. De la même manière, si seulement 20% des médecins non confrontés ont estimé que la demande parentale devrait toujours être prise en compte, 60% des médecins confrontés estiment qu'elle influence toujours leur décision. Il y aurait donc là aussi un décalage entre la pratique et le cas théorique.

Ainsi, si l'influence des parents semble peu importante de prime abord, c'est d'une part qu'il n'est pas reconnu de droit absolu des parents à connaître le statut génétique de leur enfant (95% contre une décision des parents seuls), et d'autre part que seule la confrontation à la demande parentale permet d'appréhender à quel point il peut être nécessaire de considérer cette demande dans le processus décisionnel.

Trois arguments nous semblent importants à développer pour expliquer cette légitimité potentielle des parents à intervenir dans la décision.

Tout d'abord, il faut intégrer dans cette discussion les évolutions récentes du droit des malades. La loi du 4 mars 2002, postérieure aux recommandations françaises, affirmait la nécessaire participation du patient à la décision médicale : « Toute personne prend, avec le professionnel de santé et compte tenu des informations et des préconisations qu'il lui fournit, les décisions concernant sa santé. Le médecin doit respecter la volonté de la personne après l'avoir informée des conséquences de ses choix » (Article L. 1111-4 du CSP). Concernant les décisions médicales pour les mineurs, il était précisé : « Les droits des mineurs [...] sont exercés [...] par les titulaires de l'autorité parentale [...]. Ceux-ci reçoivent l'information prévue par le présent article, sous réserve des dispositions de l'article L. 1111-5. Les intéressés ont le droit de recevoir eux-mêmes une information et de participer à la prise de

décision les concernant, d'une manière adaptée à leur degré de maturité » (Article L1111-2 du CSP). Ainsi, les parents, titulaires de l'autorité parentale, exercent les droits du mineur et doivent bénéficier d'une information leur permettant de participer à la décision médicale concernant sa santé. Le mineur a droit à l'information et son consentement sera toujours « recherché s'il est apte à exprimer sa volonté et à participer à la décision » (Article L1111-4 du CSP), mais les parents restent les décideurs, sauf dérogations prévues par la loi.

Les parents exercent donc un rôle essentiel dans la décision, et ils ne peuvent en être exclus que dans des circonstances particulières, relevant (1) de l'urgence thérapeutique, les médecins ne pouvant matériellement obtenir leur consentement sans que le temps nécessaire à son obtention ne porte préjudice à l'enfant (Article R4127-42 du CSP), (2) du refus de soins indispensables par le titulaire de l'autorité parentale risquant d'entraîner des conséquences graves pour la santé du mineur (Article L1111-4 du CSP), (3) de l'opposition du mineur à la consultation des titulaires de l'autorité parentale « afin de garder le secret sur son état de santé » alors que « le traitement ou l'intervention s'impose pour sauvegarder [sa] santé » (Article L1111-5 du CSP), (4) de l'interruption volontaire de grossesse si la mineure désire garder le secret (Article L2212-7 du Code de sante publique), (5) de « la prescription, la délivrance ou l'administration de contraceptifs aux personnes mineures » (Article L5134-1 du CSP). La législation française reconnaît donc, de droit, la légitimité des parents à participer aux décisions médicales concernant leur enfant et à décider pour et avec lui.

Concernant le conseil génétique, il apparaît donc légitime de considérer la position parentale dans le processus décisionnel conduisant à prescrire ou non un test génétique.

Ensuite, rappelons que les parents sont informés du risque que leur enfant puisse développer un cancer à l'âge pédiatrique s'il est porteur de la mutation en même temps que de l'incertitude de ce risque.

Dès lors, il est possible que le risque perçu par les parents soit différent d'une famille à l'autre. Par exemple, le fait d'avoir été confronté au cancer de l'enfant pourrait augmenter la perception du risque et expliquer des demandes plus fréquentes de la part de ces familles, mais ceci est une hypothèse qui nécessiterait d'être testée en interrogeant les familles.

De plus, si jusqu'à présent il n'a pas été démontré de bénéfice médical à proposer de manière systématique des examens complémentaires aux enfants à risque, une surveillance médicale avec un examen clinique pédiatrique au moins une fois par an est proposée, sous la coordination le plus souvent du médecin spécialiste, oncologue pédiatre ou oncogénéticien. Il serait donc faux de dire qu'aucune mesure n'est instaurée chez l'enfant asymptomatique à

risque, d'autant plus que les médecins que nous avons interrogés ont déclaré qu'ils pouvaient adapter cette surveillance à la situation familiale et au risque perçu de cancer, soit en augmentant la fréquence des consultations, soit en prescrivant des examens complémentaires systématiques ou selon les symptômes.

Par conséquent, si la demande parentale est motivée par une perception accrue du risque de cancer pour leur enfant, et si cette perception est partagée par le médecin (car par exemple en rapport avec une histoire familiale de cancers pédiatriques), la demande pourrait devenir d'autant plus légitime pour le médecin. Le test pourrait dans ces cas permettre, comme l'indiquent les réponses obtenues à notre questionnaire, soit de rassurer les parents et l'enfant si la mutation est absente, soit de légitimer la mise en place d'une surveillance en milieu spécialisé nécessitant l'attention et la vigilance des médecins comme des parents si la mutation est présente.

Considérer la perception du risque comme élément légitimant la demande parentale, c'est peut-être aussi affirmer un certain droit des parents à connaître le risque de cancer de leur enfant quand celui-ci est exposé du fait de l'histoire familiale à un risque particulièrement élevé. Contrairement à d'autres pathologies, notamment neurodégénératives, le cancer est une maladie curable, et le pronostic de la maladie étant lié au stade auquel le cancer est diagnostiqué, tout retard diagnostique pourra grever le pronostic. Quand les parents perçoivent un risque élevé pour leur enfant d'être malade avant l'âge adulte, et que le médecin ne peut raisonnablement les rassurer quant à ce sentiment, ils peuvent demander une surveillance systématique plus étroite, mais aussi être beaucoup plus inquiets quant aux moindres symptômes de leur enfant, suscitant des consultations et des examens complémentaires itératifs, dans le but de ne pas lui faire perdre de chance par manque de vigilance et retard diagnostique.

Dans cette situation, serait-il éthique de contraindre les parents à s'interroger sur le risque de leur enfant et de ce fait à le considérer jusqu'à preuve du contraire comme à haut risque de cancer, avec la surveillance et la vigilance qui s'imposent, alors que l'enfant n'est peut être pas porteur de la mutation et donc pourrait bénéficier d'un test qui s'il est négatif pourrait épargner à l'enfant cette surveillance et à ses parents cette inquiétude ? Cette interrogation pourrait fonder la légitimité d'une demande parentale d'accès au statut génétique de leur enfant en cas de risque estimé important par les parents comme par les médecins.

Enfin, nous avons vu précédemment que les soins devaient être prodigués dans le meilleur intérêt de l'enfant. Mais qui peut définir quel est ce meilleur intérêt ?

Loretta Kopelman, docteur en philosophie et professeur de sciences humaines en médecine à l'université de Greenville, Caroline du Nord, USA, s'est intéressée à ce concept du meilleur intérêt dans le conseil génétique aux familles (60). Elle y rappelle la différence entre le meilleur intérêt objectif, déterminé sur des arguments scientifiques, médicaux et légaux permettant de distinguer la négligence, l'abus et le soin acceptable, et le meilleur intérêt subjectif, déterminé par des valeurs personnelles. Le consensus professionnel sur les tests génétiques pré symptomatiques aux mineurs pour les maladies à révélation tardive sans bénéfice médical relèverait d'une conception médicale et morale du meilleur intérêt de l'enfant, mais comme nous l'avons déjà vu précédemment, il n'y a pas de données justifiant de manière indiscutable cette position. Dès lors, la considération parentale du meilleur intérêt, certes subjective, serait néanmoins audible, d'autant plus qu'elle se fonde sur une légitimité de droit. Il y a ici une différence majeure notée par Loretta Kopelman entre le droit, reconnaissant aux parents leur autorité tant qu'ils ne « mettent manifestement [pas] en danger la sécurité, la santé ou la moralité de l'enfant » (Article 378-1 du Code civil), et la médecine, cherchant à prodiguer à l'enfant les soins les meilleurs. Or, concernant la prescription des tests génétiques, si les parents estiment qu'il est dans le meilleur intérêt de leur enfant de réaliser ce test, il ne peut leur être opposé un interdit que si celui-ci résulte d'une analyse objective des avantages et inconvénients (balance en faveur de l'interdit), d'une évaluation de la position parentale (mise en danger de l'enfant) et du respect des droits de l'enfant. Ainsi, en l'absence de détermination objective du meilleur intérêt de l'enfant, la position parentale, si elle ne met pas en danger de manière manifeste l'enfant, est à considérer, les parents agissant a priori pour son bien-être (72).

Au total, l'influence des parents dans la décision de prescrire ou non le test génétique résulterait de la reconnaissance de leur participation à la décision, de la légitimité de leur demande d'accès au test du fait du risque pour l'enfant de développer un cancer, nécessitant de ce fait une surveillance médicale et la vigilance des parents, et d'une aptitude à déterminer le meilleur intérêt de leur enfant dans le contexte familial singulier qui est le leur.

Si cette influence n'est pas reconnue a priori par les oncogénéticiens, elle devient évidente quand le médecin est confronté à une demande parentale de test, ce qui nous amène à la troisième question, celle de la légitimité de l'interdit susceptible d'être opposé à la demande parentale.

c) De la légitimité de l'interdit

L'interdit nécessite d'être justifié pour pouvoir être opposé à une demande parentale de test, mais la recommandation de 2001 n'est pas en elle-même une justification, car si elle acquiert en tant que recommandation d'experts un statut normatif de sorte qu'elle soit considérée parfois ou toujours dans le processus décisionnel par 90% des oncogénéticiens dans notre étude, ce n'est cependant que l'argumentaire fondant sa construction qui a valeur de justification.

Or l'étude de ces arguments montre qu'elle ne fonde pas sa légitimité sur un plan scientifique. Comme nous l'avons précédemment montré, il n'y a en effet à l'heure actuelle pas de preuve indiscutable de la dangerosité pour l'enfant d'un test pré symptomatique dans le syndrome de Li et Fraumeni.

Par contre, la recommandation puise sa légitimité dans la réflexion morale dont elle est issue. Dans cette réflexion, les bénéfices et inconvénients potentiels de la réalisation de ce test ont été analysés, faisant apparaître que s'il n'y a pas de dangerosité indiscutable, des conséquences délétères peuvent tout de même survenir, aussi bien psychologiques (vulnérabilité liée à l'identification de la mutation pouvant occasionner un sentiment de rejet, une perturbation des relations familiales, une perte de l'estime de soi, un sentiment de culpabilité, une anxiété du cancer, une altération du processus d'individuation/séparation à l'adolescence, un retentissement sur le comportement sexuel...(40)), que sociales (discrimination dans l'éducation, l'emploi et les assurances). Ces conséquences sont largement considérées par les oncogénéticiens que nous avons interrogés (75% les considèrent toujours).

De plus, la réalisation du test pendant l'enfance reviendrait à empêcher cet enfant de choisir ultérieurement, une fois adulte, s'il souhaite ou non connaître son statut génétique et donc son risque de cancer, élément fondamental dans la décision, 75% des oncogénéticiens interrogés considérant toujours cet élément. L'analyse de la littérature (37;62;84;85) retrouve d'ailleurs des proportions variables d'adultes réalisant le test pré symptomatique, de 33% à 55%, avec quand les données sont disponibles une plus grande proportion parmi les femmes, ce qui peut s'expliquer par le fait qu'elles sont exposées à un risque majeur de cancer du sein, qui est le seul bénéficiant d'une surveillance adaptée dont l'efficacité en terme de réduction de la mortalité a été démontrée dans la prédisposition au cancer du sein par mutation de *BRCA1/2* (61).

La question de la confidentialité du résultat, abordée dans les différentes recommandations et

débats internationaux concernant les maladies à révélation tardive sans bénéfice médical, ne semble pas être un argument pertinent pour le syndrome de Li et Fraumeni, celui-ci n'étant jamais cité par les oncogénéticiens interrogés par questionnaires ou en entretiens. De plus, il n'apparaît pas dans les recommandations françaises de 2001. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que le syndrome de Li et Fraumeni expose à un risque de cancer pendant l'enfance nécessitant dans tous les cas une surveillance comportant au minimum un examen clinique pédiatrique annuel, par conséquent si le test est réalisé, la révélation du résultat aux parents est nécessaire de façon à permettre une prise en charge adaptée.

La légitimité morale de la recommandation est ainsi acquise en cherchant à protéger le meilleur intérêt de l'enfant (contre les risques de la révélation du résultat du test et dans le respect de son autonomie ultérieure à décider), devoir du médecin vis-à-vis de cet enfant.

Mais cette légitimité morale est-elle suffisante pour déterminer une attitude (ne pas faire le test) en toute circonstance, quelque soit la demande parentale et le contexte familial ? Si cette position est moralement fondée, alors l'impératif catégorique kantien nous conduira à l'appliquer : « Agis uniquement d'après la maxime qui fait que tu peux vouloir en même temps qu'elle devienne une loi universelle » (57). En effet c'est en agissant par devoir, contrainte que nous nous imposons à nous même en tant que sujet libre et autonome, et selon une attitude que l'on veut universalisable, que nous nous comportons comme des sujets moraux.

Cependant, si notre étude a montré que certes l'élément influençant le plus la décision (avec un score de 76/100, cf. tableau 5) était la recommandation et la loi, autrement dit une norme extérieure à laquelle le médecin peut et doit se référer, elle n'est pas suffisante au processus décisionnel qui prend en considération de nombreux autres éléments, dont par exemple l'autonomie parentale, la demande de l'adolescent, l'histoire oncologique familiale, la discussion pluridisciplinaire. Autrement dit, même si l'attitude défendue par la recommandation se fonde sur des arguments légitimes, issus d'une réflexion morale considérant le cas général, elle n'a pas la valeur suffisante pour permettre son universalisation. D'ailleurs, si les médecins non confrontés estiment l'influence parentale à un niveau nettement moindre que les médecins ayant eu à gérer des demandes de test, c'est que la réflexion théorique ne considère pas les particularités des situations familiales susceptibles d'être rencontrées.

Au total, si l'interdit a une certaine légitimité morale, la réflexion nécessaire au processus décisionnel devra néanmoins s'enrichir de données issues des situations singulières

rencontrées en pratique clinique, en prenant en considération notamment la demande des parents, rendue légitime par les risques encourus par l'enfant et par la surveillance susceptible d'être mise en place dans certaines circonstances.

3.3. La participation de l'enfant/adolescent à la décision

Parmi les éléments les plus susceptibles d'influencer le processus décisionnel, nous avons vu déjà le cadre législatif et normatif (score global 76/100, cf. tableau 5), mais un autre élément semble influencer considérablement sur la décision : il s'agit de la participation de l'enfant/adolescent (score global 69/100, cf. tableau 5).

Cette participation peut être analysée de deux manières : il peut s'agir soit d'un assentiment au test à rechercher chaque fois que possible, soit une condition limitant la prescription du test.

a) Le recueil de l'assentiment du mineur : un élément nécessaire au processus décisionnel

La position du mineur est un élément apparaissant comme majeur dans le processus décisionnel puisque pour les médecins confrontés comme non confrontés à des demandes parentales de test, c'est un des éléments les plus souvent pris en compte (65% des médecins estiment qu'il influencerait toujours la décision et 25% parfois).

Cette réponse est corroborée par celle concernant le décideur, la décision devant résulter pour la majorité des oncogénéticiens d'une concertation entre le médecin, les parents et l'enfant (60%) ou l'adolescent (85%).

Enfin, si la recherche de la position de l'enfant/adolescent est importante, la demande spontanée de l'adolescent le serait également (45% des médecins estiment qu'elle influencerait toujours la décision et 40% parfois).

Cette attitude est en cohérence avec les textes de loi qui indiquent que, bien que le consentement des titulaires de l'autorité parentale soit nécessaire, hors dérogations prévues par la loi, « le consentement du mineur [...] doit être systématiquement recherché s'il est apte à exprimer sa volonté et à participer à la décision » (Article L1111-4 du CSP).

Le test génétique étant un examen réalisé sur la personne du mineur, le recueil de son consentement est nécessaire comme pour tout autre soin médical, mais en cherchant à identifier un déterminant de son « moi génétique », ce test touche à l'essence même de la

personne et nécessite peut être d'autant plus ce consentement. Il ne s'agit pas ici de dire que le génome d'un individu est sa personne, mais qu'il en est le support et que son exploration, sa manipulation, nécessitent de ce fait des précautions particulières. Contrairement aux autres domaines de la médecine, la génétique constitutionnelle se concentre sur l'étude de ce patrimoine générationnel fondant l'origine biologique de l'individu. Elle concerne par conséquent l'individu lui-même mais aussi ses ascendants et descendants potentiels. De plus, en révélant des prédispositions, des risques, elle expose l'individu à des conséquences psycho-sociales dont nous avons déjà parlé, en particulier à des discriminations et des stigmatisations, dans l'immédiat comme dans l'avenir.

Le consentement du mineur apparaît donc essentiel, et doit être recherché chaque fois que possible. Mais est-il une condition nécessaire à la décision, autrement dit si l'enfant ne peut participer à la décision (trop jeune, trop immature), le test pourrait-il néanmoins être prescrit ?

b) L'âge de l'enfant : une condition limitant la prescription du test ?

Si la légitimité de l'interdit à opposer aux parents était remise en cause et si par conséquent la réalisation du test au mineur pouvait être discutée dans certaines circonstances familiales, se poserait la question de l'âge auquel ce test pourrait être prescrit.

Lorsque cette question a été posée aux oncogénéticiens, les réponses obtenues étaient variables, sans consensus apparent. 5/19 ne savaient pas, 4/19 estimaient que le test pourrait être réalisé dès la naissance, tandis que 4/19 pensaient qu'il devait être différé à l'âge adulte. Les autres médecins étaient en faveur d'un âge variable entre 6 et 16 ans (6 ans : 1/19, 12 ans : 2/19, 16 ans : 3/19). Si cette répartition des réponses ne nous permet pas de définir un âge consensuel, il est néanmoins intéressant de noter trois attitudes correspondant en fait à trois conceptions différentes du test et de ses modalités de prescription.

Dans un premier cas, le médecin pourrait considérer que si le test devait être prescrit dans une famille, la demande parentale étant légitime et la balance bénéfiques/risques n'étant pas défavorable dans cette famille, alors il serait inutile de le retarder. Le test pourrait donc être prescrit dès la naissance, la décision étant celle du médecin et des parents, d'autant plus que attendre générerait de l'inquiétude pour les parents (si le test était réalisé et négatif, ils pourraient être rassurés) et que l'enfant pendant cette période pré-test devrait être surveillé comme un individu à risque (surveillance qui pourrait être arrêtée si le test était négatif). L'assentiment de l'enfant ne pourrait évidemment pas être recherché en toute circonstance, mais cette attitude serait légitimée par sa finalité, autrement dit la bienfaisance vis-à-vis des

parents et de l'enfant.

Dans un deuxième cas, le médecin pourrait considérer que le test serait susceptible de faire courir à tout mineur dans cette situation un risque inacceptable. Il refuserait alors toute prescription avant l'âge de 18 ans, quelque soit la demande parentale et les bénéfices potentiels escomptés pour l'enfant. Il s'agirait avant tout d'une position morale issue d'une réflexion théorique considérant l'attitude médicale comme la plus légitime car fondée sur la crainte que l'enfant pâtisse de conséquences graves bien que pour l'instant non clairement identifiées. Au vu de ces risques, seul le consentement libre et informé de l'individu au test permettrait sa réalisation, autrement dit le test ne pourrait être prescrit qu'à l'âge auquel l'autonomie de l'individu peut s'exercer, ce qui correspond dans le droit français à la majorité, fixée à 18 ans (Article 414 du Code civil).

Dans un troisième cas, le médecin pourrait considérer comme dans le cas précédent que les risques auxquels est exposé l'individu testé nécessitent son consentement, mais dans le même temps que les avantages potentiels d'un tel test rendent la demande parentale dans certaines circonstances tout à fait légitime. Un conflit éthique apparaît alors entre la volonté de respecter l'autonomie de l'individu et celle de lui faire bénéficier d'un test qui pourrait s'il était négatif permettre d'interrompre la surveillance et de rassurer le mineur et ses parents, et s'il était positif de justifier le maintien de la vigilance parentale et de la surveillance médicale, éventuellement en milieu spécialisé d'oncologie pédiatrique. Dans cette situation, la solution préconisée par certains médecins serait d'effectuer le test à un âge où l'enfant puisse recevoir une information sur la mutation, le test et les modalités de surveillance et ainsi participer à la décision le concernant. L'adolescence pourrait être la période où cette discussion aurait sa place (parmi les six médecins considérant que le test pourrait être réalisé entre 3 et 16 ans, cinq estimaient préférable d'attendre 12 ans).

Les deux dernières attitudes, considérant qu'il serait préférable de reporter le test à un âge où l'adolescent est en mesure de comprendre, d'être informé et éventuellement de participer à la décision, mettent en avant le respect de son autonomie, de son droit à choisir s'il souhaite connaître son statut génétique. Empiéter sur cette possibilité ultérieure à choisir est d'ailleurs un des éléments les plus souvent pris en compte par les oncogénéticiens (75% le considèrent toujours dans leur décision).

Au total, la parole de l'adolescent serait importante à considérer dans ces situations.

Cette parole d'adolescent expression d'une autonomie naissante, en construction, est à prendre à compte dans les discussions concernant la réalisation des tests pré symptomatiques

et sa recherche pourrait même conduire à retarder le test à un âge où l'adolescent peut comprendre et participer à la décision.

De la même façon, la valeur accordée à cette parole la rend légitime quand elle exprime une demande de test, et dans ces conditions refuser *a priori* toute possibilité d'accéder à sa demande reviendrait à nier sa valeur, celle-là même qui fait que l'on recherche l'assentiment du mineur.

Il ne s'agit pas de défendre le test à l'adolescence, mais de repenser les conditions de prescriptions, d'interroger l'interdit. La limite des 18 ans est fondée sur la majorité légale française, mais elle n'est pas le reflet d'un degré effectif d'autonomie. La sociologie a aidé à mieux comprendre cette spécificité de l'adolescence qui est l'acquisition progressive et dissociée de l'autonomie. Ainsi, contrairement à l'enfant qui « demeure sous la dépendance des parents presque complète : quelle soit psychologique, affective ou matérielle » et au jeune adulte qui « expérimente des formes de semi-indépendance, alliant une grande autonomie de la vie personnelle et des attributs incomplets de l'indépendance économique », « la particularité de l'adolescence moderne serait de conjuguer une forte autonomie (notamment dans la gestion des relations amicales et de l'emploi du temps) avec le maintien, inévitable à cet âge de la vie, d'une totale dépendance matérielle à l'égard des parents » (42). Ce paradoxe adolescent pourrait rendre compte du paradoxe médical qui demande et recherche l'assentiment de l'adolescent tout en refusant *a priori* d'accéder à sa demande. L'accès à la demande de l'adolescent a ainsi été défendu pour la prédisposition aux cancers du sein et de l'ovaire, considérant qu'à l'âge de 14-17ans, l'adolescent avait droit à une information, qu'il pouvait exprimé son consentement à un test comme son refus, qu'il pouvait formuler une demande de test et qu'une discussion était possible, faisant conclure à l'auteur que la recommandation de ne pas tester cette classe d'âge devait être reconsidérée (35).

3.4. Le médecin, un décideur responsable

a) Un rôle central dans la décision

L'analyse de nos résultats nous a permis jusqu'ici de montrer que l'interdit exprimé dans la recommandation était susceptible d'être reconsidéré dans le contexte singulier de chaque situation familiale. Mais si la demande parentale et la position de l'adolescent sont des éléments essentiels à prendre en compte dans le processus décisionnel, le médecin reste le principal décideur.

La prégnance du rôle du médecin dans la décision apparaît dans notre étude dans l'examen de la notion : "place du médecin" qui, avec un score global de 71/100, en fait le deuxième élément le plus considéré dans le processus décisionnel (après le cadre législatif et normatif). Selon les oncogénéticiens interrogés, le médecin intervient nécessairement dans la décision, où il n'est d'ailleurs pas seul « expert » puisque l'avis d'un collègue d'une autre spécialité ou d'une réunion de concertation pluridisciplinaire apparaît également relativement important.

Il s'agit en effet de la responsabilité du médecin qui *in fine* est engagée dans cette décision. Par conséquent, même si la demande parentale se fait insistante, le médecin ne peut se délester, sous prétexte de la codécision, de cette responsabilité qui en fait un des acteurs principaux.

Cette responsabilité est en rapport essentiellement avec le devoir de protection de l'enfant qui comme nous l'avons vu est un élément fondateur du soin pédiatrique. Mais la rationalité scientifique et la collégialité permettent également de renforcer la légitimité d'une décision pour laquelle le médecin engage sa responsabilité.

b) La rationalité au service de la décision

Nous avons interrogé les oncogénéticiens sur la part de rationalité scientifique dans la décision médicale concernant la réalisation des tests pré symptomatiques aux mineurs.

Il est apparu que la décision ne pouvait se fonder sur un rationnel scientifique fort. En effet, les études publiées comme les faits cliniques rapportés dans la littérature sont peu nombreux et d'un niveau de preuves qui ne permet pas de justifier la décision médicale (respectivement 25% et 5% des oncogénéticiens considèrent toujours dans leur décision les études publiées et les faits cliniques, tandis que pour 25% aucun de ces éléments n'est à prendre en compte).

Par contre, un autre type de rationnel peut être décrit. Il se fonde sur une perception différentielle du risque selon l'histoire familiale oncologique et les antécédents de cancers pédiatriques. Pour 45% des médecins, ces données anamnestiques sont à toujours prendre en considération. Nous avons vu auparavant que l'expression clinique était très variable d'une famille à l'autre, sans pour autant qu'une corrélation génétique-phénotype ne puisse être mise en évidence. Cependant, l'identification de gènes modulant les risques de cancer rend compte de l'existence probable d'un substrat génétique aux variations interfamiliales observées. Dès lors, en s'appuyant sur ce type d'hypothèse, certains médecins pourraient considérer le risque de cancer pour un enfant différemment d'une famille à l'autre selon son histoire. Le rationnel scientifique rejoint ici un facteur psychologique, que l'on pourrait qualifier d'angoisse de

répétition, correspondant à l'amplification de la crainte de cancer de l'enfant en cas d'antécédent identique, notamment dans la fratrie.

c) Décision et collégialité

Enfin, même si la responsabilité ne repose que sur un médecin, celui qui *in fine* prendra la décision, il est important de noter que la réflexion peut s'enrichir de l'avis d'un collègue ayant une expérience et une spécialité complémentaire, en particulier un psychologue ou psychiatre (toujours nécessaire pour 25% des médecins interrogés, parfois pour 65%), ou d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (toujours nécessaire pour 40% des médecins interrogés, parfois pour 35%). Selon un des médecins interrogés en entretien, le psychologue ou psychiatre aurait un rôle important à jouer, à la fois en essayant de détecter des situations familiales ou psychologiques à risque de décompensation en cas de poursuite du processus de test, en interrogeant les motivations sous-tendant la demande de test, celle-ci pouvant être le symptôme d'un processus psychopathologique auquel cas la réponse à apporter ne serait pas la réalisation du test mais une prise en charge adaptée quelle qu'en soit la nature, et en apportant à la famille un soutien dans la démarche même de demande de test.

Si la collégialité médicale n'apparaît donc pas être une condition nécessaire à la prise de décision en toute circonstance, elle serait néanmoins un recours essentiel dans les situations complexes. Dans ces circonstances où la position morale doit être discutée, la considération des avis de plusieurs personnes semblerait nécessaire de façon à apprécier au mieux la légitimité de la demande, la position de l'adolescent, les bénéfices et risques potentiels médicaux, psychologiques, familiaux et sociaux, dans le respect et l'écoute des arguments, des positions et des valeurs de chacun, tout en assurant le soutien le meilleur possible à cette famille dans sa démarche.

Par contre, l'intervention d'un comité d'éthique clinique semblerait moins appropriée (toujours nécessaire pour 25% des médecins interrogés, parfois pour 25%). Deux raisons doivent être évoquées : la première est que plusieurs médecins nous ont fait remarquer qu'il n'y avait pas de tel comité dans leur structure de soins, la seconde est que le comité d'éthique clinique peut se constituer de médecins et non médecins n'ayant aucune connaissance des enjeux très spécifiques rencontrés dans ce type de maladie rare.

3.5. Conclusion

Nous avons souhaité, en recueillant les positions et pratiques des oncogénéticiens français concernés par la prise en charge de ce syndrome rare de prédisposition aux cancers, évaluer les modalités d'une prise de décision qui actuellement est fortement soumise à controverse.

Il est apparu que le cadre fixé par la loi est adapté, permettant de préserver les intérêts de l'enfant, de garantir sa protection. Mais ce cadre est général, et concernant le syndrome de Li et Fraumeni, la norme imposée par la recommandation française de 2001 guide de manière directive les décisions, conduisant à très peu accéder aux demandes parentales de test. Elle tire sa légitimité de considérations morales, difficilement applicables dans la pratique à toutes les situations rencontrées, la demande des parents ayant elle aussi sa légitimité, comme d'ailleurs la demande de l'adolescent, qui bien que non encore majeur est en voie d'autonomisation et dont la parole mériterait de ce fait d'être entendue et considérée pour au moins être discutée.

En reconsidérant la légitimité de l'interdit et en acceptant la discussion du test avec la famille, la décision qui était unilatérale et médicale deviendrait une codécision résultant de la relation entre le médecin, les parents et à chaque fois que possible l'adolescent. Mais l'évaluation et la discussion préalable à la prise de décision ne pourraient se concevoir dans ces situations complexes sans l'intervention d'autres acteurs, en particulier le psychologue ou psychiatre qui participerait de ce fait pleinement au processus décisionnel. Les réunions de concertation pluridisciplinaire comportant l'intervention de divers spécialistes concernés par les problématiques posées par ces tests permettraient aussi une discussion visant d'une part à s'assurer que les différents éléments détaillés précédemment et à considérer ont bien été évalués, et d'autre part à déterminer quelle serait la décision la plus adaptée compte tenu de ces éléments, même si *in fine* cette décision resterait du ressort et de la responsabilité du médecin dans la relation singulière qu'il entretient avec la famille demandeuse du test.

Il ne s'agirait donc plus de considérer l'interdit comme formel, mais de s'engager, en cas de demande insistante de test pré symptomatique pour un mineur, dans un processus décisionnel répondant d'une méthode cherchant à comprendre et à évaluer cette demande autant que les réponses qui pourraient lui être apportées. La gestion des risques et de l'incertitude dans des situations familiales aussi difficiles que celles rencontrées dans le syndrome de Li et Fraumeni nécessiterait ainsi peut-être une approche moins dogmatique, plus circonstanciée, fondée sur la responsabilité engagée du médecin dans la relation qui le lie à la famille et toujours dans la considération du meilleur intérêt de l'enfant.

4. Recherche et tests pré symptomatiques

A ce jour, peu de données sont disponibles sur les risques et les possibilités de prise en charge des mineurs asymptomatiques dans les familles atteintes du syndrome de Li et Fraumeni. Les attitudes diffèrent donc selon les médecins et les centres, comme nous l'avons vu plus haut. Mais aucun enregistrement prospectif de ces enfants n'ayant été instauré, il ne peut être conclu à la supériorité d'une attitude sur une autre. Faut-il faire une surveillance ? Si oui, selon quelles modalités (quels examens, à quelle fréquence, dans quel objectif et à quel prix) ? Si des tests pré symptomatiques ont été réalisés, quelles en ont été les conséquences ? Et en l'absence de test, quel est le vécu des familles et des enfants/adolescents ? Quelles sont leurs attentes ?

Ces questions sont restées sans réponse, aucun protocole n'ayant été ouvert en France pour ces enfants et adolescents asymptomatiques. En effet s'agissant d'un protocole de surveillance comportant des examens complémentaires ou tout autre soin habituellement non réalisé, seule la présence d'une mutation chez un mineur aurait permis de justifier sa participation au programme de recherche, car intégrer à un programme spécifique de surveillance un enfant asymptomatique, non porteur de mutation, donc n'ayant pas un risque de cancer supérieur à celui des autres enfants de la population générale, aurait été lui faire courir un risque potentiel sans bénéfice attendu, ni pour lui ni pour les enfants porteurs de mutation. Or, en considérant le test comme potentiellement délétère, la recommandation rendait inenvisageable car déraisonnable la prescription d'un test en vue de l'inclusion d'un mineur dans un protocole. Au nom du principe de précaution, c'est donc un moratoire inavoué sur la recherche qui fut instauré.

La pauvreté des données scientifiques empêche pour l'instant toute amélioration des pratiques cliniques. La question même des tests pré symptomatiques aux mineurs dans ce syndrome est particulièrement difficile à résoudre du fait de l'incertitude majeure concernant les risques de cancer et les bénéfices potentiels d'une surveillance plus ciblée. Si un bénéfice médical était mis en évidence, il apparaîtrait en effet nécessaire de proposer le test, comme dans toute prédisposition à une maladie bénéficiant d'une stratégie de prévention ou d'atténuation d'efficacité démontrée.

Nous avons donc demandé aux oncogénéticiens s'ils pensaient que les enfants et adolescents asymptomatiques devaient être inclus dans des programmes de recherche visant à évaluer leur prise en charge autant sur le plan médical que psychologique. 80% des médecins ont répondu par l'affirmative, 40% d'entre eux considérant que cette inclusion devrait être

systematiquement proposée.

Un autre argument apparait donc en faveur d'une discussion de la légitimité de l'interdit : celui de la recherche, qui permettrait l'optimisation de la prise en charge du mineur asymptomatique mais qui à ce jour se heurte à la question de la problématique des tests pré symptomatiques. Ce qui nous conduit à poser la question suivante :

La protection des mineurs asymptomatiques nécessite-t-elle pour être respectée la suspension de toute recherche qui, en proposant une surveillance potentiellement contraignante visant à améliorer leur prise en charge, conduirait à la réalisation de tests pré symptomatiques ?

5. Quelques éléments de réflexion sur la prise en charge anténatale

Nous terminerons cette discussion par une dernière notion que nous avons initialement abordée sous l'angle de l'information.

En effet, nous avons demandé aux oncogénéticiens s'ils informaient les couples dont un des deux membres était atteint du syndrome de Li et Fraumeni de la possibilité de recourir en cas de grossesse ou de désir d'enfant à un diagnostic prénatal (DPN) ou préimplantatoire (DPI). A une très large majorité, ils ont répondu par l'affirmative, puisque respectivement 75% et 65% ont dit toujours informé les parents sur les possibilités de DPN et de DPI, traduisant l'existence d'un consensus entre les oncogénéticiens. Parmi les réponses proposées, cette information était la troisième la plus délivrée de manière systématique après l'incertitude concernant les risques de cancers de l'enfant (90%) et le risque global de cancer à l'âge pédiatrique (80%) en cas de mutation du gène *TP53*.

Le syndrome de Li et Fraumeni en exposant dès l'enfance les individus qui en sont atteints à un risque élevé de cancer pourrait donc être considérée comme « une affection d'une particulière gravité reconnue comme incurable au moment du diagnostic » (Article L2213-1 du CSP). Une demande parentale d'interruption de grossesse visant à ne pas faire naître un enfant porteur de mutation *TP53* pourrait donc être transmise à un centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal et argumentée par l'oncogénéticien.

Cette position avait déjà été mise en évidence dans une enquête réalisée en 2007, qui montrait que plus de 80% des oncogénéticiens et des centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal (CPDPN) français ayant participé étaient favorables au DPN/DPI dans des prédispositions génétiques à forte pénétrance, exposant à des risques de cancer dès l'enfance et pour lesquels les moyens préventifs et thérapeutiques existant étaient peu efficaces (56).

De plus, dans le rapport de la mission d'expertise dirigée en 2007 par le Professeur Stoppa-Lyonnet à la demande de l'agence de biomédecine et de l'institut national du cancer sur « Diagnostic prénatal, interruption médicale de grossesse, diagnostic pré-implantatoire et formes héréditaires de cancers », il était noté : « Dans les situations où le cancer est au devant du tableau, c'est en moyenne 22 DPN annuels qui ont été réalisés: rétinoblastome, polypose adénomateuse familiale, maladie de von Hippel Lindau, neurofibromatose de type 2, syndrome de Li et Fraumeni et tumeur rhabdoïde. Ce sont des situations où le risque de cancer ou de tumeur bénigne [mais de localisation cérébrale (NF2)] est élevé chez les enfants et les jeunes adultes. Dans ces situations, les interventions thérapeutiques ou préventives sont limitées et très invalidantes. » (86). Le détail de l'évaluation des pratiques pour les années 2005-2006 rapportait ainsi un cas de DPN et une attestation de « gravité » délivrée en vue de la pratique d'un DPI pour syndrome de Li et Fraumeni.

Cependant, si un consensus semble se dessiner en faveur du diagnostic anténatal, nous avons vu que tous les oncogénéticiens n'informent pas systématiquement les couples de la possibilité de recourir à cette technique. Or, l'information du couple pourrait dépendre de l'oncogénéticien dans la mesure où il n'y a pas d'association de familles ni liste consultable de maladies pour lesquelles le diagnostic anténatal soit autorisé. Dans ces circonstances, une discussion serait à engager entre les oncogénéticiens dans le but d'harmoniser les pratiques sur le territoire national et de donner à chaque famille, à chaque couple, une information identique. Car ce n'est pas à l'oncogénéticien de décider si cette pathologie relève du DPN/DPI et de l'interruption de grossesse, mais bien à l'équipe d'un CPDPN, qui rappelons-le ne peut être saisi qu'à la demande de la femme enceinte ou du couple (soit directement soit par le médecin traitant mais avec leur consentement) (Article R2131-16 du CSP).

Cette nécessité d'harmoniser les pratiques a été notée dans le rapport d'information fait au nom de la mission d'information sur la révision des lois de bioéthique dans la section concernant le diagnostic prénatal : « Dans cette perspective, il convient que les dispositions législatives encadrant les pratiques [d'assistance médicale à la procréation] garantissent que la mère bénéficie de toutes les informations nécessaires pour prendre des décisions qui ne soient pas la conséquence d'une incitation ou l'effet d'une représentation sociale mais un choix libre et raisonné » (66).

Si l'information est délivrée et que les couples peuvent choisir librement de faire une demande de diagnostic anténatal, et si nous avons vu que les CPDPN étaient prêts à accéder à ce type de demande, il n'en reste pas moins que ces pratiques soulèvent des questions

éthiques essentielles relatives au choix des caractéristiques génétiques de l'enfant à naître.

Ce mémoire n'ayant pas pour objectif de débattre de ces mesures, nous concluons en soulignant l'importance de poursuivre les discussions en ce domaine, car si les moyens mis à la disposition aujourd'hui des médecins visent à éviter la transmission héréditaire de graves maladies génétiques, ils posent aussi la question de l'avenir de l'homme (46).

CONCLUSION

Nous nous sommes intéressés au cours de ce travail de recherche à la question de la prise en charge des enfants et adolescents asymptomatiques dans les familles atteintes du syndrome de Li et Fraumeni.

Ce syndrome est une prédisposition génétique rare (une centaine de familles identifiées en France) liée à une mutation du gène suppresseur de tumeurs *TP53*, de transmission autosomique dominante, exposant l'individu qui en est porteur à un risque très augmenté de multiples cancers susceptibles de survenir à tout âge, chez l'adulte comme chez l'enfant. De nombreuses mutations du gène *TP53* ont été décrites avec des histoires oncologiques familiales très différentes d'une famille à l'autre. Néanmoins, jusqu'à présent, aucune corrélation génotype-phénotype n'a pu être mise en évidence. D'autres facteurs génétiques et environnementaux interviennent en effet dans la modulation des risques et dans l'expression clinique, de sorte que pour un enfant donné dans une famille donnée, il ne peut à ce jour être défini un risque précis de cancer à l'âge pédiatrique, même si globalement la prévalence des cancers de l'enfant dans ces familles serait de 20%.

La prise en charge du mineur asymptomatique repose sur des recommandations nationales et internationales. L'enquête que nous avons menée auprès des oncogénéticiens français a montré qu'elle est identique que le statut génétique de l'enfant soit connu (porteur de mutation) ou inconnu, comportant un examen clinique au minimum annuel, complété d'exams complémentaires soit en cas de symptômes soit systématiques si l'histoire familiale est évocatrice d'un risque particulier d'un type de tumeur. Elle peut être assurée par le généraliste ou le pédiatre de ville, mais ce syndrome étant particulièrement rare, l'implication du spécialiste, oncogénéticien ou oncologue pédiatre, semble nécessaire. Cette collaboration spécialiste-généraliste n'est pour l'instant pas formalisée mais elle pourrait être développée, en précisant les rôles de chacun, de façon à permettre une prise en charge adaptée et conforme aux dernières données de la science pour tous ces enfants sur le territoire national, et ce éventuellement grâce à la création par exemple d'un centre de référence et d'un réseau spécifique assurant la coordination des soins entre le milieu hospitalier spécialisé et les

pédiatres et généralistes de ville. Les avis des familles comme des médecins de ville sur les conditions, les modalités d'organisation et les objectifs d'un tel réseau seraient intéressants à recueillir. Enfin, dans ces situations familiales particulièrement difficiles, une place importante est également à conférer au soutien psychologique.

Ainsi, le syndrome de Li et Fraumeni expose à un risque de cancer dès l'enfance nécessitant une surveillance médicale spécialisée et une vigilance des parents qui doivent se montrer attentifs aux symptômes de leur enfant de façon à consulter rapidement pour éviter tout retard diagnostique préjudiciable.

Dans ces circonstances, les tests pré symptomatiques aux mineurs ne sont pourtant pas recommandés en France. L'absence de bénéfice médical avéré et les conséquences délétères potentielles de la révélation d'une mutation présente sont les arguments avancés. Cette recommandation, normative, fondée sur un devoir moral des médecins de ne pas nuire à l'enfant, vise à être appliqué en toutes circonstances, sans se soucier de la demande parentale ni de ses motivations. Ainsi, selon notre étude, quand la question du test pré symptomatique se pose, le cadre normatif constitue un élément essentiel du processus décisionnel et les oncogénéticiens essaient autant que possible de le respecter, d'où un faible nombre de tests réalisés jusqu'à présent.

Cependant, face à une demande parentale de test, nous avons vu aussi que l'interdit préconisé par la recommandation semble difficilement opposable sans discussion aux familles. Car s'il n'y a pas de bénéfice médical avéré à faire le test, il y a néanmoins des conséquences sur la prise en charge de l'enfant (une surveillance et une vigilance particulières sont préconisées), et si des conséquences délétères sont possibles, d'une part elles n'ont jamais été démontrées et d'autre part elles peuvent être contrebalancées par des bénéfices à connaître le statut génétique de l'enfant (psychologiques, familiaux, sociaux). Pour le médecin, il est dès lors de sa responsabilité de s'interroger sur la décision susceptible de servir le meilleur intérêt de l'enfant. Si la recommandation bénéficie d'une légitimité morale, théorique, elle apparaît insuffisante pour guider à elle seule le processus décisionnel dans la mesure où elle ne permet pas la prise en compte des particularités des situations familiales rencontrées, leur singularité. D'autres éléments que le cadre normatif, en association au cadre législatif, sont donc à prendre en considération.

Selon nos résultats, la demande parentale elle-même est un de ces éléments importants, surtout pour les médecins ayant déjà été confrontés directement à la question du test pré symptomatique pour un mineur. Elle puise sa légitimité, non pas dans une revendication à un

accès libre au test, mais dans une reconnaissance d'un droit à participer à la décision médicale, les parents se défendant d'agir dans le meilleur intérêt de leur enfant. De plus, étant les premiers concernés par la surveillance de leur enfant, certains parents peuvent formuler une demande motivée de test ayant une légitimité du fait des risques perçus de cancer. Le risque pour un enfant ne pouvant être bien établi par des données scientifiques, sa perception peut en effet être très différente selon les familles, en fonction notamment de l'expérience de cas de cancers pédiatriques. La décision ne peut donc plus être celle d'un médecin suivant une directive fixée préalablement, mais bien une codécision entre le médecin et les parents.

Nous avons aussi montré qu'il était indispensable de considérer la position de l'adolescent, dont le consentement ou du moins l'assentiment est à rechercher chaque fois que possible. Selon son niveau de maturité, il peut être informé, ce qui lui permet de participer à la décision qui le concerne, dans le respect de son autonomie naissante. Cette information délivrée initialement par les parents, s'ils le souhaitent et s'ils s'en sentent capables, nécessite rapidement une collaboration avec le spécialiste de façon à expliquer les risques encourus en cas de mutation ainsi que les modalités pratiques de surveillance et de test. Cependant, rappelons que si l'adolescent est informé, si son assentiment est recherché chaque fois que possible, alors sa demande mérite aussi d'être entendue et discutée.

Le processus décisionnel nécessite également une pluridisciplinarité, l'évaluation des conséquences du test et donc de ses avantages et inconvénients ne pouvant être le fait d'un seul médecin. La collaboration des psychologues/psychiatres et les réunions de concertation pluridisciplinaires apparaissent ici essentielles. De même, les comités d'éthique clinique, dans les limites de leurs disponibilités et de leurs compétences, peuvent permettre, pour certains cas particulièrement difficiles, d'avancer dans le processus décisionnel.

Ces éléments ont été retenus à partir de l'enquête que nous avons menée auprès des oncogénéticiens, mais, pour prolonger cette réflexion, le recueil de l'avis des familles concernant leur vécu et leurs attentes serait aussi important.

Dans notre problématique, nous avons abordé, outre la question du processus décisionnel et des responsabilités des différents intervenants vis-à-vis de l'enfant à risque, la question de l'information.

Nous avons montré grâce aux résultats de cette enquête que l'information du couple parental était centrale dans la relation de soins et plus précisément dans le processus décisionnel en lui-même, la codécision n'étant possible que si une information claire et loyale a été préalablement délivrée. Cette information porte donc surtout sur le risque global de cancer de

l'enfant (les risques plus précis étant difficiles à identifier en raison des données scientifiques insuffisantes à l'heure actuelle), l'incertitude de ces risques, mais aussi les possibilités de prise en charge anténatale en cas de désir d'enfant. Un consensus semble donc ressortir de cette enquête concernant la question du diagnostic anténatal qui pourrait être demandé par les parents et transmis par l'oncogénéticien à un centre pluridisciplinaire de diagnostic anténatal. Néanmoins, si cette possibilité peut être offerte aux familles, il semble essentiel d'harmoniser les pratiques de sorte que chaque couple puisse choisir librement en connaissance des techniques disponibles, de leurs avantages et de leurs inconvénients s'il souhaite ou non recourir à ce procédé.

Enfin, le syndrome de Li et Fraumeni étant une maladie rare, un des impératifs éthiques est la progression des connaissances. Dans un souci de justice, il est essentiel de considérer les maladies orphelines comme devant elles-aussi bénéficier de moyens, financiers certes, mais aussi techniques et humains. Or nous l'avons vu, de nombreuses questions restent en suspens dans la génétique, l'épidémiologie, la prévention, la détection, le traitement et la surveillance des patients. Concernant la prise en charge du mineur asymptomatique, la question de l'optimisation de la surveillance et de la détection des cancers semble essentielle. Cependant, jusqu'à présent, aucun travail n'a pu être mené en France dans ce domaine du fait de la légitimité morale concédée de l'interdit formulé par la recommandation. Mais peut-on raisonnablement considérer comme éthique une attitude inhibant toute recherche et innovation au nom même de l'éthique et peut être du principe de précaution ? Si en refusant de tester des mineurs asymptomatiques nous condamnons dans le même temps tout espoir d'optimisation de leur prise en charge alors la visée éthique même de cet interdit serait remise en cause.

Au total, l'évolution des connaissances scientifiques et du droit des patients a remis en question la recommandation de ne pas réaliser en toute circonstance de test pré symptomatique aux mineurs issus de familles atteintes du syndrome de Li et Fraumeni.

Notre recherche, en interrogeant d'abord les oncogénéticiens, a ainsi voulu amorcer une réflexion sur ces questions controversées de la prise en charge et du test des mineurs asymptomatiques. A partir de l'évaluation de leurs pratiques et du recueil de leurs positions sur ces tests, nous avons construit une réflexion sur le processus décisionnel, montrant en quoi la légitimité de l'interdit exprimé par la recommandation de 2001 pouvait être remise en question, et en quoi la prise en compte des parents dans cette réflexion était devenue nécessaire dans le contexte législatif actuel. Le cas de figure du syndrome de Li et Fraumeni

se différencie en effet d'autres prédispositions génétiques car d'une part il expose l'enfant à un risque de cancer et d'autre part il nécessite la mise en place d'une surveillance médicale, au minimum clinique, ainsi que la vigilance des parents.

Si aucune réponse prédéterminée ne peut être choisie, alors seule l'élaboration d'un processus décisionnel tenant compte des différents éléments que nous avons tout au long de ce travail développés permettrait d'assurer la légitimité, non plus morale, mais éthique de la décision. Il s'agirait donc de s'adapter à la situation familiale, à la demande parentale, à la position de l'adolescent, mais aussi de discuter des conséquences potentielles du test au terme d'une évaluation pluridisciplinaire de la situation familiale. En s'inscrivant dans la relation médecin-patient (ou plutôt médecin-parents-enfant), la discussion de la réalisation du test pourrait se faire selon une méthodologie qui constituerait en elle-même une réponse éthique à la problématique du test.

Il ne s'agit donc pas de défendre la prescription du test, ni son interdiction, mais de réfléchir à une troisième voie, visant par la méthodologie qu'elle prônerait dans l'analyse de la situation et des enjeux du test, à déterminer la décision qui à chaque fois pourrait se faire valoir d'être la plus adaptée. Nous inspirant d'une éthique de la discussion, nous pensons que seule la confrontation des arguments, des avantages et des inconvénients, des risques et des bénéfices potentiels du test pré symptomatique permettrait de s'assurer, dans le respect des valeurs essentielles fondant la pratique médicale et de la relation médecins-familles, de la « visée éthique » d'une méthode qui chercherait à trouver, dans toute circonstance, pour chaque famille, pour chaque enfant, la décision la plus légitime.

Annexe 1

Article R1131-5 du Code de Santé Publique

« Chez un patient présentant un symptôme d'une maladie génétique, la prescription d'un examen des caractéristiques génétiques ne peut avoir lieu que dans le cadre d'une consultation médicale individuelle.

Chez une personne asymptomatique mais présentant des antécédents familiaux, la prescription d'un examen des caractéristiques génétiques ne peut avoir lieu que dans le cadre d'une consultation médicale individuelle. Cette consultation est effectuée par un médecin œuvrant au sein d'une équipe pluridisciplinaire rassemblant des compétences cliniques et génétiques. Cette équipe se dote d'un protocole type de prise en charge et se déclare auprès de l'Agence de la biomédecine selon des modalités fixées par décision du directeur général de l'agence. Les examens ne peuvent être prescrits chez un mineur ou chez un majeur sous tutelle que si celui-ci ou sa famille peuvent personnellement bénéficier de mesures préventives ou curatives immédiates.

Le médecin consulté délivre une attestation certifiant qu'il a apporté à la personne concernée les informations définies à l'article R. 1131-4 et qu'il en a recueilli le consentement dans les conditions prévues au même article. Cette attestation est remise, selon le cas, soit au praticien agréé réalisant l'examen mentionné au 1° et au 2° de l'article R. 1131-2, soit au praticien responsable de la réalisation de l'examen mentionné au 3° du même article ; le double de cette attestation est versé au dossier médical de la personne concernée. »

« Le syndrome de Li-Fraumeni : mise au point, données nouvelles et recommandations pour la prise en charge »

Bulletin du Cancer. Volume 88, Numéro 6, 581-7, Juin 2001, Synthèses

« **Difficulté du dépistage des tumeurs du spectre du syndrome de Li-Fraumeni**

[...] Chez l'enfant, les possibilités de dépistage des tumeurs s'intégrant au spectre de Li-Fraumeni sont variables : le dépistage des sarcomes des tissus mous, de par leur localisation ubiquitaire, paraît difficilement réalisable. Les ostéosarcomes semblent aujourd'hui bénéficier d'un diagnostic relativement précoce puisque ceux diagnostiqués au stade de métastases sont devenus assez exceptionnels. Enfin, un dépistage des tumeurs cérébrales paraît également difficilement envisageable, d'une part à cause de la rapidité évolutive de certaines tumeurs cérébrales qui imposeraient un rythme très soutenu de surveillance et, d'autre part, à cause du problème de l'accessibilité aux machines d'IRM, problème similaire à celui du dépistage des cancers du sein.

Intérêt d'une surveillance médicale des sujets à risque

Si les tumeurs s'intégrant au spectre du syndrome de Li-Fraumeni ne peuvent bénéficier d'un protocole de dépistage systématique par des investigations complémentaires, il semble essentiel, néanmoins, de pouvoir proposer un protocole de surveillance dans les familles pour éviter tout retard au diagnostic, d'une part chez les sujets atteints qui ont un risque élevé de développer d'autres tumeurs et, d'autre part, chez les apparentés à risque asymptomatiques. De plus, sur le plan psychologique, il est impératif de pouvoir proposer quelque chose à ces familles, et de ne pas leur donner l'impression que le corps médical les laisse complètement tomber. Cette surveillance doit s'effectuer à un rythme annuel en se limitant dans un premier temps chez l'enfant à un examen clinique, effectué par un pédiatre connaissant le syndrome. Chez les femmes, le dépistage des cancers du sein pourra s'effectuer par échographie annuelle dès l'âge de 20 ans, voire ultérieurement par IRM, compte tenu de la précocité des tumeurs, de la radiosensibilité potentielle associée aux mutations de *TP53* et de la densité des seins à cet âge qui limite l'efficacité de la mammographie.

Recherche d'une mutation constitutionnelle de TP53 : diagnostic positif et diagnostic pré symptomatique

Il convient de différencier le diagnostic positif (recherche d'une mutation constitutionnelle chez un sujet atteint d'un cancer) du diagnostic pré symptomatique (recherche chez un apparenté asymptomatique d'une mutation constitutionnelle de *TP53* identifiée dans la famille). Comme dans les autres maladies génétiques pour lesquelles son bénéfice n'est pas évident, le diagnostic pré symptomatique doit être impérativement restreint à l'adulte et ne doit pas être proposé aux enfants à risque. Bien entendu, dans ces familles, la tentation du praticien est souvent grande de vouloir rassurer les parents en démontrant l'absence de la mutation constitutionnelle chez les enfants à risque. Mais cet argument est contrebalancé par le risque d'identifier une mutation chez un enfant asymptomatique, résultat d'intérêt limité sur le plan médical et souvent dévastateur sur le plan psychologique.

[...] »

Annexe 2

Liste des 33 centres contactés pour participer à l'étude

Liste établie à partir de l'annuaire du Groupe Génétique et Cancer de la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (dernière mise à jour en 11/2006) et de la liste détaillée des consultations d'oncogénétique établie par l'Institut National du Cancer (version mise à jour en 10/09). N'ont été retenus pour participer à cette étude que les centres régionaux (CRLCC et CHRU) dans la mesure où le syndrome de Li et Fraumeni est une maladie rare, prise en charge que dans des centres de référence, ayant une certaine expérience de ce type de pathologie.

- C.H.U. - Hôpital Hôtel Dieu - 4 rue Larrey - 49933 ANGERS Cedex 09
- Institut Sainte Catherine - 1750 Chemin du Lavarin - BP 846 - 84082 AVIGNON CEDEX 2
- Centre Hospitalier Universitaire - Hôpital Saint Jacques - 2 place Saint Jacques - 25030 BESANCON CEDEX
- Institut Bergonié - 229 cours de l'Argonne - 33076 BORDEAUX CEDEX
- Centre François Baclesse - Avenue du Général Harris - BP 5026 - 14076 CAEN CEDEX 05
- Centre Jean Perrin - 58 rue Montalembert - BP 392 - 63011 CLERMONT-FERRAND CEDEX 01
- Hôpital d'Enfants - 10 boulevard du Mal de Lattre de Tassigny - 21034 DIJON CEDEX
- C.H.U. de Grenoble - Hôpital Michallon, Couple-Enfant - Avenue des Maquis du Grésivaudan - BP 217 - 38700 LA TRONCHE CEDEX 09
- Hôpital Flaubert - 55 bis rue Gustave Flaubert - BP 24 - 76083 LE HAVRE CEDEX
- Hôpital Bicêtre - 78 rue du Général Leclerc - 94275 LE KREMLIN-BICETRE CEDEX
- Centre Oscar Lambret - Rue Frédéric Combemale - BP 307 - 59020 LILLE CEDEX
- CHRU - Hôpital Jeanne de Flandre - Avenue Eugène Avinée - 59037 LILLE CEDEX
- Hôpital Universitaire Dupuytren - 2 avenue Martin Luther King - 87042 LIMOGES CEDEX
- Centre Léon Bérard - 28 rue Laënnec - 69373 LYON CEDEX 08
- Institut Paoli-Calmettes - 232 boulevard Ste-Marguerite - 13273 MARSEILLE CEDEX 09
- Hôpital Arnaud de Villeneuve - CHU Montpellier - Avenue G. Giraud - 34295 MONTPELLIER CEDEX 5
- Centre Alexis Vautrin - 6 avenue de Bourgogne - 54511 VANDOEUVRE-LES-NANCY CEDEX
- Centre René Gauducheau - Boulevard Jacques Monod - 44805 NANTES SAINT-HERBLAIN Cedex
- Centre Antoine Lacassagne - 33 avenue de Valombrese - 06189 NICE CEDEX 02
- C.H.R. Georges Renon - 40 avenue Charles de Gaulle - 79021 NIORT CEDEX
- Hôpital Saint-Louis - 1 avenue Claude Vellefaux - 75475 PARIS CEDEX 10
- Hôpital Pitié-Salpêtrière - 47-83 boulevard de l'Hôpital - Bât. La Peyronie 10 - 75651 PARIS cedex 13
- Institut Curie - 26 rue d'Ulm - 75231 PARIS CEDEX 05
- Institut Jean Godinot - 1 rue du Général Koenig - BP 171 - 51056 REIMS CEDEX
- Centre Eugène Marquis - Rue de la Bataille Flandres Dunkerque - 35000 RENNES
- C.H.U - Hôpital Charles Nicolle - 1 rue de Germont - 76183 ROUEN CEDEX
- Centre René Huguenin - 35 rue Dailly - 92210 SAINT-CLOUD CEDEX
- CHU de St Etienne / Hôpital Nord - 42055 SAINT-ETIENNE CEDEX 02
- Centre Paul Strauss - 3 rue Porte de l'Hôpital - BP 42 - 67065 STRASBOURG CEDEX
- Hôpital Civil - 1 place de l'Hôpital - 67091 STRASBOURG CEDEX
- C.H.U. - Hôpital Rangueil - 1 avenue du Professeur Jean Poulhès - 31059 TOULOUSE Cedex 9
- CHU Tours - Hôpital Bretonneau - 2 boulevard Tonnellé - 37044 TOURS CEDEX
- Institut Gustave Roussy - 114 rue Edouard Vaillant - 94805 VILLEJUIF CEDEX

Lettre d'information aux professionnels

Madame, Monsieur,

Je me permets de vous écrire pour solliciter votre participation à une étude nationale que nous menons actuellement au laboratoire d'éthique médicale et de médecine légale de l'université Paris Descartes, sous la direction du Dr Moutel, en collaboration avec les départements de pédiatrie et de génétique de l'Institut Gustave Roussy, sur les difficultés rencontrées lors de la prise en charge des enfants et adolescents asymptomatiques dans les familles de patients atteints de syndrome de Li et Fraumeni où une mutation germinale *TP53* a été identifiée.

Trois thèmes sont abordés dans cette étude :

1. La question de la réalisation des tests génétiques aux enfants et adolescents asymptomatiques. Comment décider pour les enfants et adolescents asymptomatiques de la réalisation ou non de ces tests? Quelles sont les responsabilités de chacun vis-à-vis de ces enfants et adolescents?

En effet, la recommandation française publiée en 2001 ne préconisant pas la réalisation de ces tests s'est heurtée aux demandes parfois fortes des familles de faire tester leurs enfants. Dans ce contexte conflictuel, l'analyse systématique et méthodique des arguments, des motivations et des valeurs sous-jacentes, en faveur ou contre la réalisation de ces tests, et avancés par les différentes parties, nous semble essentielle à la meilleure compréhension des problèmes posés par cette question dans les consultations d'oncologie et de génétique avec les familles. Les avantages et inconvénients qu'ils soient médicaux, psychologiques, familiaux ou sociaux doivent être identifiés, et c'est dans cet objectif que cette étude a été construite, et que la parole est donnée aux professionnels ayant pris en charge ces familles.

2. La question de la nature de l'information à délivrer aux familles concernant ces tests et les risques de cancer à l'âge pédiatrique. Quelle information doit être délivrée, et à qui, par qui, quand et comment?

Le syndrome de Li et Fraumeni est caractérisé par la diversité des cancers impliqués et par la variabilité importante de l'âge auquel le premier cancer survient. L'absence de facteurs clairement établis prédictifs de l'âge de survenue du premier cancer et de sa localisation peut rendre difficile la délivrance d'une information claire, notamment en ce qui concerne les risques à l'âge pédiatrique, a fortiori si aucun cas de cancer pédiatrique n'est jusqu'à présent survenu au sein de la famille. Les valeurs mises en avant dans les décisions d'information médicale doivent donc être identifiées dans ce cadre particulier qu'est l'information à délivrer aux familles concernées par le syndrome de Li et Fraumeni

3. La question de la place de la recherche à conférer dans la prise en charge et le suivi clinique, paraclinique et psychologique de ces enfants et adolescents issus de familles concernées par le syndrome de Li et Fraumeni, qu'ils aient été testés ou non pour la mutation germinale *TP53*.

Pour aborder ces différents thèmes nous proposons à tous les professionnels (généticiens, conseillers en génétique, oncologues et pédiatres habilités à prescrire des tests génétiques, psychologues et psychiatres spécialisés en psycho-oncologie) et prenant en charge ou ayant pris en charge au moins une famille concernée par le syndrome de Li et Fraumeni de répondre à un questionnaire. Si vous acceptez de participer à l'étude, nous vous demanderons de répondre le plus sincèrement possible à chacune des questions posées. Si vous ne souhaitez pas répondre à certaines questions, nous vous demanderons de nous indiquer si possible les motifs de votre refus. Tout questionnaire renvoyé et complété, même partiellement sera analysé et exploité, après avoir été rendu anonyme, de sorte que la confidentialité des résultats sera préservée et que seule une analyse statistique groupée sera possible.

Vous trouverez en pièce jointe le questionnaire. Si vous acceptez de participer à l'étude, merci de la compléter et de le renvoyer par mail ou par courrier à :

FRESNEAU Brice
Laboratoire d'éthique médicale et de médecine légale
Faculté de médecine- Centre Universitaire des Saints-Pères
45 rue des Saints-Pères. Paris 75006
brice.fresneau@etu.upmc.fr

Par la suite, des entretiens devraient être réalisés auprès des familles de patients de façon à analyser la position des familles sur cette question du test pré symptomatique aux enfants et adolescents.

En vous remerciant de votre attention et de votre participation à l'étude,
Veuillez agréer, madame, monsieur, mes salutations les meilleures.

FRESNEAU Brice
Interne de pédiatrie, inter-région Ile-de-France
E-mail : brice.fresneau@etu.upmc.fr

Laboratoire d'éthique médicale et de médecine légale
Membre du réseau Inserm de recherche en éthique & de l'Institut International de Recherche en Ethique
Biomédicale (IIREB) & de la Société Française et Francophone d'Ethique Médicale (SFFEM)
Université Paris Descartes
Faculté de médecine- Centre Universitaire des Saints-Pères
45 rue des Saints-Pères. Paris 75006
Tel : 01 42 86 41 32, Fax : 01 42 86 41 33
Directeur du laboratoire : Pr Christian Hervé
E-mail: christian.herve@parisdescartes.fr
Directeur de recherche : Dr Grégoire Moutel
E-mail : gregoire.moutel@parisdescartes.fr

Département de pédiatrie de l'Institut Gustave Roussy
114 rue Edouard Vaillant
94805 Villejuif
Tel : 01 42 11 41 78
Co-directeur de recherche : Dr Laurence Brugières
E-mail : laurence.brugieres@igr.fr

Consultation d'oncogénétique de l'Institut Gustave Roussy
114 rue Edouard Vaillant
94805 Villejuif
Tel : 01 42 11 51 78
Dr Olivier Caron
E-mail : olivier.caron@igr.fr

Lettre de soutien de la Société Française de psycho-Oncologie

SFPO - APC

Société Française de Psycho-Oncologie



Bureau

- **Présidente**
Nicole Pelicier
- **Vice-Président**
Silla Consoli
- **Vice-Président**
Jean-François Morère
- **Secrétaire Général**
Martine Derzelle
- **Secrétaire Adjoint**
Sarah Dauchy
- **Secrétaire Adjoint**
Françoise Ellien
- **Trésorier**
Philippe Maillart
- **Trésorier Adjoint**
Michel Reich
- **Membre**
Marie-Frédérique Bacqué

- **Présidents d'honneur**
Robert Fresco
Henri Pujol

Commissions

- **Formation**
Martine Derzelle
- **Recherche**
Sarah Dauchy
- **Soins de support**
Gilles Marx
- **Onco-Hémato-Pédiatrie**
Laurent Lemaître
- **Liens avec les associations**
Nicole Pelicier
- **Réseaux de santé**
Françoise Ellien
- **Liens avec les tutelles**
Nicole Pelicier
- **Liens internationaux**
Sylvie Dolbeault
- **Revue Psycho-Oncologie**
Marie-Frédérique Bacqué
- **Site internet**
Joelle Paumier

Docteur Brice FRESNEAU

Laboratoire d'Ethique Médicale et de Médecine Légale
Université Paris Descartes
Centre Universitaire des Saints-Pères
45 rue des Saints-Pères
75006 PARIS

Paris, le 10 mars 2010

Mon Cher Confrère,

J'ai bien pris connaissance d'une part de votre projet de recherche en éthique sur la réalisation des tests génétiques concernant le syndrome de Li et Fraumeni et d'autre part, de votre sollicitation envers la Société Française de Psycho-Oncologie.

Je puis vous assurer que le questionnement éthique que vous posez concernant la réalisation des tests pour les enfants et adolescents asymptomatiques rejoint effectivement des questionnements que nous nous posons en psycho-oncologie à l'intérieur des consultations d'onco-génétique. Je pense qu'il serait donc important que nos confrères psychologues ou psychiatres participant à ces consultations puissent vous aider dans cette étude, soit en répondant à votre questionnaire, soit en acceptant de vous donner un avis sur les thématiques abordées. Les aspects problématiques de décision d'information concernant les mineurs, les adolescents, mais aussi l'impact de la position des parents venant en consultation de génétique sont posés de façon récurrente aux psy par les généticiens ou les spécialistes. Peu d'études systématiques sont réalisées à notre connaissance sur les critères de décision et la réflexion pluridisciplinaire permettant de les cerner.

La Société Française de Psycho-Oncologie est par ailleurs très intéressée dans cette étude à être sollicitée au côté de la SFFEM.

Nous espérons que votre travail pourra contribuer à l'élaboration de nouvelles recommandations en génétique ou à la validation de la pertinence des recommandations déjà existantes.

Nous nous tenons donc à votre disposition en tant que Société Savante pour toute l'aide nécessitée par vos travaux de recherche.

Je me tiens à votre disposition et vous prie de croire, Mon Cher Confrère, à l'expression de mes sentiments les meilleurs.

Dr Nicole PELICIER
présidente de la SFPO
Hôpital Européen Georges Pompidou

SFPO - APC
14, rue Corvisart - 75013 Paris - Site : www.sfpo.fr
Secrétariat

Tel : COMM Santé : 05 56 20 14 72 - E-mail : sfpo@comm-sante.com

Questionnaire destiné aux professionnels
(Médecins consultant en oncogénétique, conseillers en génétique)

1. Vous êtes de formation :
 - Généticien
 - Conseiller en génétique
 - Oncologue
 - Pédiatre
 - Médecin de santé publique

 2. Vous travaillez:
 - plutôt auprès d'enfants
 - plutôt auprès d'adultes
 - autant auprès d'enfants que d'adultes

 3. Vous exercez depuis :
 - < 3 ans
 - 3 – 10 ans
 - 10 – 20 ans
 - 20 – 30 ans
 - > 30 ans

 4. Quand avez-vous vu pour la dernière fois en consultation un patient atteint du syndrome de Li et Fraumeni :
 - < 1 mois
 - 1 – 12 mois
 - 1 – 3 ans
 - > 3 ans

 5. Combien de familles de patients atteints de syndrome de Li et Fraumeni (LFS) suivez-vous ou avez-vous suivies ?
 - 1 famille
 - 2 à 4
 - 5 à 9
 - 10 ou plus

 6. Dans votre prise en charge des enfants et adolescents issus de familles LFS et dont un des deux parents est porteur d'une mutation germinale *TP53*, proposez-vous un **programme de dépistage des cancers** s'ils sont **asymptomatiques et non testés** pour la mutation du gène *TP53* ?
 - Systématiquement (dans tous les cas)
 - Parfois (au cas par cas)
 - JamaisDans tous les cas expliquez les raisons de votre démarche :
.....
.....
- Dans le cas où vous proposez un suivi, systématiquement ou non, pouvez-vous préciser :
- la nature et le rythme de ce suivi :
.....
 - Précisez si votre attitude de suivi varie en fonction du contexte :
 - Oui
 - NonExpliquez :
.....
 - par qui proposez-vous que ce suivi soit assuré :

- Pédiatre de ville ou médecin généraliste
- Médecin en milieu spécialisé (oncologie pédiatrique et/ou oncogénétique)
- Les deux

7. Est-il proposé à ces familles avec enfants ou adolescents **asymptomatiques et non testés** pour la mutation du gène *TP53* un **suivi psychologique** ?

- Systématiquement (dans tous les cas)
- Parfois (au cas par cas)
- Jamais

Dans tous les cas expliquez les raisons de votre démarche et ce qui leur est expliqué :

.....

8. Avez-vous déjà été **sollicité par des familles LFS**, avec mutation germinale *TP53* identifiée, pour effectuer un test génétique à la recherche de la mutation familiale à **un enfant ou un adolescent asymptomatique**?

- Non
- Oui

> **Si non, passez à la question 9.**

> **Si oui :**

a) Pouvez-vous préciser pour combien d'enfants ou adolescents la question vous a-t-elle été posée ? |_|_|

b) Dans combien de cas était-ce une demande (réponse multiple possible) :

- des parents ? |_|_|
- de l'adolescent ? |_|_| (préciser dans ce cas les âges des adolescents demandeurs :.....)
- de l'enfant ? |_|_| (préciser dans ce cas les âges des enfants demandeurs :.....)

c) Précisez par tranche d'âge la répartition des enfants et adolescents pour lesquels une demande de test a été formulée (*Précisez pour chaque classe d'âge le nombre d'enfants et adolescents concernés*) :

- 0 à 2 ans |_|_|
- 3 à 5 ans |_|_|
- 6 à 11 ans |_|_|
- 12 à 15 ans |_|_|
- 16 à 18 ans |_|_|

d) Dans combien de cas avez-vous prescrit le test génétique ? |_|_|

e) Dans les cas où le test génétique a été réalisé, précisez par tranche d'âge la répartition des enfants et adolescents concernés

- 0 à 2 ans |_|_|
- 3 à 5 ans |_|_|
- 6 à 11 ans |_|_|
- 12 à 15 ans |_|_|
- 16 à 18 ans |_|_|

f) En quelques mots, indiquez les éléments qui conditionnent votre choix de réaliser ou non le test génétique à ces enfants et adolescents. Citez 3 arguments en faveur et 3 arguments en défaveur de la réalisation du test génétique.

Arguments en faveur du test	Arguments en défaveur du test
-	-
-	-
-	-
<input type="checkbox"/> Aucun argument en faveur	<input type="checkbox"/> Aucun argument en défaveur

In fine :

-quel est l'argument majeur qui vous ferait prescrire le test génétique ?

.....
-quel est l'argument majeur qui vous ferait refuser de prescrire le test génétique ?

.....
En cas d'arguments en défaveur du test, à quelle(s) conditions le test pourrait tout de même être réalisé ?

.....
.....

g) Si le test a été réalisé et si la mutation a été retrouvée, quel est par la suite le suivi que vous proposez?

- Clinique seul
- Clinique et paraclinique

Précisez dans tous les cas à quel rythme :

.....
Précisez dans le cas où vous proposez un suivi avec des examens paracliniques la nature de ces examens :

.....
Précisez si votre attitude de suivi varie en fonction du contexte :

- Oui
- Non

Expliquez :

.....
Selon vous qui doit assurer ce suivi :

- Pédiatre de ville ou médecin généraliste
- Médecin en milieu spécialisé (oncologie pédiatrique et/ou oncogénétique)
- Les deux

h) Avec le recul, dans les cas où le test génétique **n'a pas été réalisé**, pensez-vous que la décision qui a été prise était la meilleure :

- Oui toujours
- Oui dans certains cas. Pour ce choix précisez combien d'enfants : |_|_|
- Non jamais
- Ne sais pas

Expliquez :

.....
Avec le recul, dans les cas où le test génétique **a été réalisé**, pensez-vous que la décision qui a été prise était la meilleure :

- Oui toujours
- Oui dans certains cas. Pour ce choix précisez combien d'enfants : |_|_|
- Non jamais
- Ne sais pas

Expliquez :

.....

9. Nous abordons maintenant un cas général.

Dans une famille de patients atteints de LFS, quels sont les **éléments qui influencent votre décision de réaliser ou non un test génétique** à la recherche de la mutation familiale *TP53* chez un **enfant ou un adolescent asymptomatique** ?

(Répondez à chaque item en les pondérant de 0 à 2.

0 : n'influence pas votre décision, 1 : influence parfois votre décision, 2 : influence totalement votre décision.

Puis argumentez si vous le souhaitez vos réponses.)

L'histoire familiale du cancer. |_|

0 : n'influence pas 1 : influence parfois 2 : influence totalement.

Argumentez si vous le souhaitez.

.....

.....

- La présence ou l'absence de cas de cancers pédiatriques dans cette famille.
-
- La demande des parents de réaliser le test.
-
- La demande de l'adolescent de réaliser le test.
-
- L'âge de l'enfant ou de l'adolescent.
-
- Le recueil de la position de l'enfant ou de l'adolescent après information.
-
- Un second avis d'un collègue ayant une expertise ou une compétence complémentaire.
-
- L'avis d'une réunion de concertation pluridisciplinaire.
-
- L'avis d'un comité d'éthique clinique.
-
- Les recommandations (françaises de 2001) concernant le test.
-
- Des faits cliniques publiés dans la littérature.
-
- Des études publiées sur le risque de survenue de cancer (fréquence, localisation, évolution) chez un enfant ou adolescent porteur de mutation.
-
- Autres critères, indiquez lesquels :
-
-

10. Que l'on réalise ou non actuellement le test à des enfants et adolescents asymptomatiques dans votre service, si celui-ci devait être prescrit, à partir de quel âge pourrait-on éventuellement le réaliser :

- Dès la naissance
- A partir de 3 ans
- A partir de 6 ans
- A partir de 12 ans
- A partir de 16 ans
- A partir de 18 ans

Expliquez

.....

.....

11. Parmi les autres éléments suivants, comment peuvent-ils influencer votre décision de réaliser ou non un test génétique à un enfant ou un adolescent asymptomatique ?

(Répondez à chaque item en les pondérant de 0 à 2.

0 : n'influence pas votre décision, 1 : influence parfois votre décision, 2 : influence totalement votre décision.

Puis argumentez si vous le souhaitez vos réponses).

La légitimité des parents de connaître une information génétique prédictive sur le risque de cancer de leur enfant.

0 : n'influence pas 1 : influence parfois 2 : influence totalement.

Argumentez si vous le souhaitez

.....
.....

Le fait d'imposer un test à l'enfant (jugé non mature pour effectuer un choix individuel réel), c'est-à-dire empiéter sur sa capacité à choisir ultérieurement.

.....
.....

Le risque d'anxiété des parents s'ils ne savent pas le statut génétique de l'enfant.

.....
.....

Le risque d'anxiété pour l'enfant ou l'adolescent s'ils ne savent pas leur statut génétique.

.....
.....

Le risque de conséquences négatives (aux plans psychologiques, familiaux et sociaux) de l'annonce d'une **mutation TP53 présente**.

.....
.....

Les conséquences positives potentielles (aux plans psychologiques, familiaux et sociaux) de l'annonce d'une **mutation TP53 présente**.

.....
.....

Le risque de conséquences négatives (aux plans psychologiques, familiaux et sociaux) de l'annonce de **l'absence de mutation TP53**.

.....
.....

Les conséquences positives potentielles (aux plans psychologiques, familiaux et sociaux) de l'annonce de **l'absence de mutation TP53**.

.....
.....

Les conséquences positives potentielles (aux plans psychologiques, familiaux et sociaux) de **l'absence d'annonce (non réalisation du test)**.

.....
.....

Autres critères, indiquez lesquels :

.....
.....

12. D'après vous, à qui devrait revenir la décision de réaliser ou non le test génétique chez un enfant ou un adolescent asymptomatique ?

(Répondez par oui ou non à chaque item.)

- | | | |
|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| - Aux parents seuls (accès libre au test) | <input type="checkbox"/> Non | <input type="checkbox"/> Oui |
| - Aux parents en accord avec le médecin (sans avis de l'enfant ni de l'adolescent) | <input type="checkbox"/> Non | <input type="checkbox"/> Oui |
| - Aux parents en accord avec le médecin et l'enfant | <input type="checkbox"/> Non | <input type="checkbox"/> Oui |
| - Aux parents en accord avec le médecin et l'adolescent | <input type="checkbox"/> Non | <input type="checkbox"/> Oui |

13. Pensez vous que la rédaction actuelle de la loi (Article R1131-5 du Code de santé publique relatif aux conditions de prescription des examens des caractéristiques génétiques d'une personne : « Les examens ne peuvent être prescrits chez un mineur ou chez un majeur sous tutelle que si celui-ci ou sa famille peuvent personnellement bénéficier de mesures préventives ou curatives immédiates. ») soit adaptée au cas de figure du syndrome de Li et Fraumeni ?

- Non
 Oui
 Ne sais pas

Expliquez

.....
.....

14. Les recommandations françaises publiées en 2001 ne recommandent pas la réalisation de ce test génétique aux enfants et adolescents asymptomatiques. Pensez-vous que cette recommandation soit adaptée ?

- Oui, toujours.
- Oui, pour certains cas.
- Non, jamais.
- Ne sais pas

Pensez-vous que cette recommandation devrait-être modifiée ?

- Non
- Oui
- Ne sais pas

Dans tous les cas, expliquez pourquoi.

.....

15. L'information d'un couple porteur d'une mutation germinale *TP53* sur le risque que leur(s) enfant(s) déjà né(s) soi(en)t porteur de cette même mutation est la règle. Quelles informations complémentaires sur ces risques vis à vis des enfants vivant au foyer donneriez-vous en consultation d'oncogénétique à ce couple parental ?

(Répondez à chaque item en les pondérant de 0 à 2.

0 : jamais donné, 1 : parfois donné, 2 : toujours donné.)

- Informations sur le risque global de cancers pédiatriques en cas de mutation *TP53*.
- Informations sur les risques et les types de cancers en fonction des tranches d'âge.
- Information sur les risques et les types de cancer, y compris les plus rares
- Informations sur les incertitudes de ces risques dans le contexte de ce syndrome.
- Informations sur la possibilité de faire un test génétique à la recherche de la mutation *TP53* chez leur(s) enfant(s).
- Informations sur les possibilités de réaliser un diagnostic prénatal.
- Informations sur les possibilités de réaliser un diagnostic préimplantatoire.
- Autres informations complémentaires que vous pourriez délivrer spontanément ou à la demande des parents d'après votre expérience:

.....

16. En cas de projet parental et si les couples sollicitent une démarche de médicalisation visant à ne pas donner naissance à un enfant atteint, pensez vous qu'il faut plutôt les orienter (*une seule réponse possible sur les 4 propositions*) :

- Vers une démarche de diagnostic prénatal
- Vers une démarche de diagnostic pré-implantatoire
- Vers aucune de ces démarches
- Ne me prononce pas

17. Concernant l'information (existence d'une mutation dans la famille, risques liés à cette mutation pour les adultes comme les enfants et adolescents, conséquences pratiques en découlant dont modalités de réalisation des tests pré symptomatiques et de surveillance) à donner aux enfants asymptomatiques en âge de comprendre et dont un des parents est porteur d'une mutation *TP53* dans une famille LFS,

- Qui selon vous doit délivrer cette information :

	Parents seuls	Professionnels d'un centre de référence	Pédiatre de ville ou médecin généraliste
Existence d'une mutation dans la famille	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Risques liés à la mutation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Conséquences pratiques (tests pré symptomatiques, surveillance)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Expliquez si besoin.

.....

.....
- A partir de quel âge pensez vous légitime de donner cette information :

Existence d'une mutation dans la famille	-
Risques liés à la mutation	-
Conséquences pratiques (tests pré symptomatiques, surveillance)	-

Expliquez si besoin.
.....
.....

18. Pensez vous qu'il convienne d'inclure ces enfants et adolescents au sein de programme de recherche visant à évaluer les démarches de suivi médical et psychologique ainsi que les stratégies de dépistage susceptibles d'être mises en place:

- Oui systématiquement
- Oui parfois (selon les cas)
- Non
- Ne sais pas

Dans tous les cas, expliquez pourquoi.
.....
.....

Si ce questionnaire a suscité des commentaires, des réflexions ou des critiques, vous pouvez nous en faire part en les notant ci-dessous.
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

Pour toute question, vous pouvez nous joindre aux coordonnées suivantes :

Mail : brice.fresneau@etu.upmc.fr
Tel : 01 42 86 41 32, Fax : 01 42 86 41 33

Une fois le questionnaire complété, vous pouvez nous l'adresser

- par courrier à l'adresse suivante :

Fresneau Brice
Laboratoire d'éthique médicale et médecine légale
Université Paris Descartes
Faculté de médecine - Centre Universitaire des Saints-Pères
45 rue des Saints-Pères. 75006 Paris

- ou par mail à l'adresse suivante :

brice.fresneau@etu.upmc.fr

Nous vous remercions de votre attention

Bibliographie

1. Points to consider: ethical, legal, and psychosocial implications of genetic testing in children and adolescents. American Society of Human Genetics Board of Directors, American College of Medical Genetics Board of Directors. *Am.J.Hum.Genet.* 1995;57:1233-41.
2. Base de données internationale IARC TP53. <http://www-p53.iarc.fr/> Version R14. 2009.
3. Agence Nationale d'Acréditation et d'Evaluation en Santé. Principes méthodologiques pour la gestion des risques en établissement de santé. 2003.
4. Ariffin H, Martel-Planche G, Daud SS, Ibrahim K, Hainaut P. Li-Fraumeni syndrome in a Malaysian kindred. *Cancer Genet.Cytogenet.* 2008;186:49-53.
5. Association Médicale Mondiale. Déclaration d'Ottawa de l'Association Médicale Mondiale sur la santé des enfants. 1998.
6. Aymé S, Frezal J. Qu'est-ce que la médecine prédictive ? *Actualité et dossier en santé publique* 32001;34:19-24.
7. Beauchamp T, Childress J. Les principes de l'éthique biomédicale, Belles Lettres ed. 2008:168.
8. Birch JM, Alston RD, McNally RJ, Evans DG, Kelsey AM, Harris M et al. Relative frequency and morphology of cancers in carriers of germline TP53 mutations. *Oncogene* 2001;20:4621-8.
9. Birch JM, Hartley AL, Tricker KJ, Prosser J, Condie A, Kelsey AM et al. Prevalence and diversity of constitutional mutations in the p53 gene among 21 Li-Fraumeni families. *Cancer Res.* 1994;54:1298-304.
10. Blay JY, Eisinger F, Rixe O, Calazel-Benque A, Morere JF, Cals L et al. [Edifice program: analysis of screening exam practices for cancer in France]. *Bull.Cancer* 2008;95:1067-73.
11. Bond GL, Hu W, Bond EE, Robins H, Lutzker SG, Arva NC et al. A single nucleotide polymorphism in the MDM2 promoter attenuates the p53 tumor suppressor pathway and accelerates tumor formation in humans. *Cell* 2004;119:591-602.
12. Bond GL, Levine AJ. A single nucleotide polymorphism in the p53 pathway interacts with gender, environmental stresses and tumor genetics to influence cancer in humans. *Oncogene* 2007;26:1317-23.
13. Borry P, Evers-Kiebooms G, Cornel MC, Clarke A, Dierickx K. Genetic testing in asymptomatic minors: background considerations towards ESHG Recommendations. *Eur.J.Hum.Genet.* 2009;17:711-9.
14. Borry P, Stultiens L, Nys H, Cassiman JJ, Dierickx K. Presymptomatic and predictive genetic testing in minors: a systematic review of guidelines and position papers. *Clin.Genet.* 2006;70:374-81.
15. Bougeard G, Baert-Desurmont S, Tournier I, Vasseur S, Martin C, Brugieres L et al. Impact of the MDM2 SNP309 and p53 Arg72Pro polymorphism on age of tumour onset in Li-Fraumeni syndrome. *J.Med.Genet.* 2006;43:531-3.
16. Bougeard G, Sesboue R, Baert-Desurmont S, Vasseur S, Martin C, Tinat J et al. Molecular basis of the Li-Fraumeni syndrome: an update from the French LFS families. *J.Med.Genet.* 2008;45:535-8.
17. Brosh R, Rotter V. When mutants gain new powers: news from the mutant p53 field. *Nat.Rev.Cancer* 2009;9:701-13.
18. Campbell E, Ross LF. Parental attitudes and beliefs regarding the genetic testing of children. *Community Genet.* 2005;8:94-102.
19. Chompret A, Abel A, Stoppa-Lyonnet D, Brugieres L, Pages S, Feunteun J et al. Sensitivity and predictive value of criteria for p53 germline mutation screening. *J.Med.Genet.* 2001;38:43-7.

20. Chompret A, Brugieres L, Ronsin M, Gardes M, ssarps-Freichey F, Abel A et al. P53 germline mutations in childhood cancers and cancer risk for carrier individuals. *Br.J.Cancer* 2000;82:1932-7.
21. Clarke A. The genetic testing of children. Working Party of the Clinical Genetics Society (UK). *J.Med.Genet.* 1994;31:785-97.
22. Codori AM, Petersen GM, Boyd PA, Brandt J, Giardiello FM. Genetic testing for cancer in children. Short-term psychological effect. *Arch.Pediatr.Adolesc.Med.* 1996;150:1131-8.
23. Codori AM, Zawacki KL, Petersen GM, Miglioretti DL, Bacon JA, Trimbath JD et al. Genetic testing for hereditary colorectal cancer in children: long-term psychological effects. *Am.J.Med.Genet.A* 2003;116A:117-28.
24. Comité Consultatif National d'Ethique pour les sciences de la vie et de la santé. Avis n°46 : "Génétique et Médecine : de la prédiction à la prévention". 30-10-1995.
25. Conseil d'Etat. Vertus et limites du principe de précaution. *Etudes et documents du conseil d'état* 1998;256-60.
26. Conseil de l'Europe. Convention européenne sur les Droits de l'Homme et la biomédecine. 4-4-1997.
27. De Singly F. L'enquête et ses méthodes, le questionnaire, 2ème édition ed. 2008.
28. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality from cancer in relation to smoking: 50 years observations on British doctors. *Br.J.Cancer* 2005;92:426-9.
29. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to alcohol consumption: a prospective study among male British doctors. *Int.J.Epidemiol.* 2005;34:199-204.
30. Duncan RE, Delatycki MB. Predictive genetic testing in young people for adult-onset conditions: where is the empirical evidence? *Clin.Genet.* 2006;69:8-16.
31. Duncan RE, Gillam L, Savulescu J, Williamson R, Rogers JG, Delatycki MB. "You're one of us now": young people describe their experiences of predictive genetic testing for Huntington disease (HD) and familial adenomatous polyposis (FAP). *Am.J.Med.Genet.C Semin.Med.Genet.* 2008;148C:47-55.
32. Duncan RE, Savulescu J, Gillam L, Williamson R, Delatycki MB. An international survey of predictive genetic testing in children for adult onset conditions. *Genet.Med.* 2005;7:390-6.
33. Durkheim E. Les règles de la méthode sociologique. 1895.
34. Eeles RA. Germline mutations in the TP53 gene. *Cancer Surv.* 1995;25:101-24.
35. Elger BS, Harding TW. Testing adolescents for a hereditary breast cancer gene (BRCA1): respecting their autonomy is in their best interest. *Arch.Pediatr.Adolesc.Med.* 2000;154:113-9.
36. European Society of Human Genetics. Genetic testing in asymptomatic minors. 2008.
37. Evans DG, Lunt P, Clancy T, Eeles R. Childhood predictive genetic testing for Li-Fraumeni syndrome. *Fam.Cancer* 2010;9:65-9.
38. Evans DG, Wu CL, Birch JM. BRCA2: a cause of Li-Fraumeni-like syndrome. *J.Med.Genet.* 2008;45:62-3.
39. Ewald F. Le principe de précaution oblige à exagérer la menace. *Le Monde* 2010.
40. Fanos JH. Developmental tasks of childhood and adolescence: implications for genetic testing. *Am.J.Med.Genet.* 1997;71:22-8.

41. Frebourg T, Abel A, Bonaiti-Pellie C, Brugieres L, Berthet P, Bressac-de PB et al. [Li-Fraumeni syndrome: update, new data and guidelines for clinical management]. *Bull.Cancer* 2001;88:581-7.
42. Galland O. Une nouvelle classe d'âge ? *Ethnologie française* 2010;40:5-10.
43. Galvan A, Ioannidis JP, Dragani TA. Beyond genome-wide association studies: genetic heterogeneity and individual predisposition to cancer. *Trends Genet.* 2010;26:132-41.
44. Garber JE, Offit K. Hereditary cancer predisposition syndromes. *J.Clin.Oncol.* 2005;23:276-92.
45. Gonzalez KD, Noltner KA, Buzin CH, Gu D, Wen-Fong CY, Nguyen VQ et al. Beyond Li Fraumeni Syndrome: clinical characteristics of families with p53 germline mutations. *J.Clin.Oncol.* 2009;27:1250-6.
46. Habermas J. L'avenir de la nature humaine , Vers un eugénisme libéral ?, Gallimard ed. 2002.
47. Half E, Bercovich D, Rozen P. Familial adenomatous polyposis. *Orphanet.J.Rare.Dis.* 2009;4:22.
48. Hamann HA, Croyle RT, Venne VL, Baty BJ, Smith KR, Botkin JR. Attitudes toward the genetic testing of children among adults in a Utah-based kindred tested for a BRCA1 mutation. *Am.J.Med.Genet.* 2000;92:25-32.
49. Haute Autorité de Santé. Description des méthodes utilisées pour élaborer des recommandations professionnelles. 2010.
50. Haute Autorité de Santé. Règlement intérieur du comité de validation des recommandations de bonnes pratiques. 2010.
51. Hindorff, LA, Junkins, HA, Mehta, JP, and Manolio, TA. A Catalog of Published Genome-Wide Association Studies. www.genome.gov/gwastudies . 17-2-2010.
52. Hursting SD, Lavigne JA, Berrigan D, Donehower LA, Davis BJ, Phang JM et al. Diet-gene interactions in p53-deficient mice: insulin-like growth factor-1 as a mechanistic target. *J.Nutr.* 2004;134:2482S-6S.
53. Hwang SJ, Lozano G, Amos CI, Strong LC. Germline p53 mutations in a cohort with childhood sarcoma: sex differences in cancer risk. *Am.J.Hum.Genet.* 2003;72:975-83.
54. Institut National de Veille Sanitaire. Evaluation des programmes de dépistage des cancers. <http://www.invs.sante.fr/surveillance/cancers/> . 20-5-2010.
55. Institut National du Cancer. Dépistage et détection précoce des cancers. <http://www.e-cancer.fr/depistage> . 20-4-2010.
Ref Type: Electronic Citation
56. Julian-Reynier C, Chabal F, Frebourg T, Lemery D, Nogues C, Puech F et al. Professionals assess the acceptability of preimplantation genetic diagnosis and prenatal diagnosis for managing inherited predisposition to cancer. *J.Clin.Oncol.* 2009;27:4475-80.
57. Kant E. Fondements de la métaphysique des moeurs. 1785.
58. Kemp CJ, Wheldon T, Balmain A. p53-deficient mice are extremely susceptible to radiation-induced tumorigenesis. *Nat.Genet.* 1994;8:66-9.
59. Kleinerman RA. Radiation-sensitive genetically susceptible pediatric sub-populations. *Pediatr.Radiol.* 2009;39 Suppl 1:S27-S31.
60. Kopelman LM. Using the Best Interests Standard to decide whether to test children for untreatable, late-onset genetic diseases. *J.Med.Philos.* 2007;32:375-94.

61. Kurian AW, Sigal BM, Plevritis SK. Survival analysis of cancer risk reduction strategies for BRCA1/2 mutation carriers. *J.Clin.Oncol.* 2010;28:222-31.
62. Lammens CR, Aaronson NK, Wagner A, Sijmons RH, Ausems MG, Vriends AH et al. Genetic Testing in Li-Fraumeni Syndrome: Uptake and Psychosocial Consequences. *J.Clin.Oncol.* 2010.
63. Lane DP. Cancer. p53, guardian of the genome. *Nature* 1992;358:15-6.
64. Le Coz P. On n'empêchera pas les individus d'accéder à leur moi génétique. *La Croix* 2009.
65. Lee JM, Abrahamson JL, Kandel R, Donehower LA, Bernstein A. Susceptibility to radiation-carcinogenesis and accumulation of chromosomal breakage in p53 deficient mice. *Oncogene* 1994;9:3731-6.
66. Léonetti, J. Rapport d'information fait au nom de la mission d'information sur la révision des lois de bioéthique. <http://www.assemblee-nationale.fr/13/rap-info/i2235-t1.asp> 1. 20-1-2010.
67. Levine AJ, Oren M. The first 30 years of p53: growing ever more complex. *Nat.Rev.Cancer* 2009;9:749-58.
68. Li FP, Fraumeni JF, Jr. Soft-tissue sarcomas, breast cancer, and other neoplasms. A familial syndrome? *Ann.Intern.Med.* 1969;71:747-52.
69. Li FP, Fraumeni JF, Jr., Mulvihill JJ, Blattner WA, Dreyfus MG, Tucker MA et al. A cancer family syndrome in twenty-four kindreds. *Cancer Res.* 1988;48:5358-62.
70. Lin MT, Shieh JJ, Chang JH, Chang SW, Chen TC, Hsu WH. Early detection of adrenocortical carcinoma in a child with Li-Fraumeni syndrome. *Pediatr.Blood Cancer* 2009;52:541-4.
71. Malkin D, Li FP, Strong LC, Fraumeni JF, Jr., Nelson CE, Kim DH et al. Germ line p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms. *Science* 1990;250:1233-8.
72. Malpas PJ. Predictive genetic testing of children for adult-onset diseases and psychological harm. *J.Med.Ethics* 2008;34:275-8.
73. Marcel V, Palmero EI, Falagan-Lotsch P, Martel-Planche G, shton-Prolla P, Olivier M et al. TP53 PIN3 and MDM2 SNP309 polymorphisms as genetic modifiers in the Li-Fraumeni syndrome: impact on age at first diagnosis. *J.Med.Genet.* 2009;46:766-72.
74. Marteau TM. The genetic testing of children. *J.Med.Genet.* 1994;31:743.
75. Masciari S, Van den Abbeele AD, Diller LR, Rastarhuyeva I, Yap J, Schneider K et al. F18-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography screening in Li-Fraumeni syndrome. *JAMA* 2008;299:1315-9.
76. Masson A. Le risque génétique comme nouveau paradigme de la pensée médicale: Enjeux épistémologiques et éthiques de l'oncogénétique. *Revue Francophone de Psycho-Oncologie* 2006;5:19-26.
77. McGuire AL, Diaz CM, Wang T, Hilsenbeck SG. Social networkers' attitudes toward direct-to-consumer personal genome testing. *Am.J.Bioeth.* 2009;9:3-10.
78. Michie S, Bobrow M, Marteau TM. Predictive genetic testing in children and adults: a study of emotional impact. *J.Med.Genet.* 2001;38:519-26.
79. Michie S, McDonald V, Bobrow M, McKeown C, Marteau T. Parents' responses to predictive genetic testing in their children: report of a single case study. *J.Med.Genet.* 1996;33:313-8.
80. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines & Clinical Resources. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp . 8-3-2010. 8-6-2010.

81. Olivier M, Goldgar DE, Sodha N, Ohgaki H, Kleihues P, Hainaut P et al. Li-Fraumeni and related syndromes: correlation between tumor type, family structure, and TP53 genotype. *Cancer Res.* 2003;63:6643-50.
82. Ordre National des Médecins. Commentaires du code de déontologie, article 32. <http://www.conseil-national.medecin.fr/article/article-32-qualite-des-soins-256> . 14-8-2009.
83. Organisation des Nations Unies pour l'éducation, la science et la culture UNESCO. Déclaration universelle sur le génome humain et les droits de l'homme. 11-11-1997.
84. Patenaude AF. Acceptance of invitations for p53 and BRCA1 predisposition testing: Factors influencing potential utilization of cancer genetic testing. *Psycho-Oncology.* 1996;5:241-50.
85. Peterson SK, Pentz RD, Marani SK, Ward PA, Blanco AM, LaRue D et al. Psychological functioning in persons considering genetic counseling and testing for Li-Fraumeni syndrome. *Psychooncology.* 2008;17:783-9.
86. Rapport rédigé à la demande de l'Agence de la Biomédecine et de l'Institut National du Cancer. Diagnostic prénatal, interruption médicale de grossesse, diagnostic pré-implantatoire et formes héréditaires de cancers. 2008.
87. Ricroch A., Dekeuwer C. Enjeux éthiques de la médecine prédictive. *Droit, déontologie et soin* 2007;7:169-94.
88. Robson ME, Storm CD, Weitzel J, Wollins DS, Offit K. American Society of Clinical Oncology policy statement update: genetic and genomic testing for cancer susceptibility. *J.Clin.Oncol.* 2010;28:893-901.
89. Ruffié J. Naissance de la médecine prédictive. Odile Jacob, 1993.
90. Ruijs MW, Schmidt MK, Nevanlinna H, Tommiska J, Aittomaki K, Pruntel R et al. The single-nucleotide polymorphism 309 in the MDM2 gene contributes to the Li-Fraumeni syndrome and related phenotypes. *Eur.J.Hum.Genet.* 2007;15:110-4.
91. Sargos P. Approche judiciaire du principe de précaution en matière de relation médecin /patient. *La semaine Juridique* 2000;843-9.
92. Shepherd M, Ellis I, Ahmad AM, Todd PJ, Bowen-Jones D, Mannion G et al. Predictive genetic testing in maturity-onset diabetes of the young (MODY). *Diabet.Med.* 2001;18:417-21.
93. Shepherd M, Hattersley AT, Sparkes AC. Predictive genetic testing in diabetes: a case study of multiple perspectives. *Qual.Health Res.* 2000;10:242-59.
94. Srivastava S, Zou ZQ, Pirolo K, Blattner W, Chang EH. Germ-line transmission of a mutated p53 gene in a cancer-prone family with Li-Fraumeni syndrome. *Nature* 1990;348:747-9.
95. Stoppa-Lyonnet D, Lenoir G. [Cancer genetic predisposition: current events and perspectives 2005]. *Med.Sci.(Paris)* 2005;21:962-8.
96. Tabori U, Malkin D. Risk stratification in cancer predisposition syndromes: lessons learned from novel molecular developments in Li-Fraumeni syndrome. *Cancer Res.* 2008;68:2053-7.
97. Tabori U, Nanda S, Druker H, Lees J, Malkin D. Younger age of cancer initiation is associated with shorter telomere length in Li-Fraumeni syndrome. *Cancer Res.* 2007;67:1415-8.
98. Tarini BA, Singer D, Clark SJ, Davis MM. Parents' Interest in Predictive Genetic Testing for Their Children When a Disease Has No Treatment. *Pediatrics* 2009.
99. Tinat J, Bougeard G, Baert-Desurmont S, Vasseur S, Martin C, Bouvignies E et al. 2009 version of the Chompret criteria for Li Fraumeni syndrome. *J.Clin.Oncol.* 2009;27:e108-e109.

100. Trkova M, Prochazkova K, Krutilkova V, Sumerauer D, Sedlacek Z. Telomere length in peripheral blood cells of germline TP53 mutation carriers is shorter than that of normal individuals of corresponding age. *Cancer* 2007;110:694-702.
101. Varley JM. Germline TP53 mutations and Li-Fraumeni syndrome. *Hum.Mutat.* 2003;21:313-20.
102. Vasen HF, Moslein G, Alonso A, Aretz S, Bernstein I, Bertario L et al. Guidelines for the clinical management of familial adenomatous polyposis (FAP). *Gut* 2008;57:704-13.
103. Went L. Ethical issues policy statement on Huntington's disease molecular genetics predictive test. International Huntington Association. World Federation of Neurology. *J.Med.Genet.* 1990;27:34-8.
104. Wu CC, Shete S, Amos CI, Strong LC. Joint effects of germ-line p53 mutation and sex on cancer risk in Li-Fraumeni syndrome. *Cancer Res.* 2006;66:8287-92.
105. Xian W, Miron A, Roh M, Semmel DR, Yassin Y, Garber J et al. The Li-Fraumeni syndrome (LFS): a model for the initiation of p53 signatures in the distal Fallopian tube. *J.Pathol.* 2010;220:17-23.

REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à remercier le Dr MOUTEL et le Dr BRUGIERES qui ont dirigé ce travail avec patience et attention, me faisant partager leurs expériences et leurs réflexions au travers de discussions toujours enrichissantes et constructives.

Je souhaite ensuite remercier le Dr CARON qui m'a fait découvrir l'oncogénétique par ses consultations, le partage de son expérience de clinicien et des discussions passionnantes sur la médecine prédictive et ses enjeux.

Je remercie le Dr OPPENHEIM pour sa relecture critique des outils méthodologiques.

Je remercie également Melle SEBILLE pour ses critiques avisées tout au long de ce travail.

Enfin je remercie tous les oncogénéticiens ayant consacré de leur temps à cette recherche.