

Université de Montréal

Les projets de séquençage génétique en oncologie pédiatrique:
les enjeux éthiques reliés au double rôle de l'hémato-oncologue

Par

Catherine Goudie

Université de Montréal

Faculté de médecine

Mémoire présenté en vue de l'obtention du grade de maîtrise
en Sciences biomédicales, option éthique clinique

Août 2023

©Catherine Goudie, 2023

Université de Montréal

Université de Montréal, Faculté de médecine

Ce mémoire intitulé

**Les projets de séquençage génétique en oncologie pédiatrique:
les enjeux éthiques reliés au double rôle de l'hémato-oncologue**

Présenté par

Catherine Goudie

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes

Marie-José Clermont

Présidente-rapporteure

Anne-Marie Laberge

Directrice de recherche

Bartha Maria Knoppers

Codirectrice

Jennifer Fitzpatrick

Membre du jury

Résumé

La recherche est imbriquée dans les soins cliniques en oncologie, de sorte que la dualité de rôles (clinicien, investigateur) est une réalité connue des oncologues. Vu l'importance de la génomique pour guider les soins en oncologie pédiatrique, la plupart des patients sont enrôlés dans des études génomiques au Québec. En pratique, l'oncologue, par sa présence aux réunions d'oncogénomique, participe avec les chercheurs à l'interprétation des résultats génétiques ainsi qu'aux décisions de divulgation au patient.

Ce projet vise à identifier et caractériser les enjeux éthico-légaux soulevés par la dualité de rôles de l'oncologue durant ce partage de résultats génétiques en amont du patient.

Un questionnaire incluant six vignettes narratives a été diffusé électroniquement à tous les oncologues pédiatres du Québec. Des entrevues semi-dirigées ont été effectuées avec un sous-groupe de participants. Vingt-huit oncologues ont complété le questionnaire et cinq oncologues ont participé aux entrevues. Les niveaux de confort des oncologues étaient influencés par le type de résultat génétique, par le contenu discuté lors du consentement et par le rôle de l'oncologue envers le patient (oncologue traitant ou non). Le fait d'être informé d'un résultat génétique de recherche suffisait pour déclencher un sentiment de responsabilité par rapport à celui-ci.

La dualité de rôles est incontournable et donne à l'oncologue un accès privilégié à l'information génétique, au-delà de ce à quoi aura accès le patient. Les responsabilités et les devoirs de l'oncologue dans le cadre de la relation thérapeutique sont au centre des enjeux éthiques et légaux soulevés par la dualité de rôles.

Mots clés: dualité de rôle, clinicien-investigateur, oncologie pédiatrique, analyse génomique, éthique, responsabilité, devoir, méthodologie mixte

Abstract

Research is heavily integrated in oncology care, with oncologists well acquainted with the concept of duality of roles (doctor, researcher). Given the importance of genomics in pediatric oncology, most patients are offered genomic sequencing via research initiatives in Quebec. Practical experience reveals that oncologists, by attending molecular tumour board meetings, participate with the research team in the interpretation of genetic research results and decisions regarding disclosure to patients. This project aims to identify and characterise the ethical and legal issues related to the duality of roles of oncologists during this process of genetic information sharing, prior to informing the patient.

A questionnaire including six narrative case vignettes was electronically distributed to all pediatric oncologists in Quebec. A semi-structured interview was then conducted with a subgroup of participants.

Twenty-eight oncologists completed the questionnaire and five oncologists participated in the interviews. Oncologists' comfort levels were influenced by the type of genetic result, by the content of prior consent discussions and by their specific role regarding the patient (treating oncologist or not). The state of becoming aware of a result was sufficient to trigger a feeling of responsibility regarding that genetic research result.

Duality of roles is inevitable and provides the oncologist with privileged access to genetic information, above what will be accessible to the patient. Responsibilities and duties of the oncologist in the setting of a therapeutic relationship are central to the ethical and legal issues raised by the duality of roles.

Keywords: dual role, clinician-investigator, pediatric oncology, genomic analysis, ethics, responsibility, duty, mixed-methods

Table des matières

RÉSUMÉ	3
ABSTRACT.....	5
LISTE DES TABLEAUX	11
LISTE DES FIGURES	13
LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS	15
REMERCIEMENTS	17
AVANT-PROPOS.....	19
DÉFINITIONS.....	21
CHAPITRE 1 - INTRODUCTION.....	23
1.1 Contexte général en hématologie pédiatrique	23
1.1.1 L'interdépendance de la recherche et de la clinique.....	23
1.1.2 La dualité de rôles de l'oncologue pédiatre	24
1.2 La médecine génomique en hématologie pédiatrique.....	24
1.2.1 Intégration de la génomique en oncologie pédiatrique	24
1.2.2 Déroulement des études génomiques en oncologie	26
1.2.3 Classification des résultats de génomique et principes de divulgation	27
1.3 Processus de partage des résultats de l'analyse génomique entre chercheurs et oncologue	30
1.4 Enjeux éthiques et médico-légaux soulevés dans ce mémoire	33
1.4.1 La dualité de rôles: Croisement de l'éthique clinique et de l'éthique de la recherche ...	33
1.4.2 Le partage d'information entre chercheurs et oncologues: les notions de responsabilité et de devoir.....	35
1.4.3 Enjeux éthiques reliés au contexte de la pédiatrie, de l'oncologie et de la génomique	36
1.5 Approches analytiques utilisés à travers ce mémoire	38
CHAPITRE 2 - OBJECTIFS ET JUSTIFICATION	39

2.1 Objectifs.....	39
2.1.1 Objectifs principaux du mémoire	39
2.1.2 Objectifs du projet de recherche.....	39
2.2 Justification.....	39
 CHAPITRE 3 - MÉTHODOLOGIE	 41
3.1 Comité d'éthique.....	41
3.2 Type d'étude	41
3.3 Population à l'étude et recrutement	41
3. 4 Approche méthodologique.....	42
3.4.1 Développement du questionnaire électronique	42
3.4.2 Création des vignettes et de la série d'énoncés	43
3.4.3 Déploiement du questionnaire électronique	46
3.4.4 Développement du contenu de l'entrevue semi-dirigée.....	46
3.4.5 Approche méthodologique des entrevues	47
3.5 Analyse des données.....	48
3.5.1 Analyses des données quantitatives.....	48
3.5.2 Analyses des données qualitatives	48
 CHAPITRE 4 - RÉSULTATS.....	 51
4.1 Background.....	53
4.2 Methods	54
4.3 Results	59
4.4 Discussion	69
4.5 Conclusion	72
 CHAPITRE 5 - DISCUSSION GÉNÉRALE.....	 73
5.1 Les études génomiques en oncologie pédiatrique et la dualité de rôles de l'oncologue ...	73
5.2. Enjeux éthiques et légaux reliés à la dualité de rôles de l'oncologue	76
5.2.1 La dualité de rôles et les enjeux éthiques et légaux: la séquence des évènements.....	76
5.2.2 La dualité de rôles et les enjeux éthiques et légaux: une histoire de responsabilités et de devoirs	80

5.3 Le contexte d'une analyse génomique effectuée en clinique versus en recherche	82
5.4 Forces et limites	84
5.5 Implications pratiques et futures.....	85
CHAPITRE 6 - CONCLUSION	91
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	93
ANNEXES	101
Annexe 1: Initiatives de génomique en oncologie pédiatrique actives au Québec et au Canada (liste non-exhaustive)	101
Annexe 2: Courriel d'invitation et formulaire électronique d'information et de consentement - Partie sondage.....	102
Annexe 3: Courriel d'invitation et formulaire électronique d'information et de consentement - Partie entrevue.....	104
Annexe 4: Questionnaire	106

Liste des tableaux

Tableau 1. Interprétation des termes "responsabilité/ <i>responsibility</i> " et "devoir/ <i>duty</i> "	22
Tableau 2. Documents normatifs et guides encadrant les activités de consentement et de divulgation de résultats d'analyses génomiques (applicables en contexte pédiatrique).....	28
Tableau 3. Énoncés reliés aux étapes de partage d'information génétique accompagnant les vignettes narratives incluses dans le questionnaire.....	45
Tableau 4* . Demographic and practice profiles of the study population	60
Tableau 5* . Participants' Interpretations of the Meaning of "Responsibility" During the Semi-Structured Interviews	66
Tableau 6. Cadres normatifs applicables aux oncologues et aux chercheurs.....	77

* Les tableaux 4 et 5 sont intégrés dans l'article rédigé en anglais

Liste des figures

Figure 1. Déroulement des études génomiques en oncologie pédiatrique et implication de l'oncologue traitant.....	26
Figure 2. Partage des résultats des analyses génomiques entre chercheurs et oncologues.....	29
Figure 3. Le traitement de l'information génomique et la quantité de résultats génétiques partagée entre chercheurs, oncologues et patients/parents.....	32
Figure 4. Vignette narrative maître et ses déclinaisons.....	44
Figure 5* . Narrative Case Vignette and its Iterations.....	56
Figure 6* . Process of genomic information sharing between researchers and oncologists.....	57
Figure 7* . Proportions of Oncologists Feeling Comfortable with Various Steps of Information Sharing for Each Type of Germline Genetic Result Showcased in the Vignettes.....	61
Figure 8* . Elements suggested or reported to improve oncologists' comfort levels when made aware of their patient's research genetic results.....	63

* Les figures 5, 6, 7 et 8 sont intégrées dans l'article rédigé en anglais

Liste des sigles et abréviations

ACMG: American College of Medical Genetics

CCMG: Canadian College of Medical Geneticists

CHU: Centre Hospitalier Universitaire

COG: Children's Oncology Group

EPTC: Énoncé de principes des trois conseils

IRSC: Instituts de recherche en santé du Canada

LSSSS: Loi sur les services de santé et services sociaux

FIC: Formulaire d'information et de consentement

MTB: Molecular tumour board

NHGRI: National Human Genome Research Institute

WES: Whole exome sequencing

WGS: Whole genome sequencing

PROFYLE: Precision Oncology for Young People (Canadian genomic sequencing initiative in oncology)

TCPS2: Tri-Council Policy Statement: Ethical Conduct for Research Involving Humans

À Sharon, une femme exceptionnelle

Remerciements

Je tiens à remercier ma directrice de recherche, Dre. Anne-Marie Laberge, pour son soutien, sa grande disponibilité et ses judicieux conseils témoignant d'une grande expérience et d'un savoir-faire dans ce domaine si complexe et évolutif.

Je tiens à remercier ma co-directrice de recherche, Prof. Bartha Maria Knoppers, pour son soutien et ses précieux conseils qui ont alimenté ma réflexion sur ce sujet de recherche ainsi que les applications en pratique de ces notions. Je tiens également à remercier Dr. Ma'n Zawati pour ses conseils ciblant les nuances expliquées dans ce mémoire.

Mon grand intérêt clinique, académique et scientifique pour l'oncogénomique en pédiatrie provient d'un mentorat exceptionnel depuis la résidence. Merci à Dr. William Foulkes.

J'aimerais remercier mes collègues en hémato-oncologie pour leur participation et pour les discussions enrichissantes ayant motivé ma décision d'entreprendre cette maîtrise. Un sincère remerciement à Dr. Michel Duval pour son soutien, son intérêt marqué et sa contribution majeure à notre compréhension et à l'application de l'éthique clinique en pédiatrie. J'aimerais également souligner le dévouement et le travail colossal des équipes de recherche en oncogénomique, sans qui, l'intégration des études génomiques de telle qualité en oncologie pédiatrique au Québec ne serait pas possible.

Je tiens à remercier les patients en oncologie et leurs familles. C'est à travers eux que nous grandissons et que nous apprenons la nature complexe et enrichissante de la relation thérapeutique.

Et surtout, merci à mon conjoint, Marc-André et à ma famille. La réalisation de cette maîtrise n'aurait pas été envisageable sans leur soutien, leur patience et leurs encouragements.

Avant-propos

Je suis hémato-oncologue pédiatre ayant complété une formation complémentaire en oncogénétique. Je navigue entre les mondes cliniques de l'oncologie et de la génétique, en particulier, la prise en charge des enfants atteints de syndromes de prédisposition génétique au cancer. Je suis clinicienne-chercheuse impliquée dans les initiatives de médecine génomique au Québec et au Canada. De façon récurrente, je participe et/ou je suis témoin de discussions teintées d'inconfort et d'incertitude entre les cliniciens et les chercheurs concernant les résultats des analyses génétiques des patients avec cancers pédiatriques, et ce, en amont de l'étape de divulgation au patient et aux parents.

Mais pourquoi? Il existe une littérature complète sur les enjeux cliniques, éthiques, déontologiques liés à la divulgation des résultats de tests génétiques aux patients et aux familles, soit le "quoi" divulguer. Il y a des documents de principes et de recommandations qui servent à baliser la recherche en génétique et la divulgation des résultats de recherche (y compris les découvertes fortuites) dans un contexte pédiatrique. Les protocoles de recherche et leurs formulaires de consentement sont révisés par les comités d'éthique de la recherche. Alors pourquoi les oncologues semblent-ils ressentir un malaise? Pourquoi chacune des situations semble-t-elle unique?

Les deux pieds bien ancrés dans les mondes clinique et recherche de l'oncologie et de la génétique, je soupçonne que la médecine génomique soulève de nouveaux enjeux liés à la dualité de rôle de l'oncologue.

Définitions

Afin de comprendre les nuances apportées dans ce mémoire, les termes suivants méritent d'être clairement définis. En première intention, le sujet principal étant la dualité de rôles de l'oncologue, il faut bien comprendre les termes suivants:

- **Oncologue:** Englobe les hémato-oncologues pédiatres et neuro-oncologues pédiatres. Ce terme sous-entend la pratique d'un oncologue dans sa globalité (clinicien, investigateur, académicien et toutes combinaisons de ces rôles).
- **Oncologue traitant:** Oncologue dans son rôle de médecin traitant en pratique clinique envers un patient en particulier (i.e., oncologue principal du patient).
- **Clinicien:** Oncologue dans son rôle de médecin en pratique clinique.
- **Investigateur:** Oncologue dans son rôle de recherche
- **Clinicien-investigateur** (sous-entendu: en oncogénomique): Oncologue qui est reconnu par ses collègues comme étant fortement impliqué en oncogénomique. Le clinicien-investigateur sert régulièrement de ressource pour ses collègues au sujet de l'oncogénomique, pont entre la recherche et la clinique.
- **Chercheur:** Un individu, qui n'est pas médecin, qui est qualifié en génomique et qui est impliqué dans l'analyse des données génomiques, dans la production de rapport de résultats de recherche et dans la chaîne de partage des résultats provenant des analyses génomiques avec les oncologues. Ces individus communiquent régulièrement avec les oncologues mais n'ont aucun contact avec les patients. Typiquement, les bioinformaticiens, les PhD en génétique moléculaire font partie des chercheurs tels que le terme est défini. De façon importante, l'individu qui fait purement de la recherche en laboratoire (ex. un technicien qui effectue une extraction d'ADN et qui n'occupe aucun rôle d'interprétation/production de rapport /communication avec les oncologues) n'est pas compris dans cette définition de chercheur et il ne fait pas partie des catégories d'individus qui seront discutés dans ce mémoire.

Les termes suivants méritent également d'être bien compris:

- **Génomique:** Réfère aux analyses de séquençage à grande échelle de l'ADN qui sont effectuées (ex. discussion des analyses génomiques effectuées chez les patients).
- **Génétique:** Réfère à un résultat génétique individuel (ex. discussion sur un variant génétique d'un patient en particulier).
- **Molecular tumour board:** Le molecular tumour board (MTB) est la version anglaise du terme "réunion d'oncogénomique". Le MTB (l'appellation la plus communément utilisée) décrit la réunion où les chercheurs (tels que définis ci-haut) et les oncologues se rencontrent pour discuter des résultats des analyses génomiques de recherche des patients en oncologie avant la production d'un rapport d'analyse génomique. Cette réunion mène à la sélection des variants génétiques ayant une implication pour le patient qui seront inclus dans le rapport.

Ensuite, il est important de souligner une nuance importante au niveau de l'interprétation de la langue française et anglaise de deux termes qui seront utilisés tout au long du mémoire, soit la responsabilité (*responsibility*) et le devoir (*duty*). Je tenterai de clarifier le sens du terme autant que possible au travers du mémoire (écrit en français) et de l'article (rédigé en anglais).

Tableau 1. Interprétation des termes "responsabilité/*responsibility*" et "devoir/*duty*"

Définitions	Français	Anglais
Une obligation, au sens juridique. Par exemple, une obligation d'agir/intervenir d'une certaine façon selon les lois définies. Implique le concept de " <i>liability</i> ".	Responsabilité juridique	Duty
Une obligation, au sens de la moralité. Par exemple, une obligation morale, lié à la profession, poussant à vouloir agir/intervenir d'une certaine façon.	Responsabilité morale / devoir moral	Responsibility

Finalement, afin de faciliter la lecture de ce mémoire, j'utiliserai le masculin qui se veut inclusif pour la population décrite (indépendamment du genre et du contexte).

Chapitre 1 - Introduction

1.1 Contexte général en hématologie pédiatrique

1.1.1 L'interdépendance de la recherche et de la clinique

Au Canada, 1500 nouveaux cancers sont diagnostiqués en âge pédiatrique chaque année.(1) Au Québec, 350 nouveaux patients atteints de cancers pédiatriques sont pris en charge chaque année dans l'un des quatre centres d'oncologie pédiatrique du Québec. Le taux de survie à long terme est de plus de 80%, et ce chiffre continue à s'améliorer, notamment grâce aux initiatives de recherche clinique et fondamentale.(2) La culture de la recherche est imbriquée en hématologie pédiatrique et celle-ci évolue rapidement de sorte qu'il devient de plus en plus difficile de distinguer la recherche de la clinique.(3, 4) Effectivement, la recherche est considérée comme un élément indispensable à la pratique en oncologie.(3, 5) Il est devenu "naturel" de tenter d'intégrer les patients éligibles dans les études cliniques propres au contexte pédiatrique.(5)

La recherche est variée en oncologie pédiatrique, allant d'études thérapeutiques randomisées aux études cliniques/ épidémiologiques, aux biobanques et recherche fondamentale. Depuis les quinze dernières années, de plus en plus de projets incluent un volet génomique. D'une part, la génomique peut aider au diagnostic, à la classification d'un cancer et/ou au choix d'options thérapeutiques pour un cancer donné chez un enfant.(6, 7) D'autre part, les résultats des analyses génomiques peuvent nous permettre de comprendre la cause du cancer chez un enfant et nous aider à identifier d'autres membres de la famille à risque de cancer, ouvrant la porte à des approches de dépistage et de prévention.(8-11) En hématologie pédiatrique, cet objectif d'offrir une prise en charge de plus en plus précise, de plus en plus personnalisée pour les patients implique un continuum entre la clinique et la recherche en oncologie et en génomique.

1.1.2 La dualité de rôles de l'oncologue pédiatre

Vu l'omniprésence de la recherche en oncologie, les oncologues ont appris à jongler entre les rôles de clinicien et d'investigateur vis à vis leurs patients. Cette dualité de rôles, un statut qui n'est pas unique à l'oncologue, a mené à une réflexion d'ordre éthique et légale qui est présentée dans la section 1.4.1 de ce mémoire. L'expérience liée à la dualité de rôles de clinicien et d'investigateur est majoritairement décrite dans les contextes temporels du "pré-recherche", soit lors des étapes d'enrôlement et de consentement à une étude ou lors de l'apparition d'un évènement précis dans le temps (ex. effet secondaire ou autre évènement indésirable) qui mène au questionnement sur la poursuite ou non d'une participation d'un patient à une étude.(4, 5, 12-14) En pratique, cette dualité de rôles se fait ressentir précocement dans la trajectoire de soins en oncologie puisque les traitements doivent être débutés rapidement après l'annonce d'un diagnostic de cancer. En effet, les protocoles de traitements sont fréquemment intégrés dans des études cliniques et l'oncologue doit naviguer entre les notions de traitement et de participation à la recherche de façon simultanée et doit fournir des explications complexes dans une période de détresse émotionnelle majeure pour les parents et les enfants.

Le contexte pédiatrique apporte une complexité supplémentaire à notre compréhension des dimensions de la dualité de rôles de l'oncologue. Celui-ci se retrouve non seulement à naviguer entre les rôles de clinicien et d'investigateur avec les enjeux éthiques qui en découlent, mais aussi au centre d'une relation thérapeutique avec l'enfant et les parents (ou tuteur légal). Les enjeux éthiques entourant la prise en charge clinique et la recherche doivent être appliqués au cadre pédiatrique (détaillés à la section 1.4.3).

1.2 La médecine génomique en héματο-oncologie pédiatrique

1.2.1 Intégration de la génomique en oncologie pédiatrique

La médecine génomique est définie par le National Human Genome Research Institute (NHGRI) comme étant "une discipline médicale émergente qui implique l'utilisation de l'information génomique des individus comme part entière de leur prise en charge clinique (par exemple pour

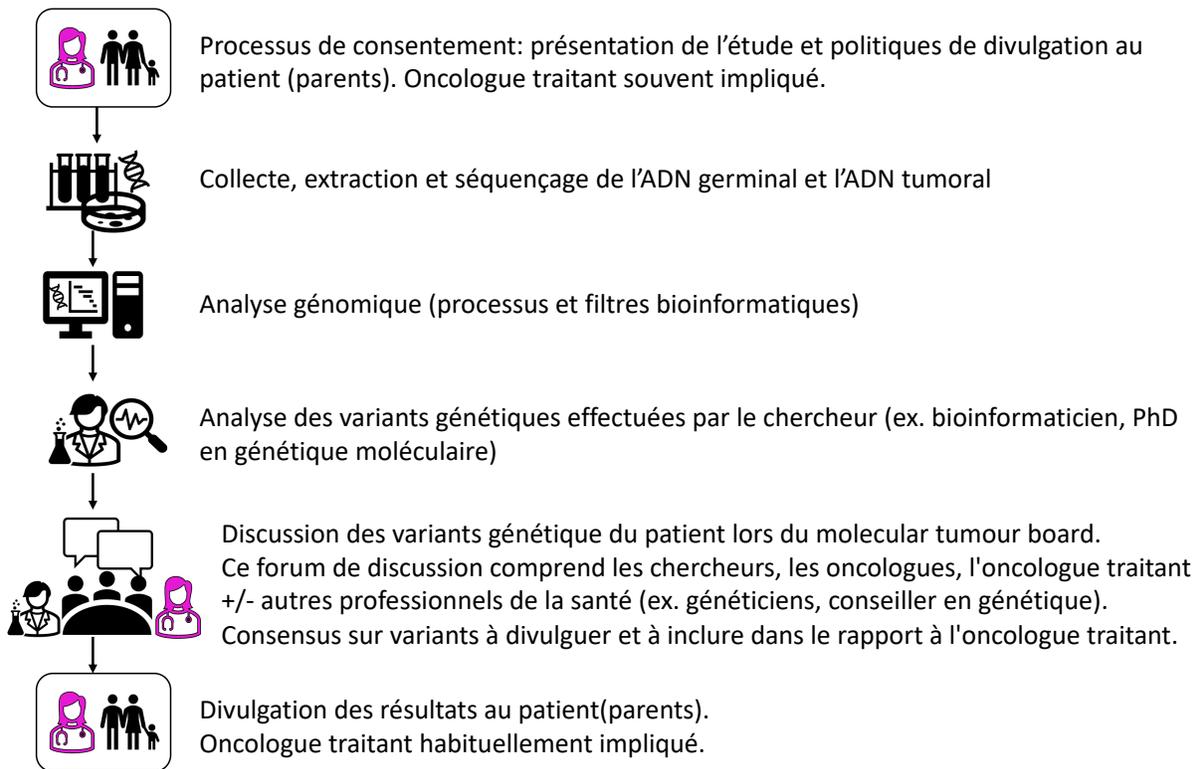
le diagnostic ou le choix thérapeutique)".(15) De façon pratique en oncologie, les analyses génomiques actuelles impliquent une analyse pairée de l'ADN provenant de la tumeur (ADN somatique) et de l'ADN provenant des cellules normales (ADN germlinal) du patient. Cette analyse pairée vise à fournir des éléments informant sur le diagnostic, le pronostic, les mécanismes oncogéniques, les thérapies ciblées ainsi que la prédisposition au cancer.(6, 16, 17) D'une perspective de recherche, ces initiatives contribuent à des objectifs de découverte, de caractérisation et de compréhension de mécanismes biologiques et cliniques du cancer, à des objectifs reliés à la performance des analyses génomiques en clinique et à des objectifs de partage et de collaboration avec la communauté scientifique.

Les initiatives de séquençage génétique en oncologie pédiatrique évoluent rapidement de multiples façons. Elles sont de plus en plus nombreuses et accessibles en clinique et en recherche.(18) Les types d'analyses génétiques se complexifient et impliquent des listes grandissantes de gènes. De plus, nous assistons à un passage progressif d'accès aux analyses génomiques via des programmes et laboratoires cliniques ainsi qu'une intégration des volets génomiques dans les études cliniques offertes par les plus gros consortiums en oncologie pédiatrique, tel le Children's Oncology Group (COG).(19) Ceci amène des enjeux au niveau des attentes des oncologues par rapport à l'utilité et aux implications des résultats génomiques dans la prise en charge clinique des patients. Au Québec, tous les enfants et adolescents atteints d'un cancer ont la possibilité de participer à un programme qui implique une analyse pairée de l'ADN tumoral et de l'ADN germlinal. Ce type d'initiative n'est pas uniquement réalisée au Québec. En effet, une multitude d'initiatives similaires de séquençage génomique en oncologie pédiatrique se déroulent au Canada et à l'international (Annexe 1).(6, 9, 20-22) Ces études incluent des panels de gènes (contenant jusqu'à plusieurs centaines de gènes reliés au cancer) séquencés dans l'ADN germlinal par des techniques de séquençage de l'exome (WES) ou de séquençage du génome (WGS).

1.2.2 Déroutement des études génomiques en oncologie

Quelle que soit l'initiative de séquençage génomique en recherche, le déroulement se fait de façon similaire (présenté dans la Figure 1).

Figure 1. Déroulement des études génomiques en oncologie pédiatrique et implication de l'oncologue traitant



L'oncologue, portant ce double rôle de clinicien et d'investigateur, peut être impliqué à diverses étapes de l'étude, incluant la présentation du projet au patient et à sa famille, le processus de consentement, l'obtention des spécimens biologiques et données cliniques, la réception et la discussion des résultats de l'analyse génomique avec l'équipe de recherche, la décision de divulgation et la décision sur les interventions. S'il est décidé que des résultats doivent être communiqués au patient/parents, l'oncologue est appelé à participer à la divulgation de ces résultats au patient/parents, suite à la validation clinique en laboratoire cliniquement certifié. Afin de bien comprendre les enjeux et implications reliés à la dualité de rôles de l'oncologue,

sujet principal du mémoire, il est important d'expliquer brièvement l'approche utilisée pour la classification des variants génétiques et les principes de divulgation au patient/parents.

1.2.3 Classification des résultats de génomique et principes de divulgation

En fonction de l'analyse génomique effectuée, un spectre plus ou moins étendu de résultats génétiques peut être découvert et potentiellement divulgué. Ces résultats sont généralement catégorisés en découverte attendue (concordante avec les objectifs de l'analyse et le contexte du patient) ou en découverte fortuite significative ou non-significative selon des critères de validité analytique, d'importance potentielle et de capacité d'action.(23-25) Une série d'éléments contribue à l'évaluation des variants retrouvés dans l'ADN germlinal incluant le type de gène (gène à signification connue ou non, relié au cancer ou non, mode de transmission), le type de variant (pathogénicité), la validité analytique, les implications et l'actionabilité (exemple, mesures préventives et/ou de traitement pour le patient).(26) Le contexte de l'oncologie pédiatrique ajoute une certaine complexité à l'interprétation des variants découverts. Le même résultat génétique peut être considéré comme étant "attendu" chez un enfant atteint d'un cancer de type X et comme étant une "découverte fortuite" chez un enfant atteint d'un cancer de type Y. De façon similaire, un résultat peut être considéré comme actionable seulement à partir d'un certain âge et peut donc affecter la santé et la prise en charge d'un parent plutôt qu'un enfant (ou vice versa).

Les enjeux cliniques, psychosociaux, éthiques et déontologiques liés à la divulgation d'un spectre de résultats génétiques obtenus via des méthodes de séquençage "larges/étendues" de l'ADN ont fait l'objet de réflexion et d'analyses provenant de perspectives multiples incluant celles des parents/patients, des cliniciens ainsi que des professionnels en éthique, en bioéthique, et en juridique.(27-38) Ces efforts ont mené à l'élaboration de documents de principes, de guides de pratique, de recommandations visant l'encadrement des pratiques de consentement et de divulgation de résultats génétiques tant pour la recherche que pour la clinique. Une liste non-exhaustive des documents normatifs et guides de principes applicables au contexte de santé

Québécois et Canadien ainsi que dans les pays dotés d'un système de santé suivant une organisation similaire (soins publics, universels) et une priorisation similaire de valeurs et principes, est présentée dans le tableau 2.

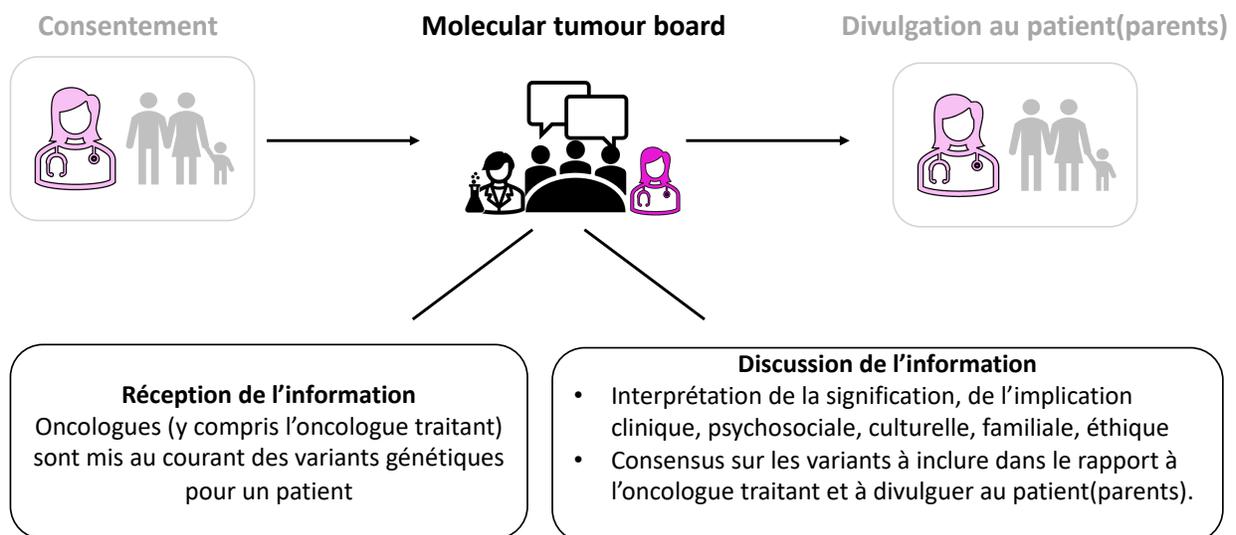
Tableau 2. Documents normatifs et guides encadrant les activités de consentement et de divulgation de résultats d'analyses génomiques (applicables en contexte pédiatrique)

Organisation	Documents / Contenu
Contexte de recherche	
Groupe en éthique de la recherche , Canada (Regroupement CRSH, CRSNG, IRSC)	Énoncé de politique des trois conseils: Éthique de la recherche avec des êtres humains (EPTC 2022)(39) <ul style="list-style-type: none"> • <i>Processus de consentement</i> (EPTC, Art. 3.3 et 3.4, 2022) • <i>Plan de gestion de l'information révélée par la recherche en génétique</i> (EPTC, Art.13.2. et 13.3, 2022)
Réseau de Médecine Génétique Appliquée , Canada	<i>a) Statement of Principles on the Return of Research Results and Incidental Findings in Pediatric Research: A Multi-site Consultative Process</i> (2016)(24) <i>b) Énoncé de principes consolidés sur les questions éthiques et légales dans le domaine de la recherche en génomique</i> (2016)(23)
Contexte de clinique	
Canadian College of Medical Geneticists (CCMG), Canada	<i>The Clinical Application of Genome-wide Sequencing for Monogenic Diseases in Canada: Position Statement of the Canadian College of Medical Geneticists</i> (2015)(40)
Société Canadienne de Pédiatrie , Canada	<i>Les tests et le dépistage génétique chez l'enfant</i> (en partenariat avec le CCMG) (2022)(41)
European Society for Human Genetics , Europe	<i>Opportunistic Genomic Screening. Recommendations of the European Society of Human Genetics</i> (2021)(42)
American College of Medical Genetics (ACMG), É-U ^a	<i>ACMG Recommendations for Reporting of Incidental Findings in Clinical Exome and Genome Sequencing</i> (2013, dernière mise à jour en 2023)(43, 44)
<p>^aIl est à noter que l'ACMG ne se situe pas dans un contexte de santé qui s'apparente à celui du Québec. Cependant, ces documents de principes sont bien connus et ont mené à la discussion et au développement de recommandations propres à des contextes de santé autre que celui des É-U. ACMG, American College of Medical Genetics; CCMG, Canadian College of Medical Geneticists; CRSH, Conseil de recherches en sciences humaines du Canada; CRSNG, Conseil de recherches en sciences naturelles et en génie du Canada; EPTC, Éthique de la recherche avec des êtres humains; É-U, États-Unis; IRSC, Institut de recherche en santé du Canada</p>	

Ces documents normatifs et guides servent à justifier les contenus des politiques de retour des résultats dans les feuillets d'information et de consentement (FICs) des projets de génomique. Le FIC est un outil indispensable pour informer et documenter la discussion de toute étude de génomique avec le parent et l'enfant. Il énumère les principes de ce qui sera divulgué et ce qui ne sera pas divulgué, ainsi que les préférences des parents et/ou du patient lorsqu'un choix leur est offert.

Bien que les sujets du "quoi divulguer" et du "processus de consentement" ne constituent pas l'objet de ce mémoire, ceux-ci se situent sur ce continuum du sujet global de partage d'information entre le chercheur, l'oncologue et le patient/parent (Figure 2). L'objet de ce mémoire se situe plutôt au *centre de ce continuum temporel de partage, soit au moment de la communication des résultats génétiques entre le chercheur et l'oncologue en amont du patient.*

Figure 2. Partage des résultats des analyses génomiques entre chercheurs et oncologues



Légende: Le partage des résultats des analyses génomiques entre chercheurs et oncologues se situe entre l'étape du consentement et l'étape de la divulgation des résultats génétiques au patient/parents. L'oncologue traitant, soit l'icône du médecin en rose, est impliqué à toutes les étapes de communication et de partage des résultats d'analyses.

1.3 Processus de partage des résultats de l'analyse génomique entre chercheurs et oncologue(s)

La réunion d'oncogénomique, une réunion multidisciplinaire communément appelée "molecular tumour board" (MTB) sert de forum principal de partage des résultats de l'analyse génomique des patients.(45) Tous les membres impliqués dans la recherche et la clinique (chercheurs, cliniciens/cliniciens-investigateurs en oncologie, en génétique, conseillers en génétique, étudiants, etc.) y sont invités. Lors du MTB, les bio-informaticiens communiquent les résultats jugés pertinents à discuter en groupe avec les cliniciens. De plus, il arrive que certains cliniciens-investigateurs ayant une expertise/implication plus grande en oncogénomique soient mis au courant de résultats de façon plus précoce, avant le MTB.

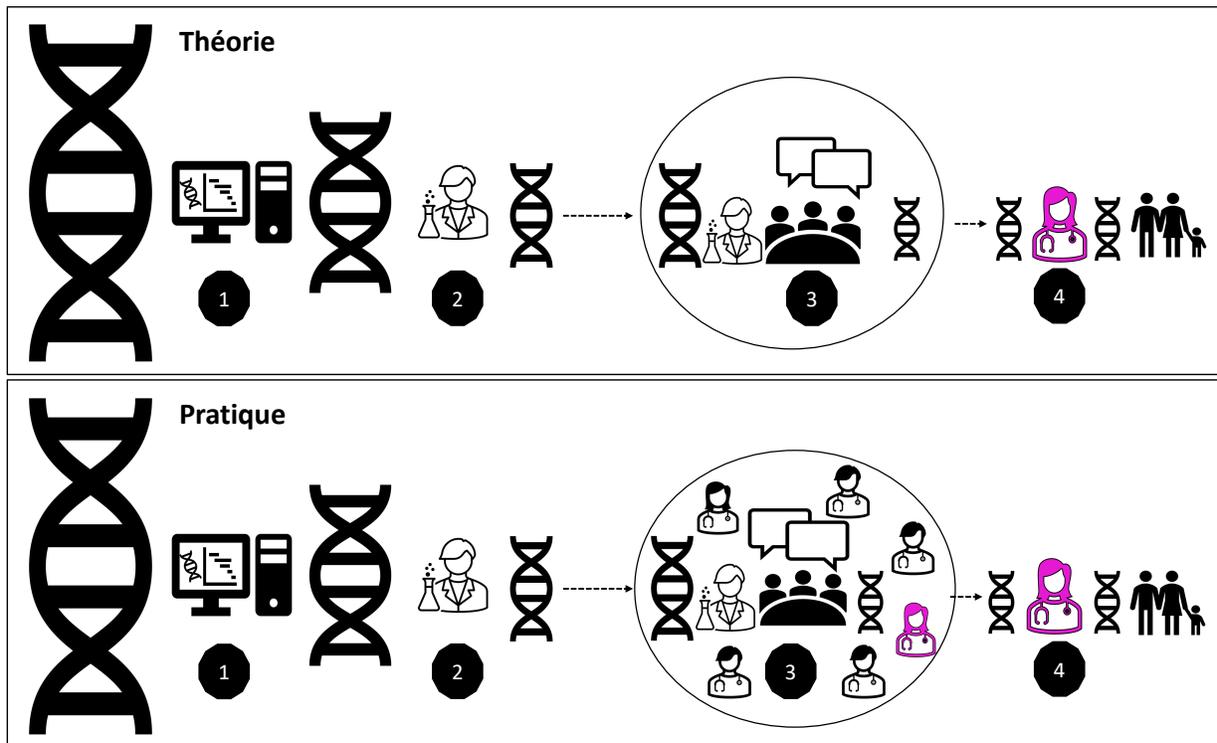
De façon **théorique**, le processus de partage des résultats se décrit comme un transfert d'information pertinente de l'équipe de recherche vers l'équipe clinique qui, par la suite, avise l'oncologue traitant qui lui, divulguera l'information au patient/parents ou fera appel au généticien/conseiller en génétique pour la communication des résultats au patient/parents. Le partage de résultats génétiques est généralement compris comme étant un processus communicationnel, plutôt unidirectionnel, des résultats d'analyse génomique allant du chercheur vers l'oncologue traitant puis vers le participant à la recherche. Par exemple, voici des énoncés contenus dans certains FICs qui font croire au lecteur qu'il y a une concordance des résultats génétiques qui seront transmis à l'oncologue traitant et au participant.

"PROFYLE Molecular Tumour Boards will follow the ACMG current guidelines for the return of incidental findings. If such research findings are identified, they will be provided to your treating oncologist who will contact you to discuss them with you." (étude PROFYLE)(46)

"We will give your study doctor the cancer related results of both your tumour mutation and germline testing. Your doctor will share them with you." (Children's Oncology Group, APEC14B1 study)(47)

L'expérience **pratique** nous démontre que le partage des résultats lors des MTBs s'éloigne de cette description par deux particularités: 1) Le type de résultats génétiques discutés en groupe; 2) La composition des membres de l'équipe présents au MTB. En pratique, le partage des résultats génétiques entre les chercheurs et les cliniciens (y compris l'oncologue traitant) implique une discussion de groupe des résultats de recherche. Les chercheurs y soumettent les résultats qu'ils jugent pertinents ou possiblement pertinents, ainsi que les résultats dont ils n'arrivent pas à juger de la pertinence au niveau clinique. La définition de "pertinence" varie entre individus et dépend d'une combinaison de données cliniques et génétiques. En effet, la complexité liée à la médecine génomique mène à une interdépendance entre les membres d'une équipe : les cliniciens ont besoin des bio-informaticiens pour l'analyse des données de séquençage et les bio-informaticiens ont besoin des cliniciens pour établir la pertinence des résultats.(3) En effet, les oncologues sont souvent invités à se prononcer sur la signification et la pertinence de communiquer/d'agir sur un résultat génétique en particulier. Cela fait en sorte qu'il y a une partie des résultats d'analyse génomique qui sera connue par l'équipe de recherche ainsi que les oncologues (et l'oncologue traitant s'il participe au MTB), mais qui ne sera pas transmise au patient ou à sa famille (Figure 3). S'il est présent au MTB, l'oncologue traitant est ainsi appelé à participer à la décision de divulguer ou non des résultats au patient/parents. Cela soulève une réflexion sur la véritable séquence de partage des résultats d'analyse génomique, où l'oncologue n'est pas le "receveur final" de l'information responsable de transmettre cette information au patient/parents, mais plutôt un "receveur intermédiaire" participant à l'interprétation de l'information produite par la recherche et au processus de "filtre" menant à la décision de ce qui devra être transmis au patient/parents.

Figure 3. Le traitement de l'information génomique et la quantité de résultats génétiques partagée entre chercheurs, oncologues et patients/parents



Légende: Description des étapes de traitement et du partage de l'information provenant du séquençage à grande échelle de l'ADN des patients, soulignant les différences entre la théorie et la pratique. La grosseur de la chaîne d'ADN représente la quantité d'information accessible et/ou transmise à chacune des étapes suivantes: **1.** Les données brutes du séquençage d'ADN sont d'abord analysées par une série de programmes bioinformatiques qui effectuent un premier filtre de l'information génomique selon des critères établis à priori. **2.** Ensuite, une quantité d'information génomique réduite sera visualisée et analysée par le chercheur (ex. bioinformaticien) qui réduira d'avantage la quantité d'information génomique et conservera que les résultats qui pourraient être pertinents pour le patient. **3.** Le chercheur partage l'information génomique au sein du MTB. **4.** Finalement, une quantité réduite d'information génétique n'incluant que les résultats pertinents et actionnables sera transmise à l'oncologue traitant qui procèdera à la divulgation au patient/parents. La différence entre la théorie et la pratique se situe à l'étape 3. Contrairement à la vision théorique, l'oncologue traitant (représenté en rose) et autres oncologues (icônes de médecins avec stéthoscopes) font partie du MTB et ont donc accès à une quantité plus grande d'information génomique de recherche. Il est à noter que plusieurs oncologues (autres que l'oncologue traitant) seront en contact avec le patient/parents au fil du temps.

En pratique, sur le continuum du partage, l'oncologue est donc mis au courant d'une quantité variable et peu prévisible d'information provenant de l'analyse génomique du patient et doit se positionner sur la signification et l'implication des variants génétiques, tout en balançant les rôles de clinicien et d'investigateur. L'oncologue peut ainsi se retrouver dans une situation où il est mis au courant de résultats issus de l'analyse génomique pour un patient donné alors que le MTB a conclu qu'il n'était pas pertinent de divulguer ces résultats au patient/parents. C'est dans cette optique que la dualité de rôles de l'oncologue soulève des enjeux cliniques, éthiques et légaux.

1.4 Enjeux éthiques et médico-légaux soulevés dans ce mémoire

1.4.1 La dualité de rôles: Croisement de l'éthique clinique et de l'éthique de la recherche

L'oncologue a une "identité hybride" jonglant entre la prise en charge clinique du patient suivant un cadre déontologique et moral, dicté par la profession et la contribution aux efforts afin de faire progresser les connaissances médicales via la recherche. En tout temps, le clinicien doit pouvoir appuyer ses décisions médicales sur des données probantes, viser un alignement des objectifs de soins avec ceux du patient et viser une prise en charge respectant les principes de bienfaisance (et non-malfaisance), d'autonomie, et de justice. Tout particulièrement en contexte de soins pédiatriques, l'oncologue doit prioriser le meilleur intérêt du patient.(48, 49) En participant à la recherche, un domaine dédié à l'application d'approches méthodologiques strictes visant l'obtention de résultats scientifiques robustes et reproductibles, l'oncologue dans son rôle d'investigateur contribue à l'avancement des connaissances médicales dont bénéficieront les futurs patients. En recherche, l'intérêt du groupe est mis au premier plan. En plus du respect du bien-être et de la dignité de la personne, l'éthique de la recherche met l'emphase sur les principes d'autonomie, de liberté, de justice et d'équité, traduites dans les multiples étapes de la recherche incluant l'approche de consentement libre et éclairé. Au Canada, le Tri-Council Policy Statement: Ethical Research Involving Humans (TCPS2), cadre normatif guidant la recherche clinique, met de l'avant les principes directeurs du respect de la personne, de la préoccupation pour le bien-être et de la justice.(39)

Le cadre moral de conduite du clinicien s'applique tant au niveau des actes thérapeutiques du quotidien, qu'au niveau des décisions d'enrôlement et de participation continue aux études cliniques et projets de recherche. Le clinicien ne peut jamais se dispenser de ses responsabilités et devoirs liés à la profession médicale, même dans les contextes de recherche. Certaines études ont en effet démontré que l'oncologue priorise son rôle et responsabilité de clinicien par rapport à celui d'investigateur.(4, 50) Toutefois, d'autres études soulèvent le fait que les oncologues (dans leur rôle de clinicien) considèrent que la participation à une étude clinique de type randomisée contrôlée constitue, par défaut, l'option qui est dans le meilleur intérêt du patient.(51, 52) Cet objectif de vouloir offrir le "meilleur" pour le patient semble devoir passer par l'obtention d'un traitement accessible via une étude (ex. essai clinique lié à un consortium d'oncologie pédiatrique) ou alors par l'obtention d'information additionnelle (ex. analyse génomique). Il existe, pour le clinicien, ce sentiment de devoir suivre les plus récentes approches thérapeutiques offertes par les consortiums reconnus, ou d'avoir tout essayé (et tout cherché) pour leur patient. Ceci peut mener au risque de considérer la recherche comme étant directement bénéfique pour le patient et ainsi, au risque de perdre de vue l'objectif principal de la recherche, soit celui de produire des connaissances. Cet enjeu éthique, que l'on nomme "méprise thérapeutique" est associé à la dualité de rôles de l'oncologue. Il est à noter que la motivation à participer aux essais cliniques et aux analyses génomiques peuvent également provenir du patient/parents, ce qui peut exercer une pression additionnelle sur le clinicien.(34)

L'un des enjeux éthiques les plus connus de la dualité de rôles du clinicien-investigateur est ce débalancement de pouvoir pouvant être ressenti dans la relation thérapeutique et ses influences sur l'autonomie et liberté décisionnelle (coercition) à consentir à la recherche.(53) Selon Dekking et al, les oncologues décrivent une certaine dépendance que les patients peuvent développer pour leur oncologue traitant, ce qui peut impacter le processus de consentement libre et éclairé.(12) En effet, la vulnérabilité marquée des patients/parents en oncologie, surtout lors d'un diagnostic de cancer ou de rechute chez un enfant, contribue à ce sentiment de dépendance envers l'oncologue traitant. Le thème du paternalisme est mis de l'avant lorsque les patients/parents se fient entièrement aux cliniciens pour prendre des décisions ou encore,

lorsque le clinicien décide par lui-même ce qui est dans le meilleur intérêt du patient. Ceci peut influencer la façon dont une étude est présentée au patient/parents ou la façon dont le patient/parent reçoit et interprète l'information. Finalement, dans cette dualité de rôles, l'oncologue est à risque de se retrouver en situation de conflits d'intérêts liés à la reconnaissance académique individuelle et au support financier d'un département d'oncologie qui en partie, dépend de la performance de recrutement et du taux de participation des patients aux études cliniques. Les enjeux liés à l'autonomie, à la liberté décisionnelle et aux conflits d'intérêts, bien décrits à travers les perspectives des oncologues et des patients/parents en hématologie-oncologie, sont d'autant plus applicables dans la recherche en génomique, mais ne feront pas partie de ce sujet ciblé de maîtrise.

1.4.2 Le partage d'information entre chercheurs et oncologues: les notions de responsabilité et de devoir

Quotidiennement, le clinicien trie et interprète un flux de données cliniques, biologiques et radiologiques afin d'émettre des hypothèses, des diagnostics et des plans d'interventions. Au sein de la relation thérapeutique, le clinicien doit communiquer de façon transparente toute information pertinente qui pourrait impacter la santé et/ou le bien-être du patient, dans les limites de la confidentialité et du respect du secret professionnel envers les patients.(54) Cela fait partie des responsabilités et devoirs du clinicien. Bien que ces deux termes (responsabilité; devoir) soient souvent employés de façon interchangeable par plusieurs, leur signification n'est pas nécessairement la même (au sein de la même langue et entre les langues). Dans le contexte de ce mémoire, il devient pertinent d'établir la nuance entre les caractères juridiques et moraux reliés à ces termes. Au sens juridique, la responsabilité est liée à une notion relationnelle et une notion de manquement ayant causé un préjudice à un individu (il y a ce concept de "*liability*").(55) En anglais, le terme "*duty*" s'aligne précisément avec cette définition à connotation juridique.(55) En français, la responsabilité juridique est le terme qui s'aligne le mieux avec cette définition. Au sens de l'éthique, le terme "*responsibility*" est lié à un concept plus abstrait et *en amont* de toute réparation de préjudice, soit comme un sentiment d'engagement et d'obligation morale envers autrui.(56) En français, cela se traduit le mieux par la responsabilité morale (ou devoir moral),

une obligation d'ordre moral du clinicien envers son patient suivant le cadre moral de la profession.(56)

À travers les années, une accumulation de termes faisant référence aux devoirs et responsabilités du clinicien ont été créés et employés dans divers contextes médicaux et de recherche, et tout particulièrement applicable au contexte de la génomique. Par exemple, le devoir d'informer et le devoir d'aviser sont parmi les responsabilités juridiques et morales communément soulevées dans les dilemmes reliés aux découvertes fortuites en génétique.(57) Cependant, à qui et envers qui ces responsabilités sont-elles applicables et à quel moment sont-elles applicables? Le contexte de la recherche change-t-il l'interprétation du devoir et de la responsabilité? Ces questions démontrent la multitude de dimensions reliées à ces termes, et sont pertinentes pour ce mémoire dédié aux contextes de la pédiatrie, de l'oncologie et de la génomique.

1.4.3 Enjeux éthiques reliés au contexte de la pédiatrie, de l'oncologie et de la génomique

Premièrement, le contexte pédiatrique apporte des enjeux éthiques et déontologiques à considérer. De façon générale, l'enfant est dépendant de ses parents/tuteurs pour les décisions médicales qui sont prises à son égard. La relation particulière de soins entre le clinicien et le patient pédiatrique implique la collaboration entre les parents et le clinicien afin de guider la prise en charge optimale pour la santé et de bien-être de l'enfant. C'est le principe premier du respect du meilleur intérêt pour l'enfant.(49) Ce cadre moral dicte les actions, les responsabilités, les obligations à respecter lors de toute délibération morale touchant la santé et le bien-être de l'enfant, autant dans la clinique que dans la recherche. Au Québec, le consentement parental est nécessaire pour les interventions médicales (sauf en situation d'urgence) chez l'enfant âgé de moins de 14 ans ou pour la participation à la recherche chez l'enfant de moins de 18 ans.(58) Lorsque cela est possible et raisonnable, l'assentiment de l'enfant doit être recherché et documenté.

Deuxièmement, le contexte de l'oncologie pédiatrique peut complexifier le contexte des délibérations éthiques. Un diagnostic de cancer chez l'enfant est une situation humaine complexe

vécue de manière très hétérogène selon une multitude de facteurs familiaux, psychosociaux, religieux/spirituels, et culturels.(4) En oncologie pédiatrique, les notions de vie et de qualité de vie d'un enfant ainsi que de tout son noyau familial, chavirent en très peu de temps. Naturellement, ceci crée un terrain propice à la divergence d'opinions sur les éléments d'une prise en charge optimale entre les individus responsables des soins de l'enfant (parents, cliniciens, enfant plus âgé). Ceci s'applique non seulement au volet thérapeutique clinique, mais également au volet de la recherche. La proximité de la recherche et la clinique, le sentiment de devoir tout savoir et tout essayer, et tout particulièrement, le virage quasi automatique vers l'exploration génomique des cancers mène à des enjeux teintant le de consentement libre et véritablement éclairé.(12)

Troisièmement, le contexte de la génomique en pédiatrie apporte une série d'enjeux éthiques qui font l'objet depuis longtemps de discussions et met en avant plan les principes du respect du meilleur intérêt de l'enfant, de son autonomie présente et future, de sa liberté (autodétermination) et de son droit à la vie privée.(59) Le spectre d'enjeux éthiques varie en fonction de l'étendue et de la complexité des types d'analyses génomiques et du contexte clinique.(36) Par exemple, une analyse génétique offerte dans un contexte prédictif n'évoque pas les mêmes questions éthiques et dilemmes moraux chez l'enfant que lors d'un contexte d'investigation d'une maladie active.(41) Le principe de bienfaisance s'accorde avec le fait de pouvoir agir lors de la connaissance d'un résultat génétique chez l'enfant afin de tenter d'améliorer la santé de celui-ci (prévenir, traiter, diminuer les risques d'évènements, etc.). Les bienfaits reliés aux principes d'actionabilité devraient dépasser les risques encourus par la connaissance d'un résultat génétique à un si jeune âge de la vie, dans un contexte donné. À cela s'ajoute deux considérations propres à la génomique: le caractère de permanence d'un variant retrouvé dans l'ADN germlinal ainsi que le caractère héréditaire et/ou de transmission future de ce variant. Le risque génétique peut donc s'étendre à d'autres membres de la famille. Ces deux éléments apportent des enjeux reliés au consentement aux analyses génomiques ainsi qu'aux décisions de divulgation des résultats. Le respect de l'autonomie parentale dans le choix de recevoir ou non l'information selon le type de variant (droit de savoir/ne pas savoir) est

notamment interprété de façon différente selon le contexte de santé et le contexte culturel et social.

Ces trois éléments contextuels, soit la pédiatrie, l'oncologie et la génomique soulèvent non seulement l'importance primordiale du respect du meilleur intérêt de l'enfant, mais aussi la complexité reliée à la définition même du meilleur intérêt de l'enfant. En effet, ce principe ne se limite peut-être pas à la prise en charge de l'enfant uniquement, mais également aux considérations familiales et au développement, autonomie et droits futurs de l'enfant. L'enjeu de l'autonomie décisionnelle des parents lorsqu'ils exercent leur droit de consentir au nom de leur enfant est également au centre des considérations éthiques et morales reliés aux études de génomique en oncologie pédiatrique.(59)

1.5 Approches analytiques utilisés à travers ce mémoire

L'oncologue en tant qu'investigateur, a un accès privilégié aux résultats génétiques de l'enfant et, en tant que clinicien, a le sentiment d'en être responsable. L'origine du projet de recherche effectué dans le cadre de cette maîtrise est issue de cette dichotomie. Ce projet vise à clarifier l'étendue et les implications de la dualité de rôles de l'oncologue dans le cadre du processus de partage des résultats génétiques en amont du patient. Les dimensions multiples des notions de responsabilité et de devoirs serviront à structurer l'analyse éthique reliée à la dualité de rôles de l'oncologue dans laquelle des perspectives déontologiques et conséquentialistes seront soulevées dans le cadre pédiatrique.

Chapitre 2 - Objectifs et Justification

2.1 Objectifs

2.1.1 Objectifs principaux du mémoire

À travers ce mémoire, le premier objectif était de clarifier l'étendue de la dualité de rôles de l'oncologue pendant le processus de partage des résultats des analyses génomiques de recherche, en amont du patient. Le second objectif était de mettre en évidence les enjeux éthiques et légaux liés à la dualité de rôles de l'oncologue dans ce même contexte. Le dernier objectif était de comprendre l'impact de ces enjeux éthiques et déontologiques sur l'expérience des oncologues dans le contexte des études génomiques.

2.1.2 Objectifs du projet de recherche

À travers une étude utilisant une méthodologie mixte, j'ai visé à décrire les perspectives et le confort des oncologues pendant les étapes du partage des résultats de l'analyse génomique de recherche des patients en oncologie. J'ai ensuite visé à identifier les facteurs qui influencent le niveau de confort des oncologues pendant les étapes de partage des résultats des analyses génomiques. Les résultats de cette étude serviront à mettre en évidence les enjeux liés à la dualité de rôles de l'oncologue.

2.2 Justification

Le partage d'information génétique entre chercheurs et oncologues dans le cadre des études génomiques apporte une nouvelle dimension à notre compréhension du statut de double rôle de l'oncologue en tant que clinicien et investigateur. Cette dualité de rôles soulève des enjeux éthiques et déontologiques, surtout dans une ère où la recherche s'imbrique et s'étend dans la prise en charge clinique en oncologie. À terme, ce projet permettra d'établir des pistes de suggestions axées sur les facteurs qui influencent le niveau de confort des oncologues dans le cadre des études génomiques.

Chapitre 3 - Méthodologie

3.1 Comité d'éthique

L'étude a été approuvée par le comité d'éthique de la recherche du CHU Sainte-Justine (numéro d'évaluation : 2023-4536)

3.2 Type d'étude

Il s'agit d'une étude à méthodologie mixte de type devis séquentiel explicatif proposant l'utilisation d'un questionnaire électronique suivi d'entrevues semi-dirigées visant à produire des données qualitatives et quantitatives permettant de comprendre les éléments qui influencent le niveau de confort moral et professionnel des oncologues lors du partage d'information génétique (en amont du patient) dans le cadre des études de séquençage génomique.

3.3 Population à l'étude et recrutement

Les oncologues et neuro-oncologues pédiatres pratiquant dans l'un des quatre centres d'oncologie pédiatrique du Québec (Centre Hospitalier Universitaire (CHU) Sainte-Justine, CHU de Sherbrooke-Fleurimont, Centre Mère-Enfant Soleil du CHU de Québec et Hôpital de Montréal pour Enfants) étaient éligibles à participer à l'étude (n=35). L'oncologie pédiatrique au Québec est un petit réseau, doté d'une forte collaboration entre les oncologues. Cela fait en sorte que tous les oncologues se connaissent de près ou de loin, facilitant les méthodes de contact et de recrutement. La majorité des oncologues et neuro-oncologues ont une certaine expérience avec les projets de génomique, et sont donc en mesure de comprendre le sens du double rôle de clinicien et d'investigateur dans ce contexte précis, de témoigner de leur expérience sur le partage des résultats génétiques de recherche et de refléter sur ce sujet.(60) Ayant comme objectif de recruter un minimum de 25 participants pour la première partie de l'étude (questionnaire) et un minimum de 5 participants pour les entrevues semi-dirigées, j'ai d'abord

effectué une brève présentation du projet lors d'une réunion provinciale d'hémato-oncologie pédiatrique. Par la suite, j'ai envoyé, en simultanément, un courriel d'invitation à chacun des participants éligibles incluant le feuillet électronique d'information et de consentement (FIC) à la partie "sondage" du projet (Annexe 2). À la fin du sondage, le participant devait répondre par oui ou non s'il avait un intérêt à lire le FIC pour la partie entrevue (Annexe 3). Il n'y avait pas de possibilité de relier le FIC de l'entrevue aux réponses provenant du sondage pour les participants.

3. 4 Approche méthodologique

3.4.1 Développement du questionnaire électronique

Une revue de la littérature ciblée a informé le développement du contenu du questionnaire (cf description du développement du contenu des vignettes narratives, section 3.4.2). Le questionnaire a été développé en français et en anglais sur la plateforme électronique LimeSurvey (v. 5.6.31) et se retrouve à l'Annexe 4. Il comporte entre 54 et 60 questions (dépendant d'une logique de branchement) qui sont divisées en trois parties:

- Partie 1. Profil de pratique et expérience avec les études de séquençage en oncologie: (cinq questions à choix multiples).
- Partie 2. Présentation d'une vignette narrative « maître » et de 6 déclinaisons de cette vignette. Le raisonnement derrière le choix des vignettes est détaillé dans la section 3.4.2. Suite à chaque vignette, le participant est appelé à répondre à six questions accompagnées d'échelle de Likert évaluant le niveau d'accord avec des énoncés portant sur le niveau de confort moral (lié aux enjeux éthiques) et professionnel (lié à la compétence médicale/recherche) aux différentes étapes du partage d'information génétique. Selon les réponses aux questions, une logique de branchement présentait entre une à deux sous-questions supplémentaires ainsi qu'une question ouverte par vignette.
- Partie 3. Questions structurées portant sur les facteurs qui contribuent au niveau de confort moral et professionnel des oncologues dans le contexte des études de génomique (une question (oui/non) accompagnée d'une à deux sous-questions établies selon une logique de branchement).

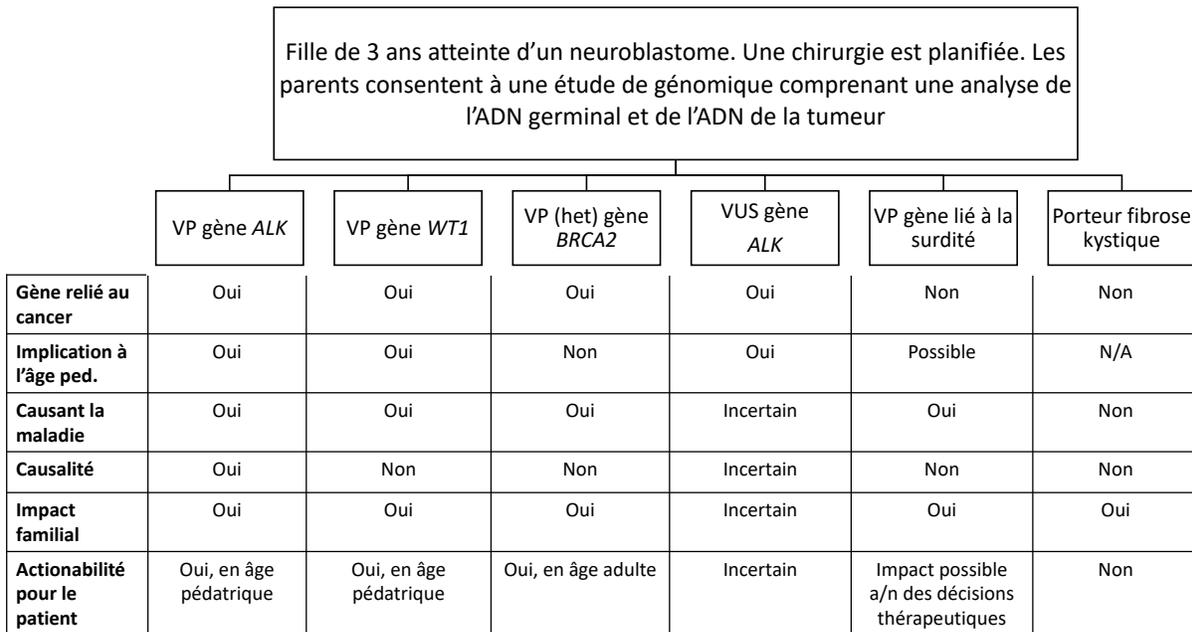
Le questionnaire, incluant les vignettes, a été révisé et discuté avec la superviseuse principale (médecin généticienne, spécialiste en éthique) et la co-superviseuse (avocate, spécialiste en éthique). Aucune donnée identifiante n'a été recueilli dans le questionnaire. Un pilotage du questionnaire a été fait avec trois médecins résidents seniors en hématologie oncologie pédiatrique et un conseiller en génétique en oncologie (deux francophones, deux anglophones) afin d'évaluer la compréhension du contenu et des questions dans les deux langues ainsi que pour s'assurer du bon fonctionnement technique de la plateforme électronique. Des modifications ont été apportées à la suite des commentaires reçus pour améliorer la clarté du contenu du questionnaire.

3.4.2 Création des vignettes et de la série d'énoncés

J'ai d'abord créé le narratif pour la vignette de base "vignette maître" qui décrit une situation clinique communément rencontrée en oncologie pédiatrique, soit celle d'un jeune enfant atteint d'un neuroblastome et qui se fait offrir la participation à une étude de génomique en oncologie pédiatrique, impliquant l'analyse génomique de l'ADN de la tumeur et l'ADN des cellules normales (ADN germlinal). Le narratif de base de la vignette se veut représentatif de la pratique actuelle en oncologie (nouveau diagnostic de cancer, patient pédiatrique, consentement à l'étude de génomique) qui, ensuite, se décline en six dénouements différents en fonction du type de résultat génétique retrouvé chez l'enfant. Il y a donc six déclinaisons de la vignette présentant chacune un déroulement différent selon le type de résultat génétique partagé avec l'oncologue. La justification derrière le choix des déclinaisons des vignettes fait partie de l'approche méthodologique, sachant qu'elle est basée sur une revue de littérature relevant les principes utilisés pour définir les catégories de résultats génétiques par des organisations reconnues en pédiatrie et en génétique, tels que le Canadian College of Medical Geneticists, l'American College of Medical Genetics, la Société Canadienne de Pédiatrie, le Réseau de Médecine Génétique Appliquée, et le TCPS2 (principes détaillés dans la section 1.2.3 ainsi que le tableau 2 et la figure 4). Du fait que les enjeux éthiques et légaux liés à la médecine et à la recherche impliquant la génétique en pédiatrie sont très larges, l'utilisation d'une vignette maître qui se décline en

plusieurs versions est une stratégie qui favorise un certain contrôle du type d'information recherchée par les participants.(61)

Figure 4. Vignette narrative maître et ses déclinaisons



Légende: Chaque déclinaison de vignette représente un résultat génétique évoquant un spectre différent de considérations. Par exemple, le gène *ALK* est un gène qui est classiquement relié au neuroblastome chez l'enfant (considérations de causalité, d'implication en âge pédiatrique). La découverte d'un tel résultat mène à une modification de la prise en charge de l'enfant (considération d'actionnabilité). Het, hétérozygote; ped, pédiatrique; VP, variant pathogénique; VUS, variant à signification incertaine.

Chaque vignette était associée à la même série d'énoncés portant sur le niveau de confort de l'oncologue au travers des différentes étapes du partage d'information génétique (Tableau 3)

Tableau 3. Énoncés reliés aux étapes de partage d'information génétique accompagnant les vignettes narratives incluses dans le questionnaire de l'étude

Énoncé	Étapes du partage d'information (entre le chercheur et l'oncologue)
a) Je considère qu'il est approprié que les cliniciens discutent de ce résultat au MTB	Réception de l'information
b) Je me sens outillé pour comprendre la nature et les implications cliniques de ce résultat pour ma patiente	Discussion des variants génétiques en groupe <ul style="list-style-type: none"> • Interprétation de la signification et de l'implication clinique
c) Je me sens outillé pour faire la part des choses entre les implications cliniques et la signification de recherche de ce résultat	Discussion des variants génétiques en groupe <ul style="list-style-type: none"> • Interprétation de la signification et de l'implication du résultat découvert dans un contexte de recherche
d) Je me sens outillé pour comprendre les implications psychosociales, culturelles, familiales, éthiques reliées à ce résultat	Discussion des variants génétiques en groupe <ul style="list-style-type: none"> • Interprétation des implications du résultat dans sa globalité (dépassant l'aspect clinique pour le patient dans l'immédiat)
e) Je suis à l'aise de juger de la pertinence de communiquer ou non ce résultat aux parents de ma patiente	Discussion des variants génétiques en groupe <ul style="list-style-type: none"> • Participation à la discussion sur la divulgation du résultat au patient
f) Je considère que ce résultat doit être communiqué aux parents de ma patiente	Discussion des variants génétiques en groupe <ul style="list-style-type: none"> • Consensus sur les résultats à divulguer au patient et à inclure dans le rapport à l'oncologue traitant

Le dernier énoncé (énoncé f) menait à des sous-énoncés selon une logique de branchement qui dépendait de la réponse de l'oncologue, soit en faveur/défaveur de la divulgation du résultat au patient/parents. Les sous-énoncés se rapportaient au niveau de confort de l'oncologue à divulguer le résultat ou au niveau de confort avec le fait que le résultat ne sera pas divulgué au patient/parents.

Chaque énoncé était associé à une échelle de type Likert évaluant le niveau d'accord de l'oncologue avec celui-ci. J'ai opté pour une échelle à 4 points (échelle à choix forcé) afin de mieux représenter la pratique médicale réelle, soit celle où l'oncologue doit éventuellement prendre une décision clinique.(62) Pour chaque vignette, la série d'énoncés se terminait par une question

optionnelle de type ouverte afin de permettre aux participants de fournir des commentaires à leurs réponses.

3.4.3 Déploiement du questionnaire électronique

Un courriel d'invitation incluant le FIC à cette partie du projet a été envoyé à chacun des participants éligibles (chacun des oncologues et neuro-oncologues du Québec, n=35). Ce courriel et FIC associé à la partie "questionnaire" du projet est présenté dans l'Annexe 2. L'hyperlien vers le questionnaire électronique était accessible directement sur le FIC. Le questionnaire a été accessible entre le 9 septembre 2022 et le 11 novembre 2022. Deux courriels de rappel ont été envoyés à chacun des participants afin de maximiser le recrutement à l'étude (un mois après le déploiement et une semaine avant la date de fermeture du questionnaire).

3.4.4 Développement du contenu de l'entrevue semi-dirigée

Les entrevues semi-dirigées visaient à creuser davantage sur les éléments contextuels qui influencent les niveaux de confort des oncologues lors du partage d'information génétique en amont du patient ainsi que les enjeux éthiques et déontologiques impliqués. L'analyse préliminaire des données provenant du questionnaire a contribué au développement du contenu du guide d'entrevue. Premièrement, la version de la vignette ayant créé le message le plus généralisé de confort moral rapporté par le groupe a servi de levier pour discuter des éléments facilitant l'expérience des oncologues au travers du processus de partage d'information. Deuxièmement, la version de la vignette ayant créé le message le plus généralisé d'inconfort moral rapporté par le groupe a servi à ouvrir la discussion sur les éléments compliquant l'expérience des oncologues au travers du processus de partage d'information. Troisièmement, des résultats d'analyses démontrant des comportements partagés entre les oncologues ont servi à discuter des enjeux qui pourrait faire allusion à la dualité de rôles. Il est important de souligner que l'intervieweur n'a pas introduit le terme précis de la "dualité de rôles" dans les conversations afin d'éviter de biaiser le participant. L'intervieweur se permettait d'utiliser le terme que si le participant l'avait employé plus tôt dans l'entretien. De plus, les sujets de discussions incluaient

des éléments contextuels tels que la distinction entre le fait de connaître un patient et de ne pas connaître le patient; la distinction entre les contextes de clinique et de recherche, des questions ouvertes offrant la possibilité d'émettre des suggestions pour améliorer le processus de partage ou d'amener des enjeux additionnels.

3.4.5 Approche méthodologique des entrevues

Suite au consentement électronique à la partie entrevue semi-dirigée de l'étude, les entrevues ont été offertes en personne ou par visioconférence via la plateforme Zoom, en français ou en anglais (selon la préférence du participant). La même investigatrice (bilingue), C. Goudie, a coordonné et effectué toutes les entrevues. Une durée maximale de 60 minutes était allouée à chacune des entrevues. L'enregistrement s'est fait via la plateforme Zoom avec le consentement du participant. Si l'entrevue était entièrement faite par visioconférence, la caméra est demeurée ouverte afin de permettre à l'investigatrice de visualiser la communication non-verbale du participant.

L'approche utilisée pour les questions lors de l'entrevue n'était pas ciblée sur la perspective personnelle du participant, mais plutôt sur sa perspective par rapport aux réponses du groupe des oncologues. Le fait de tenter de positionner le participant à l'extérieur du dilemme (au lieu de le positionner au sein du dilemme) pourrait diminuer le risque de biais de désirabilité et pourrait promouvoir un sentiment de sécurité pour le participant qui exprime son opinion. Le participant avait toujours le choix de ne pas répondre à une question ou de cesser l'entrevue à tout moment, sans devoir donner une justification. Suite aux entrevues, les verbatims ont été transcrits, dé-identifiés, traduits en anglais (applicables aux verbatims en français) et importés sur la plateforme NVivo (version 14.23.0) en vue du codage et analyse des données qualitatives par cadre thématique.

3.5 Analyse des données

3.5.1 Analyses des données quantitatives

Les données quantitatives provenant des questions à choix multiples ainsi que des échelles de Likert à 4 points ont été analysées de façon descriptive à l'aide de fréquences et proportions.(63) Les versions des vignettes ont d'abord été analysées individuellement afin d'identifier l'évolution du niveau de confort au cours des différentes étapes du partage d'information génétique. Les versions des vignettes ont ensuite été comparées entre-elles afin d'identifier les différences de niveau de confort des oncologues à chaque étape du partage de l'information génétique. Une recatégorisation des données nominales binaires (accord ou désaccord) a été utilisée pour faciliter une comparaison des proportions inter-vignettes. L'analyse statistique descriptive a été effectuée sur la plateforme Excel. Vu le nombre limité de réponses anticipé, aucune analyse ne visait la puissance statistique.

3.5.2 Analyses des données qualitatives

Les données recueillies au sein des entrevues ainsi que les données provenant des questions de type ouverte du sondage ont été incluses dans cette analyse qualitative par cadre thématique.(64) Cette méthode est utilisée pour identifier, analyser et rapporter des thèmes provenant des données qualitatives. J'ai d'abord effectué un codage de type axial du contenu afin de soulever les thèmes, sujets et mots-clés abordés dans les entrevues. J'ai ensuite catégorisé les thèmes et sujets dans un cadre préliminaire que j'ai développé à partir du codage et de la revue de la littérature ciblée sur les enjeux éthiques et légaux liés aux analyses génomiques de recherche en pédiatrie et en oncologie (décrite à la section 1.4.3). Ce cadre de codage comportait deux niveaux, soit les thèmes principaux et les sous-thèmes (codes). Par exemple, le thème principal de "principes de divulgation" incluait les codes associés à "l'actionabilité", à "la causalité", à "l'impact familial", etc. À la suite de la co-révision de ce cadre de codage, deux investigatrices (C. Goudie et A-M. Laberge) ont procédé à un deuxième codage plus structuré permettant de clarifier les thèmes et codes, et à une séance de discussion des

résultats permettant de préciser le cadre de codage, la discordance de codage et la révision de l'interprétation des codes. De façon descriptive, j'ai corrélé les données quantitatives et qualitatives afin d'évaluer la complémentarité, la concordance et la cohérence des messages et résultats. Cette méthode de triangulation des données provenant de deux approches méthodologiques (sondage et entrevue) m'a permis d'étudier les enjeux reliés au partage d'information génétique de points de vue différents.(65)

Chapitre 4 - Résultats

Les résultats de ce mémoire sont présentés sous forme d'article, rédigé en anglais en vue d'une soumission prochaine au journal GENETICS IN MEDICINE.

L'approbation de chaque co-auteur a été obtenu par écrit en vue de l'intégration de cet article dans ce mémoire.

Contribution des auteurs:

Catherine Goudie (première auteur et auteur correspondante): contribution à toutes les étapes du projet de recherche et de la rédaction de l'article. Contribution à la revue de littérature, à la conception et au développement du protocole de recherche, au recrutement et à la collecte de données, à l'analyse et l'interprétation des données ainsi qu'à la rédaction de la version initiale de l'article et des révisions ultérieures.

Ma'n H. Zawati: contribution à la conception du projet, à l'interprétation des données ainsi qu'à la révision de l'article.

Bartha Maria Knoppers: contribution à la conception du projet, à l'interprétation des données ainsi qu'à la révision de l'article.

Anne-Marie Laberge (dernière auteur): contribution à la conception du protocole de recherche, à l'analyse et à l'interprétation des données ainsi qu'à la rédaction de la version initiale de l'article et des révisions ultérieures.

Genomic sequencing in pediatric hematology-oncology: Navigating the dual role of oncologists involved in interpretation of genomic results and patient care

Authors: Catherine Goudie^{1,2}, Ma'n H Zawati³, Bartha Maria Knoppers³ and Anne-Marie Laberge⁴

Authors' affiliations:

¹ Department of Pediatrics, Division of Hematology-Oncology, Montreal Children's Hospital, McGill University Health Centre, Montréal, QC, Canada

² Faculté de Médecine, Université de Montréal, Montréal, QC, Canada

³ Centre of Genomics and Policy, McGill University, Montréal, QC, Canada

⁴ Division of Medical Genetics, CHU Sainte-Justine; Department of Pediatrics, Faculty of Medicine and Department of Social and Preventive Medicine, School of Public Health, Université de Montréal, Montréal, QC, Canada

Corresponding author:

Dr. Catherine Goudie, McGill University Health Centre, McGill University, 5252 Maisonneuve room 3F.48, Montreal, Quebec, H4A 3S5; 514-412-4400 ext 23316; catherine.goudie@mcgill.ca

Keywords: dual role, pediatric oncology, genetics/genomic, responsibility, duty, ethics

4.1 Background

Pediatric hematologist-oncologists are accustomed to navigating the dual role of being both a clinician and an investigator. Indeed, the integration of research in practice is embedded in the culture of pediatric hematology-oncology, to the point where almost every patient is offered participation in research during the course of their cancer management.(5, 17, 66) The ethical and moral issues regarding this dual role have typically been described in the realm of clinical trials, particularly focusing on topics related to consent, enrolment, the continued participation of patients, and conflicts of interest.(3-5, 14) These ethical issues highlight the primary importance of therapeutic relationships as well as shared decision-making, and the principles of beneficence and non-maleficence in the over-arching priority of protecting the best interests of the child.(59)

Genomic medicine has paved its way into oncology research and practice. In many institutions, genomic sequencing has become an increasingly accessible and valuable tool to guide the clinical management of children diagnosed with cancer.(16) Paired tumour DNA and germline DNA sequencing with extensive gene panels are most frequently used, providing information on diagnosis, prognosis, therapeutic options and germline predispositions, in addition to supporting discovery objectives.(6, 34, 67) Notwithstanding the extreme value of genomic analyses in pediatric oncology, the rapidity of its implementation and broad outcome possibilities have taken many pediatric hematologists-oncologists by surprise.(32, 34) The complexity of genomic results has further blurred lines between clinic and research, and increased interactions between clinicians and researchers, who are now, more than ever, dependent on one another to make sense of genomic results of tumour and germline DNA in patients.(3)

Molecular tumour boards (MTBs) serve as the main platform for discussions of initial or “raw” genomic results between researchers, clinician-investigators, and clinicians (including the treating oncologist in most instances).(45) During the MTB, initial results are discussed to determine which results are clinically significant and should be included in the research report sent to the treating oncologist and included in the patient file. Oncologists, whether experienced

in genomics or not, find themselves involved in the discussion of the interpretation of their patient's genomic results. They can either take on an active role in discussing clinical significance and debating decisions on disclosure or take on a rather passive role by listening to the discussions and simply collecting information on their patient's findings. Either way, they are now aware of their patient's genomic results and cannot be made unaware. This practical issue, that of oncologists becoming aware of genomic results (validated or not) about their patients that may or may not end up in the final report, is an inherent part of genomic medicine initiatives. Genomic sequencing goes through multiple layers of bioinformatic and human filtering leading to differences between what the researchers and clinicians will be exposed to and what the patient/parents will eventually be told. This is an area where oncologists may experience clinical, professional, and moral dilemmas with respect to their dual role as an investigator and as a clinician.

In the past two decades, a growing body of literature has provided valuable information on patient and clinician perspectives regarding consent processes and disclosure of results (what/when/who/how to disclose to patients).^(3, 12, 27, 36) In this literature, the ethical dilemmas related to dual roles are typically positioned either at the steps of patient enrolment/consent or at the step of result disclosure to the patient. However, the possibility that the clinician may play a dual role in the phase between enrolment and disclosure (i.e., during the analysis and interpretation of genomic results), has not been highlighted. This study specifically examines the ethical implications of the duality of roles experienced by oncologists who are made aware of germline sequencing information on their patients in the analysis and interpretation process.

4.2 Methods

This was a mixed-methods study using a web-based survey questionnaire with pediatric hematologists-oncologists and neuro-oncologists (hereafter, called oncologists) practicing in any one of the four pediatric hospitals in the province of Quebec (CHU de Sherbrooke, CHU Sainte-Justine, Centre Mère-Enfant Soleil du CHU de Quebec, and Montreal Children's Hospital). A

subgroup of participants also took part in semi-structured interviews. As genomic sequencing studies are offered in these institutions for all patients with cancer diagnoses, all oncologists are acquainted with these initiatives and were therefore eligible to participate in this study. No exclusion criteria were applied.

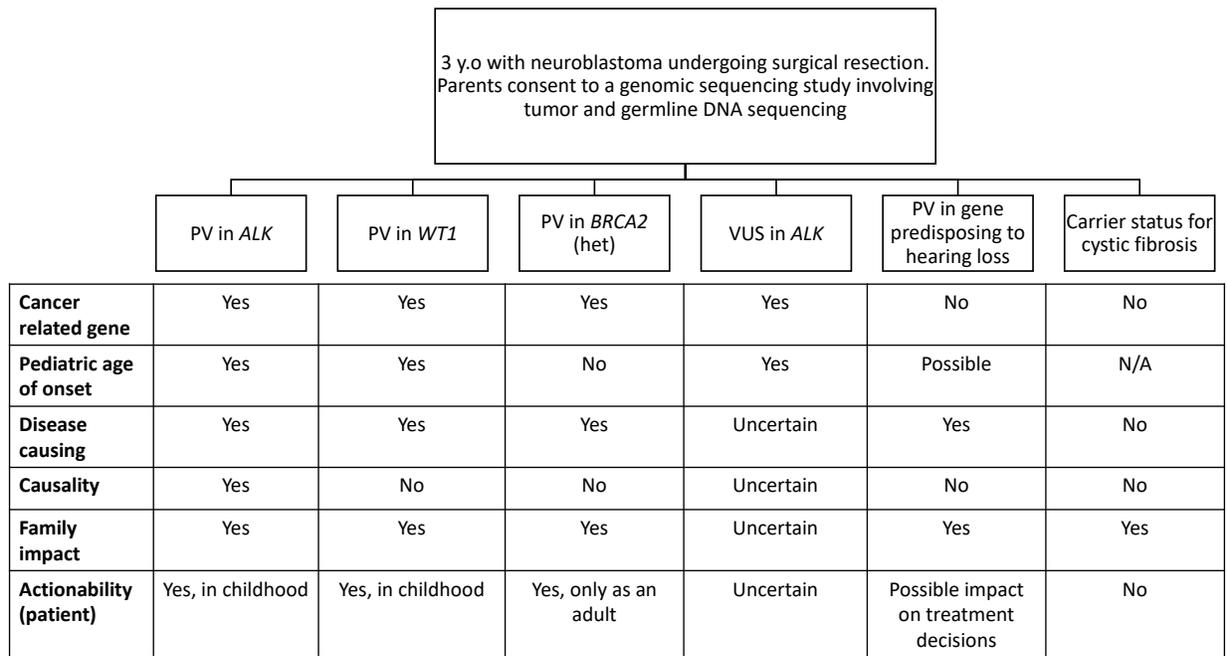
Questionnaire and interview content development

The questionnaire included a demographic/practice profile section followed by a section presenting a base case vignette leading into six different vignette outcomes representing a specific germline DNA sequencing result (Figure 5). Each of these six versions of the vignette narrative was coupled with Likert scale assessments of agreement with an identical series of statements covering the sequential steps of genetic information sharing and communication between the researcher, the oncologist, and the patient. The final section of the questionnaire included three general questions focused on oncologists' experiences and factors influencing their comfort levels when receiving genomic results on their patients. The questionnaire is available in appendix 4.

To build the narrative of the base case vignette and its six versions, we first reviewed existing guidelines, policies and principles that guide germline genetic result interpretation, classification, and disclosure. Using MEDLINE and Embase databases, limiting our search to between January 1, 2005 and March 30, 2023, we focused on identifying normative and guidance documents available in English/French that were relevant to the Canadian context and to the pediatric clinical and/or research settings. The following combination of search terms were employed: ((Genetic OR genomic or research) AND (disclosure or results or communication)) or ((Genetic or genomic or research) AND (oncol* or pediater*)). Reference lists of selected studies were screened for additional documents. Grey literature was also searched (particularly the relevant society websites and Google Scholar) for additional documents. From selected articles, we identified the main clinical, ethical, psycho-social, and legal concepts that justify principles guiding interpretation of significance and decisions for disclosure of genomic results to patients/parents in the pediatric oncology setting. Based on these concepts, we created six

versions of the vignette that collectively cover a spectrum of germline sequencing results hypothesized to lead to different levels of comfort for oncologists (Figure 5). The vignettes were reviewed by a medical geneticist and professionals with expertise in health law, with longstanding expertise in pediatric genetics, return of genomic results, and ethics of genomic research.

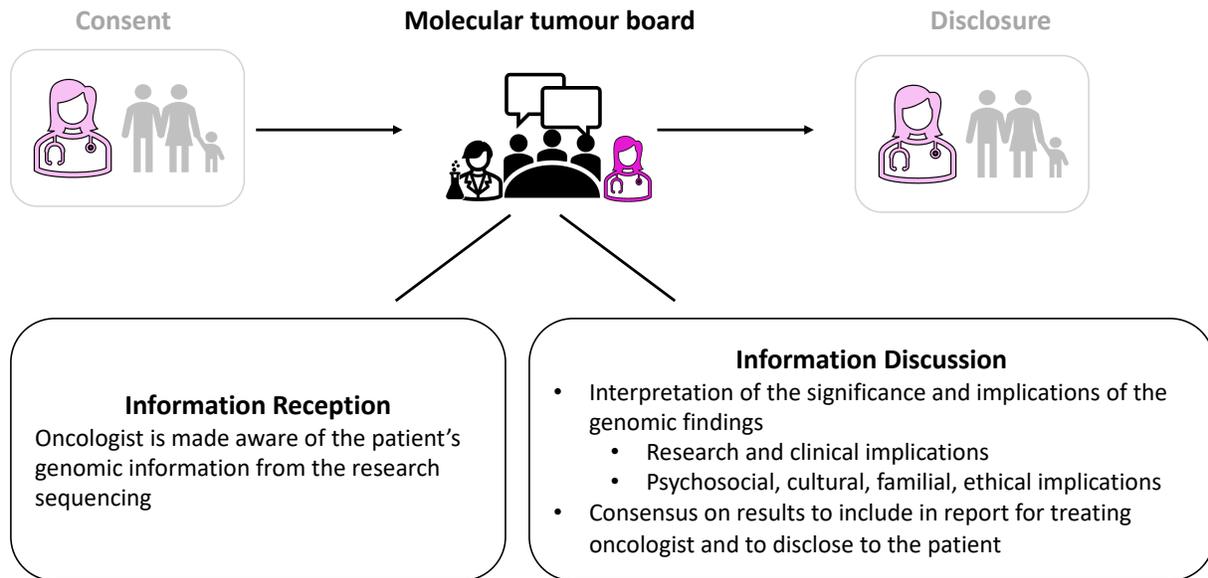
Figure 5. Narrative Case Vignette and its Iterations



Legend: Het, heterozygous; PV, pathogenic variant; VUS, variant of uncertain significance

For each vignette, participants were asked to determine their level of agreement with a set of identical statements using a 4-point Likert scale. The statements were developed taking into consideration the practical steps of genomic information sharing from the perspective of the oncologists during the MTB forum, which include steps of information reception and information discussion (further divided into steps of information interpretation and consensus on information management, Figure 6).

Figure 6. Process of genomic information sharing between researchers and oncologists



Legend: Genomic information sharing between researchers and oncologists is situated between the steps of patient consent and disclosure to the patient/parents. The treating oncologist (doctor in pink) is implicated in all steps of communication and results sharing.

The electronic questionnaire was built using LimeSurvey (v.5.6.31) in English and French and piloted with three oncology fellows and one genetic counselor to assess question comprehension in both languages. The interview guide was developed based on preliminary analysis of survey results. Interview participants were presented with key survey results, and were invited to react and comment, via open-ended questions, on their thoughts and reasoning as to why specific situations were reported to lead to different levels of comfort/discomfort within the group. Topics covered throughout the interview included how genomic results are communicated and discussed amongst the clinical and research teams, principles underlying decision-making for disclosure or non-disclosure to patients/parents, oncologists' knowledge and experience with genomics, ethical and medical-legal issues, and position of the clinician relative to the patient (i.e., treating oncologist or not involved with patient). The last section of the interview provided the opportunity to discuss general thoughts on the communication and discussion of genomic sequencing results from the oncologist's perspective and areas for improvement.

Recruitment and Data Collection

Following research ethics board approval (REB #2023-4536), participants were recruited for the survey via email and online consent process between September 9, 2022 and November 11, 2022. No identifying information was collected in the questionnaires. Participants had the option of clicking on a hyperlink leading them to a separate web page presenting the possibility of participating in an interview and inviting participants to provide their contact information if they wished to participate. One-on-one semi-structured interviews were conducted in person or virtually (Zoom platform) between May 23, 2023 and June 7, 2023 by a bilingual study investigator (C.G) in the participant's preferred language. Interviews were electronically recorded and manually transcribed by one investigator. French transcripts were translated into English prior to coding. Transcripts were then uploaded to NVivo (version 14.23.0) for coding and analysis.

Data Analysis

Descriptive analyses of the survey responses included basic calculations of frequencies, and proportions of quantitative data. Likert scale 4-point data measuring agreement was categorized in a dichotomous manner (agree or disagree) to allow calculations of frequencies and proportions.(63) In a descriptive manner, we compared oncologists' reported comfort levels between vignette iterations and throughout the different steps of information sharing. A thematic analytic framework was utilised to analyse the qualitative data originating from the interviews and the free text comments collected in the questionnaire.(64) This method is used to identify, analyse and report themes within qualitative data. First, a deductive content analysis was conducted, where, prior to the analysis of the qualitative data, preliminary content themes and subcategories (codes) were developed from an initial phase of axial coding combined with topics stemming from the literature review used to build the narrative vignettes included in the survey. For example, the theme of "disclosure principles" included codes related to "actionability", "causality", "family impact", etc. Themes and codes were reviewed by two investigators (C.G, A-M.L) who proceeded with the categorisation of the data and discussion of results. A triangulation approach was used to highlight areas of complementarity and/or

explainability between the quantitative and qualitative data stemming from two study methods.(65)

4.3 Results

In the province of Quebec, there are 35 oncologists working across the four centres, 32 of whom responded to the survey. Four participants responded only to the demographics/practice profile section and were therefore excluded from the analysis. Five pediatric oncologists, each with their specific background training, clinical focuses, involvement in research activities, and years of experience, participated in the semi-structured interviews. All four hospital sites were represented by these five interview participants.

Participant practice profiles

Clinician demographics and practice profiles are presented in Table 4. All study participants indicated they were regularly involved in clinical management of hematology-oncology patients and were acquainted with the genomic sequencing initiatives available in the province and their hospitals. In the past three years, all oncologists had enrolled at least one of their patients in a genomic sequencing-based study, with 20/28 (71.4%) reporting enrollment of over half of their patients in these studies. Twenty-six (92.8%) oncologists reported some degree of attendance to MTBs with regular attendance reported by 17/28 (60.7%) oncologists. Reasons for MTB attendance varied amongst oncologists and most commonly included combined clinical and academic interests. Of note, 22/28 (78.6%) oncologists indicated concordant responses to wanting to "know" and wanting to "discuss" patient results, while four oncologists made a distinction between "knowing" and "discussing" (they wanted to know but not discuss findings). Similarly, 10 oncologists indicated that they attended MTBs specifically when their patient was being presented (as opposed to a patient primarily treated by another oncologist).

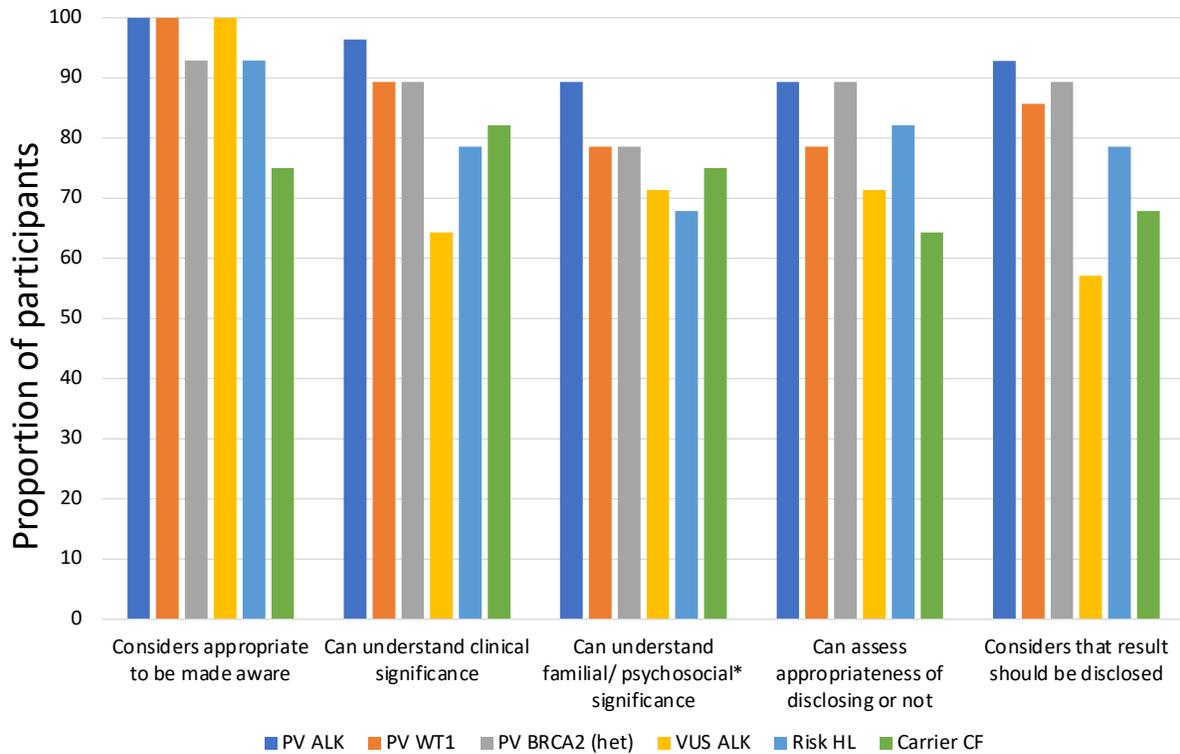
Table 4. Demographic and Practice Profiles of the Study Population

Characteristics	No. of participants
Language	
French	21
English	7
Type of practice	
Mixed hematology and oncology	19
Solid tumours only	3
Hematological malignancies only	4
Benign clinical hematology	2
Enrolment in genomic sequencing studies	
>75% of patients	13
50-75%	7
25-49%	5
<25%	3
Attendance at molecular tumour boards	
Nearly always attends (>75%)	10
Regularly attends (30-75%)	7
Rarely attends (<30%)	9
Never attends	2

Case vignette results

Throughout this results section, we refer to the main vignette (i.e., child with neuroblastoma) and the six iterations of the vignette, each showcasing a different type of germline genetic result for that child (Figure 5) as well as the sequential steps of information sharing between researchers and oncologists. For each step of information sharing, the proportion of oncologists feeling comfortable with each type of genetic result is depicted in Figure 7.

Figure 7. Proportions of Oncologists Feeling Comfortable with Various Steps of Information Sharing for Each Type of Germline Genetic Result Showcased in the Vignettes



Abbreviations: CF, cystic fibrosis; Het, heterozygous; HL, hearing loss; PV, pathogenic variant; VUS, variant of uncertain significance

*familial, psychosocial, cultural and ethical significance

From the perspective of the oncologist, the initial step in information sharing is the concept of being made aware of the genetic result. All oncologists felt that it was appropriate to be made aware of a germline PV in *ALK*, in *WT1*, as well as a VUS in *ALK*. Over 90% of oncologists considered it appropriate to be made aware of a PV in *BRCA2* (heterozygous state) and a PV in a gene related to risk of hearing loss, and 75% of oncologists considered it appropriate to be made aware of a carrier status in cystic fibrosis.

Oncologists did not feel as comfortable with the subsequent steps of information sharing, with all vignettes revealing specificities in their level of comfort at specific steps. On one end, the highest average level of comfort reported by oncologists across all steps of information sharing was seen in the vignette resulting in a germline PV in *ALK* in the child with neuroblastoma. In contrast, the lowest average level of comfort reported by oncologists across all steps of information sharing was seen in the vignette showcasing an incidental finding of a carrier status for cystic fibrosis in that same child.

The survey also revealed a progressive decrease in the levels of comfort reported by oncologists along the steps of information sharing, especially notable in the vignettes showcasing the PV in *WT1* gene, the VUS in *ALK* gene and the PV in the hearing loss gene. For example, when presented with the PV in *WT1*, 100% of oncologists reported willingness to be made aware of the genetic result, while 79% declared being comfortable to deliberate on the appropriateness of disclosing or not. In addition, oncologists generally reported having higher ability to understand the clinical implications (median 85.7%, range 64.3-96.4%) compared to the psychosocial/cultural/familial/ethical implications (median 76.8%, range 67.9-89.3%) of a germline result.

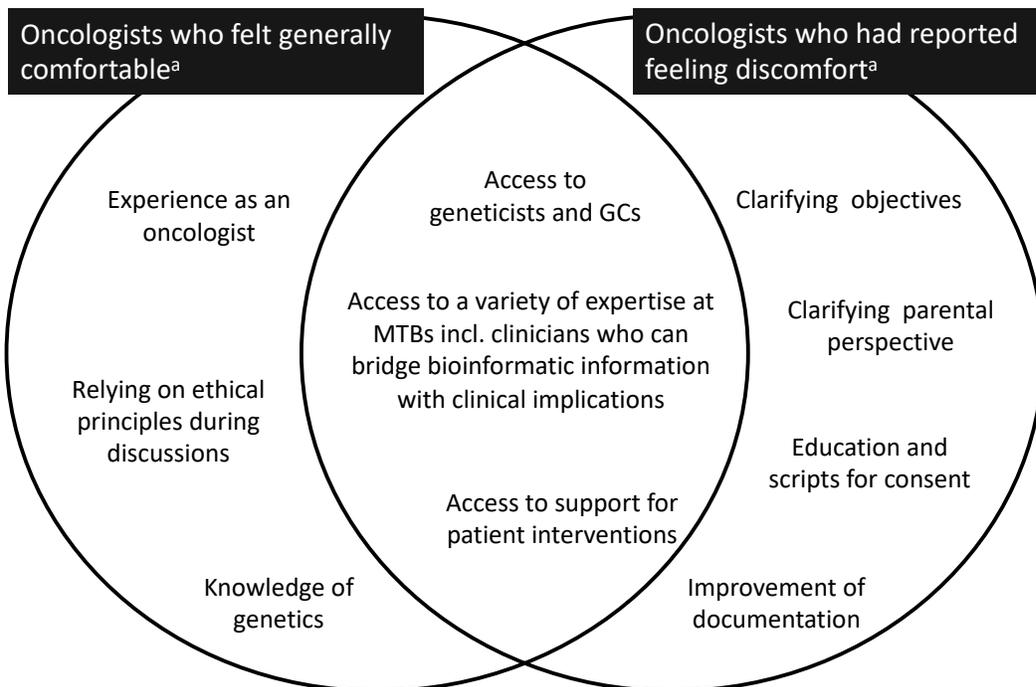
Moreover, the survey revealed heterogeneous responses from oncologists as to which results should and should not be disclosed to patients. Of note, this is the only step in the sequence of information sharing where some responders stated that they "preferred not to answer". Oncologists were most in favour of the PVs in *ALK* and *WT1* being disclosed (96% of responders for each), followed by the heterozygous PV in *BRCA2* (89%), the PV in hearing loss gene (79%), the carrier status for cystic fibrosis (68%), and the VUS in *ALK* (59%).

When exploring oncologists' comfort levels with being made aware of a given genetic result and knowing that this result will not be disclosed to the patient, differences were noticed amongst vignettes. For example, knowing about a CF carrier status in a patient (and knowing that it will not be disclosed) created discomfort in two-thirds of oncologists. In contrast, knowing about a

PV in the hearing loss risk gene in a patient (and knowing that it will not be disclosed) did not create discomfort in oncologists.

The final section of the survey aimed to explicitly identify contributors to comfort levels of oncologists when facing genetic results for their patients in the context of genomic sequencing studies. Twelve of 28 participants stated that they had previously felt moral and/or professional discomfort related to a research genetic result that they had been made aware of for their patient, while 12 stated that they had not encountered this feeling of discomfort and 4 declared that they were uncertain if they had felt such discomfort. Participants individually reported a variety of elements that could help minimise discomfort or that already served to improve their comfort levels (Figure 8).

Figure 8. Elements suggested or reported to improve oncologists' comfort levels when made aware of their patient's research genetic results.



GCs, genetic counselors; MTBs, molecular tumour boards

^a when being made aware and during discussions about the genomic results of their patients

This figure highlights that access to resources and support were considered helpful by oncologists, independently of their *a priori* reported comfort levels with genomic sequencing results. Oncologists who had felt some level of discomfort reported a need for improved communication (e.g., clarifying objectives and parental perspectives), and tools (e.g., having scripts for consent or checklists to document disclosure discussions and parental choices), which helped give them better confidence in their ability to prepare to deal with genomic results. Oncologists who felt comfortable with genomic results reported that they already had the experience, knowledge, and tools to deal with genomic results.

Interview Results

Five pediatric oncologists participated in the semi-structured interviews, each lasting between 30 and 42 minutes. Following a brief reminder of the survey content, the participant was asked how they would explain that certain vignettes had led to highest (PV in *ALK*), and lowest (carrier status for CF) levels of comfort reported by the group of oncologists. Participants reported factors related to clinical significance and impact (causality, actionability, impact on patient/family), ethical principles (beneficence, non-maleficence), objectives of research testing (expected vs incidental finding) as well as personal knowledge and experience. For example, in the context of the PV in *ALK*, one oncologist answered:

"Well, for me, it was straightforward. These results would help the family understand why it happened to them. And you can directly see the benefit for the family with this result. As these genes are well known, the doctor knows what to do with them." (Oncologist 2)

In contrast, for the CF carrier status, another oncologist answered:

"First, there is no link with the disease, so this was not something that we were looking for. Second, it is something that is autosomal recessive that has no impact on the patient's life but can have an impact on offspring. At this point, we are not geneticists, and this personal decision of each of the parents to want to know information like this, when it has no implication on the patient's management, I think that this is where the discomfort comes from." (Oncologist 1)

Next, all participants brought up how important the consent process was on their comfort levels at the time of being made aware of a genetic result during a MTB, especially the discussion with parents and documentation of parental perspectives. Multiple participants stated that the consent process, in particular knowing what parents wanted to be informed/not informed about, was related to oncologists' level of comfort. Two main messages related to the consent process emerged when discussing their level of comfort. First, they consider the consent process, including the documentation of patient/parent preferences, to be an inherent component of the information sharing process. Knowing patient/parent preferences was seen as a way to improve their level of comfort with information sharing.

"The delicate thing is...do the parents want to know? And at this point, it's a little late to ask them, we should have asked them before we had the result. And then I tell myself that if the parents would have been asked before, and if the parents had decided not to know, then that result should not have been given to me." (Oncologist p4)

Second, they related the consent process with the role of the treating clinician, acting as an extended voice for the patient. If the treating clinician knows patient and parent preferences, they are comfortable with knowing only what the patient/parents want to know and see themselves as advocates to uphold the parents' wishes:

"In a certain way, I feel as though I am a technical extension of parents and if the parents have expressed a specific will, as long as it remains within the limits of what is morally acceptable (...) I think that not only should we respect their will, but we should be their instrument, so, as the doctor, we should not be made aware either. I am certain that the treating physician should not be made aware. Because...because it's terrible... but when you know something and you don't tell someone, it's a lie." (Oncologist p4)

These messages (i.e., documentation of the consent discussion and parental decisions, acting as an extension for the parents and patient) raise an over-arching theme of responsibility, a term explicitly and spontaneously mentioned by all participants. The meaning of responsibility varied between and throughout interviews. Table 5 depicts the heterogenous meanings and contexts in which oncologists referred to the theme of "responsibility".

Table 5. Participants' Interpretations of the Meaning of "Responsibility" During the Semi-Structured Interviews

Interpretation of responsibility ^a	Citations
Awareness of information	
Dynamic transfer of responsibility as the information transits to another	<i>"So, you know, in a way, they may say "Well I'm gonna tell you, because then I won't have to worry about it", Right, Then I have passed it on. I've passed you the responsibility now. And now it's coming to me. And now what do I do with it? So where should it sit?" (Oncologist p3)</i>
Release/fulfillment of responsibility once it is disclosed to another	<i>"I think we feel responsible for the information and maybe we are not the ones who should be making choices based on that. I think that if we divulge the information, then our conscience is clear. We've said it." (Oncologist p3)</i>
Information management	
Alignment of responsibility with professional expectations (What the "good oncologist" should be able to manage)	<i>"As a clinician, if I want to be made aware of a result, I should be able to manage that result. I think that MTBs helps us to interpret (...) but at that point in time, it is our responsibility to get the information to be able to interpret and package up and then be able to disclose the information to the patient if we judge that this information must be disclosed." (Oncologist p1)</i> <i>"There are situations where, like for things of unknown significance, I don't see why I would go and put it upon parents to carry the uncertainty. The significance is unknown and it is up to me to carry this uncertainty, not the parents" (Oncologist p4)</i>
Responsibility towards the patient/family	<i>"Do you think this could be some type of feeling of responsibility in relation to the family and that if we discovered this information and then we do not give the opportunity to the family to act that's maybe we have a lack of responsibility towards them? (...) I mean, if I know something and I didn't tell them and if after that there is an illness or a problem in the family, this will weigh heavy on me" (Oncologist p2)</i>
Extent of responsibility towards the patient/family	<i>"I think that we have to decide where our responsibility ends and who we give this responsibility to. So the child survives, this may be important for that child in the future and we have information that may impact this child and this family in the future. So what do we do with that information? I am thinking a lot about where my responsibility ends." (Oncologist p3)</i>
Legal definition of responsibility (Alignment of responsibility with liability)	<i>"If you know the results and you do nothing with it, then your lack of action can have possible negative results (...) and this level of guilt saying, I knew it and did nothing. Maybe if all these pieces have been aligned I could have prevented his. It puts you in a really delicate situation." (Oncologist p2)</i> <i>"I sometimes think there is a somewhat medical legal aspect where the family could say well "Oh you knew that there was a certain disease in my family and no one ever told me", and even if it isn't actually medical-legal, it can still break a relationship based on trust built with the family." (Oncologist p2)</i>
^a Categories of interpretation of "responsibility" (theme) are derived from content codes from the interviews	

While the theme of responsibility was utilized in different ways within and between interviews, three contextual elements consistently arose as a modifier of levels of comfort with this sense of "being responsible". First, participants differentiated between levels of comfort related to findings in their patients (treating oncologist) versus in patients that they did not know.

"The forum is even more interesting when it's not your patient. You don't have to have the double hat" (Oncologist p2)

Second, participants differentiated between levels of professional comfort related to genetic results associated with cancer versus results associated with non-cancer conditions. They tied a sense of ownership about cancer-related results with their knowledge and experience as oncologists, as opposed to a more limited ownership of non-cancer related results.

"Results that affect treatment decisions, affects oncology risks to other members of the family. Those I think we can take ownership of, but I don't feel like we should or can take ownership of everything else that we don't know enough about." (Oncologist p3)

Third, participants highlighted the impact of sharing responsibility with colleagues and with parents/patients on their moral comfort when facing decisions regarding disclosure to patients.

"I mean yeah, OK, it's a VUS, but listen, I think we just haven't found everything yet. This doesn't reassure me and that's why we must not carry this weight only on our backs. We really have to try to discuss it collegially (...) psychologically, it relieves me" (Oncologist p5)

"It has happened to me that when I was filling out the survey, for things like a carrier status or things that would only have influence at adulthood, I told myself that I'm better off not knowing. If the patient can't know, then neither can I as I would have to bear the responsibility of this information" (Oncologist p2)

Most participants explicitly described the concept of dual roles when discussing the concrete practicalities of information sharing and management. For example, two participants expressed the inevitable challenges related to the fact that pediatric oncologists work in small teams.

"I see this situation as...the doctor, indeed, the "treating doctor" starts with the doctor in the laboratory, because we all know each other and we trust each other and everything (...) I think I talked about this with Dr X, I think it maybe was after the survey with this scenario and she told me -Yes, but we are in the same room, I have the result and you don't have it, and now I am uncomfortable-". (Oncologist p4)

"It's not like the family doctor who works in a completely different place and who will not see the results. In our case, it is the same people who participate in the tumour board." (Oncologist p2).

This same participant also explained that:

"you have no choice but to use clinicians and experts here. But it is to try as much as possible to put a wall between the role of clinician and the role of investigator. So if I do not know the patient or if it is a patient with no name, then this probably helps me to put myself in this role of investigator as opposed to the role of the clinician." (Oncologist p.2)

In addition, there was an implicit consideration of the duality of roles when participants expressed the importance of concordance between what is discussed at the MTB and what patients will be made aware of. Indeed, all participants stated that there should be concordance between the information that is fed back to the treating oncologist and what is disclosed to the patient. The absence of concordance led to expressions of "hiding", "lying", "withholding", and "playing God". Nevertheless, there was a heterogeneous perspective on the actual definition of "the professional". Some participants implied a purely treating clinician's role, while others implied a duality of roles.

"When we say "we", that "we" is the investigator and the doctor of that patient. But as a physician of the patient, there should be an almost perfect concordance." (Oncologist p2)

"If the parents decided to be agnostic on this kind of result, then everyone should be agnostic. I don't know when agnosticism should have started, but everyone should be agnostic. When I say I don't know when this (agnosticism) should start, should it be at the time of result triage, should even the doctor who is in charge of the results be informed? I don't know how to do it technically, but this is it" (Oncologist p4).

4.4 Discussion

This study aimed to shed light on the moral dilemmas related to the duality of roles experienced by pediatric oncologists when they face genomic sequencing results on their patients in the context of genomic sequencing studies.

The survey, completed by 82% of all pediatric oncologists in Quebec, revealed that while most oncologists felt it to be appropriate to be made aware of a spectrum of germline DNA sequencing results (represented by the six vignettes), their levels of comfort related to information management were influenced by a variety of factors. Vignettes about variants in cancer predisposing genes, especially in genes typically related to pediatric-onset cancer were associated with higher levels of comfort for oncologists in being made aware and in managing the information, independent of the level of variant pathogenicity or the degree of causality. This may be explained by individual/professional facilitating factors (e.g., knowledge and experience of the oncologist allowing them to "take ownership" of the information), informed consent related factors (coherence of findings with what is planned in the study), and/or clinical/ethical principles (ability to understand implications, benefits).

Interestingly, very few statements stemming from the qualitative data explicitly recognized a dual role. This might be related to the omnipresence of research (and researchers) in clinical oncology practice and the similarities between decisional processes made in MTBs and classic tumour board multidisciplinary teams. It is possible that oncologists might not consider the presence of a duality of roles as something "new" or may see both roles as part of their usual

overall role as an academic clinician.(14) However, certain discrepancies between levels of comfort throughout the steps of genomic information sharing (between vignettes and within vignettes) were revealing of the presence of a duality of roles. For example, there was a higher number of oncologists who felt it appropriate to be made aware of genetic results than the number feeling comfortable in assessing the appropriateness of disclosing the information. This might imply that oncologists are accepting/acknowledging that they will receive information (research role), are recognising the need for clinical and research/bioinformatic expertise to make sense of results and are faced with the moral deliberation on disclosure and the ultimate responsibility of the information for the patient (clinical role).

During the interviews, the topic of the role of the oncologist relative to the patient (i.e., being the treating oncologist versus not) was especially informative, because it highlighted the existence of the dual role as well as the extent of the moral dilemmas for oncologists. The fact of being the "treating oncologist" of the patient (caring for the patient and knowing their family), highly influenced oncologists' reported comfort levels and uniformly tied into the theme of responsibility. This element of responsibility was recognised and perceived in heterogeneous ways. First, the simple event of being made aware of the result has the potential to make the oncologist feel responsible. Once aware, they cannot make themselves "unaware". As previously stated, the practical challenges of the information sharing process including the small pediatric oncology teams and the acknowledgement of the need for combined clinical and research expertise to make sense of the significance of genetic results, were elements revealed in the interviews that implied that oncologists would inevitably risk being "made aware" of information in the context of duality of roles. The survey showed that oncologists were in favour of being made aware of results and were uncomfortable with the decision to not disclose the result to the patient once they were aware of it. One oncologist interviewed reacted to this statement by saying *"Being aware of the result makes people want to disclose"* (Oncologist p1). This comes back to the sense of responsibility being fulfilled once the information is disclosed and to the oncologist favouring concordance between what information the patient/parent and the treating oncologist will ultimately be made aware of. It also refers to the concept of shared responsibility

with parents/patients (during the consent process) as well as with colleagues (during group discussions). Second, the theme of responsibility also implied moral obligations of oncologists towards their patient.(56) This was highlighted in the interviews by expressions alluding to the moral responsibility of the clinician to treat, to inform, to warn and to protect. However, the extent of these responsibilities (applicable to whom and when?) was unclear for oncologists. Lastly, some referred to responsibility in its pure legal definition where the oncologist failing to fulfill an obligation (a duty) would cause harm to someone and would become liable.(56, 57, 68)

Study Strengths and Limitations

The results of this study are based on an evaluation of a small population thereby limiting the power to perform detailed statistical analysis. Nevertheless, these 28 oncologists are representative of the pediatric hematologists-oncologists and neuro-oncologists (n=35) in the province of Quebec and are quite well acquainted with genomic sequencing studies, thereby informing on factors influencing comfort levels of oncologists within this specific context. While only five oncologists participated in the interviews, they represented the 4 hospitals and a spectrum of practice profiles, providing valuable insight on the complex topic of duality of roles at a specific timepoint in genomic research.

The choice of conducting a survey and semi-structured one-on-one interviews, as opposed to a conducting a focus group, was strategically made to limit risks for influence and social desirability bias. The choice to present 4-point Likert scales was also purposely used to mimic clinical practice, where one must eventually make a choice between disclosing information or not to the patient.

Practical Implications of this Study

In practical terms, this study reveals that oncologists feel responsibility as they become aware of genetic results for their patient. Increasing transparency at the time of the consent process with patients around the reality of the duality of roles of oncologists may help to initiate clear discussions around expectations of responsibility towards the patient and family. Promoting transparency and communication about the analytic framework, gene panels, and filters included in genomic studies may help oncologists better navigate results.(36) This study also reveals that

oncologists strive to share responsibility of information analysis, interpretation and management. Group discussions and access to multi-disciplinary teams are not only valuable for deliberation on findings, but also for sharing the moral burden of findings. Importantly, geneticists and genetic counselors should not solely be considered as the professionals fulfilling the act of disclosing and counselling. Their knowledge and expertise should be leveraged in the earlier steps of information management. Upfront discussions with patients and parents, documenting parental /patient preferences and integrating these as part of the information sharing and management process was consistently brought up as a recommendation by oncologists. This highlights the desire to share responsibility with parents and patients.

4.5 Conclusion

Oncologists have dived into the world of genomics and are proactive in enrolling patients in oncogenomic research, attending MTBs and wanting to know about results and their concrete implications on the lives of their patients and families. At the same time, they strive for space to share the burden of genomic findings and for tools to lighten that burden, such as elements of informed consent (documenting disclosure preferences beforehand with parents), filters (acting as a shield), experts (to guide understanding and action), and *aim for concordance between what the treating oncologist and patient will be made aware of*. This duality of roles, positioned at the intersection of genomic research results and clinical management of children with cancer, sheds light on the moral dilemmas surrounding awareness of results and the senses of responsibility thereafter. Future studies on stakeholder perspectives on genomic medicine in cancer as well as genomic sequencing result management policies should consider the duality of roles of oncologists who take part in MTB discussions and deliberations.

Chapitre 5 - Discussion générale

5.1 Les études génomiques en oncologie pédiatrique et la dualité de rôles de l'oncologue

La conception de ce mémoire est le fruit d'une réflexion clinique, éthique et médico-légale sur le positionnement de l'oncologue au sein du processus de partage d'information génomique en amont du patient dans le cadre des études de génomique en oncologie pédiatrique au Québec.

L'oncologie pédiatrique est loin d'être le seul domaine de la médecine qui se transforme et qui doit s'adapter à la génomique. Cependant, les particularités de cette spécialité font qu'elle offre une opportunité pratique inégalée pour révéler et comprendre les nuances apportées par la dualité de rôles dans le contexte des études en génomiques ainsi que les enjeux qui y sont associés. Pourquoi l'oncologie pédiatrique? D'une part, l'intégration de la recherche en clinique fait partie de la pratique courante en oncologie. Les oncologues sont habitués à la nouveauté, aux traitements expérimentaux, aux discussions complexes (ex. consentement). La dualité de rôles est déjà connue en oncologie pédiatrique, permettant de cibler les nouveaux enjeux de la dualité de rôles (au-delà de ce qui est déjà connu des oncologues). D'autre part, l'omniprésence du séquençage génomique en oncologie fait que tous les oncologues sont impliqués d'une façon ou d'une autre. Cela a permis d'évaluer le sujet de la dualité de rôles en visant la population complète des oncologues pédiatriques du Québec.

En pratique, la production et le partage d'information est un processus longitudinal et dynamique d'interactions entre les chercheurs, les cliniciens-investigateurs, les oncologues (parmi eux, les oncologues traitants), les patients/parents au sein de petites équipes d'hémo-oncologie pédiatrique. Pour l'oncologue, ce processus implique des étapes de partage d'information avec le parent/patient (consentement, divulgation de certains résultats génétiques) ainsi que des étapes de partage d'information génétique avec l'équipe de recherche clinique et collègues

oncologues (un partage qui se situe en aval du consentement et amont de la divulgation au parent/patient).

L'étude intégrée dans ce mémoire explore ce processus de partage de l'information, au-delà des connaissances et de la littérature existantes sur les enjeux éthiques et légaux associés à la divulgation de résultats génomiques en oncologie. Plus particulièrement, cette étude présente une méthodologie mixte visant à cibler la nature complexe de la dualité de rôles de l'oncologue. L'approche méthodologique a permis de préciser la façon par laquelle les oncologues perçoivent la dualité de rôle (sources et conséquences) sans mettre l'emphase sur le terme précis de la "dualité de rôle" afin d'éviter un biais par cette terminologie. Les résultats de cette étude ont ensuite été intégrés dans le contexte plus étendu de la recherche en génomique en contexte pédiatrique, considérant les aspects législatifs et éthiques connus et applicables au Québec. Quelques messages principaux méritent d'être soulignés dans cette discussion.

Premièrement, la dualité de rôles est une réalité incontournable. La rareté et la nature complexe du cancer chez l'enfant explique pourquoi les équipes d'hémo-oncologie et de neuro-oncologie sont trop petites, même à l'échelle provinciale, pour permettre un processus de partage d'information qui n'impliquerait pas la dualité de rôles de l'oncologue. Étant moins de 40 oncologues pédiatres au Québec, la majorité se connaissent et se réfèrent aux mêmes quelques individus (cliniciens-investigateurs, oncologues "experts" dans certains domaines de l'hémo-oncologie/neuro-oncologie) pour la prise en charge des patients. De plus, dans une même institution, la majorité des oncologues connaissent et côtoient le même groupe de patients de sorte que chaque patient a son oncologue traitant et connaît plusieurs oncologues. Puisque le séquençage génomique est offert à la majorité des patients, les oncologues (indépendamment de leur rôle/statut envers leurs collègues et les patients), se retrouvent parmi les professionnels ayant accès aux résultats du séquençage génomique de recherche des patients et sont appelés à participer à l'interprétation des résultats et aux décisions de divulgation. L'étude a démontré que les oncologues reconnaissent le caractère inévitable de la dualité de rôles.

Deuxièmement, la dualité de rôles (s'appliquant à une nouvelle réalité) est nouvellement positionnée au sein du processus de séquençage génomique, au carrefour temporellement formé par la discussion et l'interprétation humaine d'un variant génétique dans un espace donné pour un patient donné. Le MTB sert d'espace et de moment de partage et de réflexion, un moment précis dans le temps où la clinique et la recherche en oncologie et en génétique unissent leurs forces pour émettre un sens et une action aux résultats génétiques pour un patient donné.

Troisièmement, l'expérience de l'oncologue vis-à-vis la dualité de rôles, caractérisée par une étape de reconnaissance de la dualité de rôles et par la façon dont celle-ci est ressentie par l'oncologue, dépend d'une multitude de facteurs. Ces facteurs sont reliés à l'oncologue lui-même (ses connaissances, sa formation, son expérience), au positionnement de l'oncologue par rapport au patient (est-il l'oncologue traitant ou non?), au positionnement de l'oncologue par rapport à ses collègues (est-il un clinicien-investigateur en onco-génomique jouant un rôle de ressource pour les équipes cliniques et recherche?), au type de résultat génétique retrouvé chez le patient (ex. découverte attendue ou fortuite) et au processus de consentement. Chacun de ces facteurs peut influencer la façon dont l'oncologue réalise qu'il se retrouve dans un état de dualité de rôles et la façon dont l'oncologue navigue dans cette dualité de rôle. La méthodologie mixte de l'étude a permis d'évaluer l'influence de ces facteurs, soit de façon relativement indépendante, soit de façon combinée, sur les niveaux de confort des oncologues impliqués dans le partage d'information génétique en amont du patient. Par exemple, dans le narratif des vignettes du sondage, l'oncologue était toujours positionné comme l'oncologue traitant. Le facteur modifiable était le type de résultat génétique. D'une part, ceci a permis de révéler que le fait d'être oncologue traitant n'était pas, de façon indépendante, le seul contributeur au niveau de confort de l'oncologue, mais que le type de résultat génétique et autres facteurs contextuels devaient être pris en compte. D'autre part, les vignettes ont révélé que les oncologues favorisaient une concordance entre l'information génétique dont ils étaient mis au courant et celle dont le patient serait mis au courant.

La partie du questionnaire ciblant le confort de l'oncologue au sein des études génomiques en général a permis d'explorer les facteurs influençant le niveau de confort des oncologues. La moitié des oncologues ont rapporté avoir vécu de l'inconfort avec un résultat de génétique pour leur patient. L'amélioration du processus de consentement (clarification des objectifs, des choix parentaux, standardisation et documentation du consentement) constituait la suggestion principale afin de favoriser le niveau de confort. L'autre moitié des oncologues ont rapporté être généralement confortable avec les résultats provenant des études de génomique, soulevant les thèmes d'expérience professionnelle et de connaissance en génétique comme contributeurs à leur niveau de confort. L'ensemble des participants, indépendamment du niveau de confort rapporté, a soulevé l'importance de l'accès aux généticiens et conseillers en génétique ainsi que de l'accès à une équipe multidisciplinaire (clinique et recherche) lors des MTBs.

Finalement, les entrevues, malgré le petit nombre d'entretiens, ont permis d'explorer les causes de la dualité de rôles et la séquence menant aux enjeux éthiques et médico-légaux liés à la dualité de rôles. De façon combinée, les résultats provenant du questionnaire et des entrevues ont permis de clarifier la nature des enjeux éthiques et médico-légaux: la responsabilité et le devoir de l'oncologue.

5.2. Enjeux éthiques et légaux reliés à la dualité de rôles de l'oncologue

5.2.1 La dualité de rôles et les enjeux éthiques et légaux: la séquence des évènements

Maintenant que la dualité de rôles de l'oncologue a été caractérisée et contextualisée dans le cadre d'études de génomique en oncologie pédiatrique, en quoi est-ce que cette dualité de rôles pourrait mener à des enjeux éthiques et légaux? D'abord, il est utile de brièvement rappeler les différences entre les cadres normatifs et organisationnels qui guident la pratique médicale et la recherche. L'exercice de la profession médicale est encadré par un code déontologique et moral impliquant une série de règles, de lois, d'obligations, de devoirs, de responsabilités, de principes et de valeurs.(54) Même en contexte de recherche, le clinicien doit suivre une conduite irréprochable en accord avec le cadre déontologique et moral et doit répondre aux critères

d'évaluation de la bonne pratique émis par le Collège des Médecins du Québec (par exemple) et le/les centres médicaux où il exerce la médecine.(54) Le chercheur, lui, doit se rapporter à l'investigateur principal responsable du projet et doit suivre les cadres réglementaires émis par l'institution (soit institut de recherche, université, etc.), l'organisme subventionnaire et les lois s'appliquant à l'exercice de la recherche (Tableau 6).

Tableau 6. Cadres normatifs applicables aux oncologues et aux chercheurs

Documents	Oncologue	Chercheur
Cadres normatifs		
Code civil du Québec(69)	x	x
Loi sur les services de santé et les services sociaux(70)	x	x
Code de déontologie des médecins(54)	x	
Tri-Council Policy Statement: Ethical Conduct for Research Involving Humans 2022(39)	x	x
Cadre organisationnel, structure d'évaluation, de sanction		
Collège des médecins du Québec	x	
Collège royal des médecins et chirurgiens du Canada	x	
Collège des médecins, dentistes et pharmaciens	x	
Institut de recherche universitaire	x	x
Organismes subventionnaires (<i>study sponsor</i>)		x

Pour le chercheur, les protocoles de recherche, les politiques de gouvernance des projets et les FICs approuvés par les CER et basés sur les principes du TCPS2 servent de cadre pour les activités de recherche impliquant les patients.(39) Il est important de souligner que les contenus des documents directeurs (tel le TCPS2) servent de cadres généraux applicables à plusieurs contextes de recherche impliquant les humains. Ils laissent donc place à une certaine flexibilité circonstancielle en fonction de principes éthiques, moraux, déontologiques et contextuels. Il y a également un effort d'alignement entre les recommandations émis par le TCPS2 et les cadres de pratique médicale. Par exemple, les exceptions au respect du secret professionnel (code de

déontologie/code civil) et les exceptions liées au respect de l'autonomie du participant par rapport à la divulgation de résultat de recherche (TCPS2) sont relativement alignées.

L'ajout du contexte pédiatrique apporte un niveau supplémentaire d'encadrement de la pratique médicale et recherche. Les principes classiques de Beauchamp et Childress doivent être interprétés en prenant en considération le contexte pédiatrique et ses implications.(48) Par exemple, l'autonomie d'un adulte à prendre des décisions sur la divulgation de résultats pour lui-même ne signifie pas qu'il a ce même degré d'autonomie à prendre ce type de décisions pour son enfant. Le recours à des sanctions officielles (ou support de la Direction de la protection de la jeunesse) est applicable dans les contextes de recherche et clinique. Les clauses applicables au contexte pédiatrique sont semblables dans les documents ciblant la pratique médicale et la recherche.(59)

Ce résumé des cadres normatifs et éthiques concernant la clinique et la recherche en contexte pédiatrique démontre que les enjeux liés à la dualité de rôles de l'oncologue ne sont pas le fruit d'une discordance entre les normes/principes moraux guidant les actions du chercheur et du clinicien, mais plutôt d'une discordance entre les privilèges d'accès à l'information (position d'investigateur faisant partie des discussions avec l'équipe de recherche dans les forums communs) et les privilèges/responsabilités liés à la relation thérapeutique holistique et longitudinale entre le clinicien et le patient.

Il devient utile de se poser la question pratique suivante: **Pourquoi autant d'information génétique est partagée à l'oncologue lors du MTB?** Une combinaison de deux éléments peut expliquer ce phénomène. D'abord, le chercheur ne connaît pas le patient dans son ensemble. Il ne connaît pas la globalité des informations cliniques ni le contexte familial, culturel et psychosocial du patient. En apportant ce contexte clinique et unique à chaque patient, l'oncologue contribue à l'analyse et l'interprétation de la signification et de l'implication des résultats pendant cette étape de discussion et de délibération sur la divulgation. Ensuite, la définition même des termes "significatif" et "actionable" restera toujours ouverte à interprétation.

Le chercheur, tout comme le clinicien, vise une conduite moralement bonne et basée sur les principes de bienfaisance (non-malfaisance), d'autonomie, et de justice envers le patient. En pratique, la proximité des équipes de recherche en génomique avec les oncologues ayant des attentes par rapport aux résultats génétiques provenant de ces initiatives pour leurs patients, crée un environnement propice à l'implication active du chercheur qui se sent responsable d'aider le clinicien, et de ne rien omettre.(32) Dans ce contexte, le chercheur préfère en dire plus que moins, et c'est l'échange dans le cadre du MTB qui permet de déterminer ce qui est cliniquement significatif et pertinent de ce qui ne l'est pas. Cependant, cela fait en sorte que l'oncologue participant au MTB peut ainsi être mis au courant de résultats qui ne seront pas retenus pour divulgation dans le rapport à l'oncologue traitant et au patient. Il est d'autant plus important de rappeler ici qu'au vu de la petite taille des équipes d'hémato-oncologie au Québec, plusieurs cliniciens (oncologue traitant ou non) sont en relation avec le patient et la famille.

De plus, les oncologues ont une confiance envers les études en génomique et les chercheurs.(34) Bien qu'il s'agisse de programmes de recherche, le standard de qualité des laboratoires sont élevés et les bioinformaticiens et PhD en génétique moléculaire sont expérimentés. Si une anomalie génétique est retrouvée en recherche, une validation dans un laboratoire clinique peut suffire pour que ce résultat se retrouve dans le dossier médical du patient. La concordance entre les résultats de recherche et la validation clinique est très élevée, de sorte que les oncologues ont une grande confiance dans les programmes de recherche en génomique. La rapidité de la production de connaissances en oncogénomique dépasse la capacité de développement (et d'accès) à la panoplie d'analyses en laboratoire clinique. Les oncologues se sont tournés vers la recherche qui pouvait offrir les analyses génomiques larges en première intention. Ceci crée une certaine dépendance des oncologues face aux résultats de recherche et des attentes grandissantes des oncologues envers le chercheur qui lui, devrait savoir tout ce qu'il doit chercher dans un cas en particulier. Le chercheur ressent donc une pression, de la part de l'oncologue, à rapporter tout ce qui pourrait avoir un lien, une implication et une pertinence au niveau génétique. Il demeure que le chercheur, bien qu'il n'ait aucun contact avec le patient, est un

professionnel qui vise à bien faire et à ne pas causer de tort au patient participant et cela passe par la transmission d'une quantité plus étendue d'information aux oncologues. En résumé, les attentes élevées et la confiance des oncologues envers la recherche en génomique ont contribué à l'augmentation de la quantité de variants génétiques transmis et discutés avec les oncologues lors des MTBs.

5.2.2 La dualité de rôles et les enjeux éthiques et légaux: une histoire de responsabilités et de devoirs

Le but de cette discussion n'est pas de présenter le spectre complet des enjeux reliés à la dualité de rôles en général, mais plutôt de cibler la réflexion sur les enjeux spécifiques du point de vue de l'oncologue reliés au déséquilibre entre les privilèges d'accès à l'information génétique d'un patient et les privilèges d'une relation thérapeutique avec ce même patient. Ce déséquilibre est causé par la dualité de rôles de l'oncologue.

Nos résultats suggèrent que le thème de la responsabilité est le thème regroupant l'ensemble des enjeux éthiques et légaux reliés à la dualité de rôles de l'oncologue dans le partage d'information génétique en amont du patient. D'abord, il y a le sentiment de devenir responsable au moment précis où l'on détient l'information. Ce concept est ancré dans la profession médicale, où le clinicien prend en charge l'information, l'analyse et décide d'un plan d'action.⁽⁵⁶⁾ Habituellement, le clinicien sait ce dans quoi il s'engage lorsqu'il prescrit une analyse pour un patient. L'analyse prescrite se situe le plus souvent dans son champ d'expertise et il sait ce qu'il fera avec le résultat. En ce qui concerne les études en oncogénomique, l'oncologue a une plus grande facilité à se sentir responsable (sens: prendre en charge) d'un variant génétique dans un gène relié au cancer, et encore plus de facilité à se sentir responsable si le variant est "attendu".⁽³⁾ À l'inverse, ce sont les découvertes fortuites qui soulèvent des enjeux éthiques et légaux pour l'oncologue, qui se considère alors comme étant responsable, parce qu'il a été mis au courant. Ici, le manque de connaissances (à plusieurs niveaux: connaissance de l'approche analytique, du contenu des panels de gènes, des risques de découvertes fortuites; connaissances

en génétique médicale), ainsi que le manque de ressources et de support sont des éléments qui limitent la capacité de l'oncologue à gérer l'information génétique dont il se sent responsable parce qu'elle lui a été transmise.(27, 36) Ce manque de connaissances, d'éducation et de ressources peut mener à des interventions non-nécessaires ou inadaptées (créant plus de mal que de bien) ou à une interprétation erronée de la signification des résultats.(36) Les résultats de l'étude soutiennent que ce sentiment de devenir la personne "responsable", tout particulièrement en ce qui concerne des résultats génétiques non reliés à l'oncologie, est une source de détresse morale chez les oncologues.

Ensuite, il y a l'interprétation juridique de la responsabilité. L'exposition à l'information génétique dans le cadre de la dualité de rôles peut mener à un sentiment d'inquiétude de causer un préjudice et d'en être tenu responsable au sens de la loi (*liable*). Il faut comprendre que les rapports de recherche (i.e., résultats non-cliniquement validés) ne sont pas accessibles au dossier médical d'un patient. L'oncologue peut-il devenir responsable de conserver l'information sur une découverte fortuite/non divulguée à long terme (et ce, dans quel espace?). L'oncologue peut-il devenir responsable d'avoir causé un tort au sens de la loi s'il ne divulgue pas un statut de porteur d'une condition X au patient lorsqu'il atteint l'âge adulte et qu'il envisage d'avoir un enfant? Il n'existe pas d'encadrement législatif sur l'obligation de réanalyse, de conservation, de contact futur des patients pour discuter de résultats génétiques.(27, 71) La recherche est souvent liée à des budgets de durée limitée, des mandats précis et des équipes de recherche qui changent dans le temps. Le fait de savoir quelque chose sur quelqu'un dans un contexte où cette information n'a pas de pérennité assurée, cela rend-il l'oncologue responsable au sens de la loi? De façon similaire, l'oncologue peut-il devenir responsable au sens de la loi s'il ne divulgue pas ce même statut de porteur d'une condition X aux parents du patient qui, eux, désirent avoir d'autres enfants? De façon importante, ce scénario soulève la question de l'étendue de la responsabilité (au sens juridique) de l'oncologue dans les circonstances de recherche. En effet, la circonstance (recherche versus clinique) influence à différents niveaux l'interprétation des responsabilités de l'oncologue raisonnable et bienveillant, non seulement au sens juridique, mais également au sens moral.

Le sens moral de la responsabilité se réfère plutôt au cadre éthique (moral) lié à la profession et à l'individu. Les principes éthiques qui gouvernent la pratique médicale ainsi que la recherche soulignent l'importance de la bienfaisance en contexte pédiatrique, soit le respect du meilleur intérêt pour l'enfant, un principe qui peut dépasser les principes d'autonomie parentale dans certaines circonstances.(48, 59) Les perspectives autour du meilleur intérêt de l'enfant ainsi que les responsabilités et obligations des cliniciens et chercheurs peuvent varier en fonction du rôle et des connaissances du contexte précis de l'enfant. Par exemple, le devoir d'avertir et d'informer est ressenti tant au niveau des chercheurs que des cliniciens. Il est soulevé autant dans les principes encadrant la recherche que dans la clinique.(39, 57) Cependant, il y a une différence majeure au niveau contextuel qui distingue l'application (au sens moral) de ces devoirs entre un clinicien et un chercheur: la relation thérapeutique (le contact avec le patient). La proximité de l'oncologue traitant avec son patient et sa famille ainsi que la durée des soins et suivi médical apporte une dimension de temporalité et d'espace qui peuvent évoluer dans le temps. Le chercheur lui, n'a pas de contact direct avec le patient. Il peut toutefois ressentir un devoir d'informer ou d'avertir à un moment précis dans le temps avec les connaissances qu'il a sur le patient. De plus, le chercheur a l'opportunité de transmettre l'information à l'oncologue, et ainsi avoir rempli son devoir de transmission au clinicien, mais l'inverse n'est pas possible.

5.3 Le contexte d'une analyse génomique effectuée en clinique versus en recherche

Il devient de plus en plus difficile d'établir la séparation entre la clinique et la recherche en oncologie (et dans plusieurs autres spécialités médicales).(4) En ce qui concerne l'oncogénomique au Québec, nous témoignons de la transition progressive des programmes de recherche vers des programmes cliniques (i.e., le test génétique est fait d'emblée dans un laboratoire clinique suivant les critères analytiques cliniques et n'a donc pas besoin de confirmation supplémentaire). Il est donc important de se questionner sur l'impact du contexte clinique versus le contexte de recherche sur la perspective des oncologues concernant leur niveau de confort relié aux analyses génétiques de leurs patients.

Dans un contexte purement clinique, il n'y a pas de notion de dualité de rôles de clinicien et d'investigateur, car il n'y a techniquement pas de volet de recherche. Néanmoins, les tests génétiques offerts dans les laboratoires cliniques (et compagnies) sont de plus en plus étendus (panels de gènes de plus en plus larges) et sont de plus en plus accessibles aux médecins non-généticistes qui les intègrent dans les processus d'investigation médicale.(36) Il faut comprendre, ici, que malgré l'élargissement des panels et la facilité d'accès aux analyses génétiques, il demeure que l'oncologue n'a pas l'expertise et l'expérience du généticien ou du conseiller en génétique pour assurer une planification optimale de l'investigation génétique.(32) Dans le contexte actuel de la demande dépassant l'offre des ressources en génétique (de façon immédiate), les oncologues s'engagent dans ces analyses et s'appuient sur leurs notions de consentement et le contenu des formulaires non-spécifiques institutionnels de consentement aux tests génétiques. Finalement, que ce soit dans un contexte de dualité de rôles ou dans un contexte purement clinique, le fait d'être mis au courant d'un résultat génétique ne modifie pas le niveau de confort rapporté par l'oncologue. De plus, les oncologues se fient autant à la validité d'un test réalisé en recherche ou en clinique. L'inconfort se déclenche au moment de la réception du résultat initial de recherche et non au moment de la réception de la confirmation du résultat.

Toutefois, il y a une distinction à faire entre les contextes de clinique et de recherche. Il y a cette impression que l'encadrement est meilleur (en clinique), que la délibération sur la décision même de divulguer est déjà établie, car le résultat est écrit clairement dans le rapport clinique écrit qui est dans le dossier du patient. Il y a cette impression qu'un groupe de professionnels (indépendants de l'oncologue traitant) a préalablement établi ce qu'il était justifié de divulguer. Le degré d'inconfort peut demeurer le même, mais il n'est pas associé à une étape de délibération interne (i.e., ayant impliqué l'oncologue traitant) sur la divulgation. Qu'est-ce que cela révèle? L'inconfort ne provient pas que de la dualité de rôles (clinique et recherche), mais provient également de la frontière entre l'oncologie et la génétique (de la réalisation des limites de l'expertise de l'oncologue en génétique).

5.4 Forces et limites

La méthodologie présentée dans ce mémoire comporte des forces et des limites, certaines ayant déjà été abordées dans les paragraphes de discussion de l'article. De façon plus générale, cette section débute en soulignant les aspects de mon expérience et de mon positionnement par rapport à mes collègues qui ont influencé mon parcours de maîtrise. Ayant fait les "choses" un peu à l'envers dans le début de ma carrière, je suis devenue clinicienne-investigatrice avec une expérience clinique et académique en oncogénomique avant d'initier cette maîtrise en éthique clinique. Ceci m'a permis d'explorer, avec une certaine maturité, un sujet complexe, niché et relativement nouveau qui implique l'éthique clinique et la bioéthique. Mon expérience pratique (expérience "de terrain" avec mes collègues) m'a permis de réfléchir à cette question de la dualité de rôles de façon pratique, avec toutes ses nuances et contextes. Mon expérience académique et en recherche dans le domaine de l'oncogénomique pédiatrique m'a permis de cibler ma revue de littérature ainsi que mes choix de travaux de cours de maîtrise qui ont contribué à mon bagage de connaissances nécessaires pour entamer ce projet. De plus, étant connue du milieu en hématologie pédiatrique pour mon implication soutenue dans les études en oncogénomique, cela a facilité l'établissement d'un lien de confiance entre mes collègues et moi-même dans le parcours de ce projet. Autrement dit, mes collègues ont rapidement compris que je me positionnais à leurs côtés (en partenariat) et non en observatrice/évaluatrice. Je crois que cela a également favorisé le taux de participation, l'ouverture et la transparence des oncologues dans toutes les parties de la recherche. Néanmoins, je reconnais que le fait de connaître chacun des collègues participants et le fait d'être si impliquée dans les études en oncogénomique mène à un risque de pression à la participation. Ayant réalisé ce risque lors de la conception de l'étude, j'ai structuré les courriels d'invitation à la participation à l'étude de façon à mettre l'accent sur l'anonymat complet des participants. De plus, j'ai complètement séparé les feuillets de consentement au sondage et de consentement à l'entrevue afin d'éviter de pouvoir identifier tout participant.

Je reconnais également que le fait que je sois autant impliquée dans les études d'oncogénomique mène à un risque de biais de désirabilité de la part du participant. En d'autres termes, le

participant pourrait décider de répondre d'une certaine façon à une question afin d'éviter le risque de jugement de ma part. Pour cette raison, j'ai mis de l'emphase sur le fait que le questionnaire était entièrement anonyme et complètement dissocié de la partie entrevue. De plus, dans le contexte des entrevues, j'ai pris le temps d'expliquer aux participants que l'entretien n'était pas ciblé sur la perspective personnelle du participant, mais plutôt sur sa perspective par rapport aux réponses (en agrégat) des oncologues dans le questionnaire. J'ai tenté de positionner le participant à l'extérieur du dilemme (au lieu de le positionner au sein du dilemme).

De plus, j'aimerais souligner le fait que le groupe d'oncologie pédiatrique est peu nombreux au Québec et que par conséquent, cette étude porte sur un petit nombre de participants. Cela limite les possibilités d'effectuer des analyses statistiques robustes associées à une puissance et signification statistique. Cela limite également la possibilité d'émettre des conclusions complètement généralisables. Toutefois, je ne considère pas que cela affecte la qualité et la portée du projet et du mémoire qui aborde ce sujet niché qui ne peut qu'être compris dans son entièreté par des oncologues qui connaissent le contexte des études en génomique en oncologie pédiatrique. Cela étant dit, il serait utile de proposer cette même étude avec un groupe plus étendu d'oncologues (ex. pratiquant dans d'autres provinces) ou avec des participants qui connaissent ce contexte spécifique et ayant une expérience avec la dualité de rôles mais provenant d'une autre spécialité (ex. généticiens/conseillers en génétique, autres spécialités médicales).

5.5 Implications pratiques et futures

La combinaison synergique des expertises des chercheurs et des cliniciens est une force de la médecine de précision et des études en génomique. Par contre, cela ne signifie pas pour autant que les oncologues soient prêts et/ou outillés à faire face à l'intégration de la génomique en oncologie, au niveau académique, clinique et/ou psychologique. De plus, cela ne signifie pas que les cadres normatifs et guides reconnus soient adaptés à cette nouvelle réalité qui, selon moi, n'a pas encore atteint un état de stabilité. Les travaux de ce mémoire m'amènent à présenter des pistes de suggestions pratiques et réalistes visant l'intégration harmonieuse des études en

génomique en oncologie pédiatrique. Tout d'abord, il faut énumérer les différents facteurs qui sont peu modifiables ou non-modifiables:

- Dans le contexte de la génétique, il y aura toujours le risque de découvertes fortuites, de découvertes de variants difficiles à interpréter, difficiles à expliquer et/ou difficiles à divulguer.
- Les équipes d'hémato-oncologie sont (et resteront) peu nombreuses, mettant l'oncologue dans une position de dualité de rôles au sein des études en génomique.
- La détermination de la signification et de l'implication clinique d'un variant requiert une combinaison des expertises en bioinformatique et des expertises cliniques en oncologie et en génétique.
- Puisque chaque contexte est relativement unique, il est quasi impossible de pouvoir anticiper la façon dont le chercheur (bioinformaticien/PhD génétique moléculaire) interprètera et/ou communiquera un résultat génétique à un oncologue.
- Les attentes des oncologues sont élevées par rapport aux études en génomiques. Dans un monde utopique, il y aurait une cohérence entre les attentes de l'oncologue et les mandats du chercheur, mais cela n'est pas réaliste.

À l'inverse, quels sont les facteurs modifiables que nous pouvons améliorer?

En ce qui concerne l'oncologue:

- L'oncologue doit apprendre à anticiper et à planifier. Il doit connaître le processus de l'étude, s'il comprend les concepts généraux de l'analyse génomique.
- Il faut promouvoir la formation des oncologues sur certains sujets ciblés tels que le processus d'analyse des variants génétiques (ex., accès à la liste de gènes visés, le type d'analyse effectuée et le type de résultats qui seront exclus et inclus dans les discussions au MTB).
- Il faut informer les oncologues de la possibilité d'être mis au courant de résultats génétiques dans le contexte du MTB qui ne seront pas inclus parmi les résultats à valider cliniquement et donc, qui ne se rendront pas au patient. Le fait de sensibiliser les oncologues à cette réalité pourrait éventuellement améliorer la façon dont les

oncologues présentent l'étude et le retour de résultats aux patients. Cela pourrait également permettre à l'oncologue ayant de la difficulté à gérer une dualité de rôles à demander de l'aide lors du consentement ou de la discussion des résultats au MTB.

- Sachant que l'oncologue n'est pas un généticien, il faut l'outiller pour les discussions de consentement avec les patients. Il serait utile d'offrir des séances pratiques/de simulations pour préparer l'oncologue à bien décrire l'étude au patient. De plus, l'oncologue pourrait bénéficier d'avoir accès à de courts scénarios précis et faciles à comprendre servant d'exemples pour décrire certains types de résultats possibles.
- De façon réaliste, il faut sensibiliser l'oncologue à l'importance de la préparation au test, car cela devient un élément essentiel à l'amélioration du confort de l'oncologue à recevoir et à gérer les résultats de son patient. Le fait d'informer les patients de la possibilité de découvertes fortuites et de la politique de retour des résultats n'est pas toujours suffisante. Cette étude a démontré que les oncologues recherchent le partage de responsabilités avec les patients/parents. Cela souligne l'importance d'avoir une discussion ouverte et transparente avec les patients/parents sur leur compréhension, leurs perspectives et leurs attentes par rapport à la divulgation de résultats y compris les découvertes fortuites et les résultats conflictuels/incertains.
- Tout dépendant du contexte, il peut être utile que l'oncologue pose des questions ciblées au patient/parents en vue d'aider à l'interprétation de l'implication clinique d'un résultat. Par exemple, la prise d'une histoire familiale de cancers, la présence de consanguinité, de projets futurs des parents à avoir un autre enfant, etc. Cela peut également servir à alimenter une discussion sur les perspectives des patients/parents sur les types de résultats à divulguer.
- Il faut prendre le temps de bien expliquer les politiques de retour de résultat au patient lors du processus de consentement et même, d'établir un deuxième temps de discussion pour réviser la compréhension de la politique de retour de résultats avec le patient. De façon réaliste, il y a habituellement un délai d'au moins 4 semaines (et souvent plus) entre le consentement à l'analyse génétique et la production du résultat. Cela offre la possibilité

d'une deuxième discussion sur la politique du retour de résultat ou sur le choix du type de résultat dont le patient/parent veut être informé.

Au niveau organisationnel:

- Les discussions de consentement devraient être documentées. Si l'étude génomique offre la possibilité de choix au patient/parent sur le fait d'être informé ou non de certains types de résultats, la documentation du consentement devrait être transmise à l'équipe de recherche et intégrée dans le processus bioinformatique dans les mesures du possible.
- Il est évident que l'expérience et l'expertise des généticiens et des conseillers en génétique est une ressource inestimable. Tout en reconnaissant les limitations au niveau des ressources en génétiques (équipes peu nombreuses pour la demande grandissante de consultations), il faut promouvoir la communication avec les services de génétique et impliquer les généticiens et conseillers en génétique plus tôt dans le processus de l'étude. Une implication plus précoce pourrait améliorer l'interprétation des résultats ainsi que les échanges de perspectives sur l'implication clinique des résultats et sur les normes de divulgation (mieux connues et maîtrisées par les généticiens/conseillers). Cela pourrait également aider à la planification de l'approche de divulgation, et possiblement à la coordination, en temps réel, des demandes de consultations en génétique avec un certain triage pour les patients en oncologie. Il est à noter que le fait d'intégrer la génétique une fois la découverte fortuite divulguée de façon non-coordonnée a tendance à créer plus d'incompréhension et d'appréhension de la part des patients et des équipes médicales.
- Le financement des études en génomique devrait comprendre un financement pour un (ou plusieurs) conseillers en génétique de recherche.
- Finalement, sachant que la génétique est un domaine si vaste et que chaque patient est unique et évolue dans un contexte unique, la recherche d'un plan d'action précis et préétabli pour chaque éventualité est impossible. Pour cette raison, la recherche d'une cohérence et d'une constance dans les démarches communicationnelles, analytiques et décisionnelles au cours des études en génomique devrait être favorisée, similaire aux principes de la casuistique.

Au niveau des cadres normatifs:

- Il faut sensibiliser les organisations/comités directeurs à l'existence et de l'étendue de la dualité de rôles des oncologues dans le contexte de la génomique. Ceci ne s'applique pas qu'aux oncologues, mais également aux médecins dans d'autres spécialités offrant des analyses génomiques en recherche aux patients.
- Il faut intégrer le sujet de la dualité de rôles dans les plans de travail visant le développement et/ou les mises à jour des cadres normatifs et éthiques de la recherche en génomique.
- Les FICs devraient porter attention à la formulation des politiques de divulgation de résultats en évitant les propos qui font abstraction de la dualité de rôles et qui assument la concordance entre ce qui sera divulgué à l'oncologue traitant et ce qui sera divulgué au patient.
- En résumé, la dualité de rôles et la gestion de l'information génétique (particulièrement pour le médecin non-généticien) est incontournable en pratique et doit être mise au premier plan dans les documents émis par les organismes reconnus. En 2023, le fait de contourner ce sujet ne rend pas service aux initiatives de recherche en oncogénomique.

Chapitre 6 - Conclusion

À travers ce mémoire, j'espère avoir démontré que la dualité de rôles de l'oncologue est un statut incontournable en pratique courante et est globalement nécessaire dans le contexte des études génomiques. Contrairement à notre compréhension plus classique que la dualité de rôles est, en soi, associée à des enjeux éthiques, la dualité de rôles mène à un déséquilibre entre les privilèges d'accès à l'information génétique et les privilèges (associés à des responsabilités et devoirs) de l'oncologue envers le patient pédiatrique au sein d'une relation thérapeutique qui évolue dans le temps et qui inclue les parents et famille proche. C'est ce déséquilibre qui mène à des enjeux éthiques et médico-légaux pour les oncologues.

La réalité de la dualité de rôles de l'oncologue dans la sphère du partage d'information génomique (en amont du patient), est un sujet qui, jusqu'à présent, demeure dans la catégorie des "non-dits" (du moins, pas de façon explicite dans les documents de principes). C'est un sujet qui n'a pu être révélé qu'avec l'expérience pratique. J'espère également avoir démontré que les enjeux éthiques ne sont pas directement reliés à une différence de lois et règlements qui encadrent les activités du clinicien et du chercheur, mais plutôt relié au débalancement de l'information qui sera connue de l'oncologue et qui sera transmise au patient/parent. Cette importante nuance mérite d'être bien comprise par les comités qui développeront/adapteront les prochains guides de pratiques/recommandations, ainsi que par les comités qui développeront les politiques de divulgation, les protocoles de recherche et les FICs. En tant qu'hématologue pédiatre et clinicienne-investigatrice dans le domaine de l'oncogénomique, j'espère pouvoir contribuer de façon pratique à la capacité des oncologues à intégrer la génomique de façon avertie, structurée et responsable de manière à diminuer, autant que possible, la détresse morale provenant de la dualité de rôles.

Références Bibliographiques

1. Ellison LF, Xie L, Sung L. Trends in Paediatric Cancer Survival in Canada, 1992 to 2017. *Health Reports*. 2021;32(2):3-16.
2. Centre for Surveillance and Applied Research, Public Health Agency of Canada. Cancer in Young People in Canada Data Tool. Public Health Infobase. Ottawa (ON): Public Health Agency of Canada. 2020.
3. Byrjalsen A, Stoltze UK, Castor A, Wahlberg A. Germline Whole Genome Sequencing in Pediatric Oncology in Denmark—Practitioner Perspectives. *Molecular Genetics & Genomic Medicine*. 2020;8(8):e1276.
4. de Vries MC, Houtlosser M, Wit JM, Engberts DP, Bresters D, Kaspers GJ, et al. Ethical issues at the interface of clinical care and research practice in pediatric oncology: a narrative review of parents' and physicians' experiences. *BMC medical ethics*. 2011;12(1):1-11.
5. Dekking SA, van der Graaf R, Kars MC, Beishuizen A, de Vries MC, van Delden JJ. Balancing research interests and patient interests: a qualitative study into the intertwinement of care and research in paediatric oncology. *Pediatric Blood & Cancer*. 2015;62(5):816-22.
6. Villani A, Davidson S, Kanwar N, Lo WW, Li Y, Cohen-Gogo S, et al. The clinical utility of integrative genomics in childhood cancer extends beyond targetable mutations. *Nature Cancer*. 2022:1-19.
7. Langenberg KP, Meister MT, Bakhuizen JJ, Boer JM, van Eijkelenburg NK, Hulleman E, et al. Implementation of paediatric precision oncology into clinical practice: The Individualized Therapies for Children with cancer program 'iTHER'. *European Journal of Cancer*. 2022;175:311-25.
8. Gröbner SN, Worst BC, Weischenfeldt J, Buchhalter I, Kleinheinz K, Rudneva VA, et al. The landscape of genomic alterations across childhood cancers. *Nature*. 2018;555(7696):321-7.
9. Newman S, Nakitandwe J, Kesserwan CA, Azzato EM, Wheeler DA, Rusch M, et al. Genomes for Kids: The Scope of Pathogenic Mutations in Pediatric Cancer Revealed by

Comprehensive DNA and RNA Sequencing Comprehensive Clinical Sequencing in Pediatric Cancer. *Cancer discovery*. 2021;11(12):3008-27.

10. Zhang J, Walsh MF, Wu G, Edmonson MN, Gruber TA, Easton J, et al. Germline mutations in predisposition genes in pediatric cancer. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(24):2336-46.
11. Bakhuizen JJ, Hopman SM, Bosscha MI, Dommering CJ, van den Heuvel-Eibrink MM, Hol JA, et al. Assessment of Cancer Predisposition Syndromes in a National Cohort of Children With a Neoplasm. *JAMA Network Open*. 2023;6(2):e2254157-e.
12. Dekking SA, van der Graaf R, Schouten-van Meeteren AY, Kars MC, van Delden JJ. A qualitative study into dependent relationships and voluntary informed consent for research in pediatric oncology. *Pediatric Drugs*. 2016;18:145-56.
13. Yanos PT, Ziedonis DM. The patient-oriented clinician-researcher: Advantages and challenges of being a double agent. *Psychiatric services*. 2006;57(2):249-53.
14. Hay-Smith EJC, Brown M, Anderson L, Treharne GJ. Once a clinician, always a clinician: a systematic review to develop a typology of clinician-researcher dual-role experiences in health research with patient-participants. *BMC medical research methodology*. 2016;16:1-17.
15. Institute NHGR. Genomics and Medicine [Available from: <https://www.genome.gov/health/Genomics-and-Medicine>.
16. Korngiebel DM, Zech JM, Chappelle A, Burke W, Carline JD, Gallagher TH, et al. Practice implications of expanded genetic testing in oncology. *Cancer Investigation*. 2019;37(1):39-45.
17. Shin SH, Bode AM, Dong Z. Precision medicine: the foundation of future cancer therapeutics. *NPJ Precision Oncology*. 2017;1(1):12.
18. Ripperger T, Evans DG, Malkin D, Kratz CP. Choose and stay on one out of two paths: distinction between clinical versus research genetic testing to identify cancer predisposition syndromes among patients with cancer. *Familial Cancer*. 2021:1-3.
19. Cohen-Gogo S, Denburg AE, Villani A, Thacker N, Egan G, Simao Rafael M, et al. Precision oncology for children: A primer for paediatricians. *Paediatrics & Child Health*. 2023:pxac123.
20. Khater F, Vairy S, Langlois S, Dumoucel S, Sontag T, St-Onge P, et al. Molecular profiling of hard-to-treat childhood and adolescent cancers. *JAMA Network Open*. 2019;2(4):e192906-e.

21. Byrjalsen A, Hansen TV, Stoltze UK, Mehrjouy MM, Barnkob NM, Hjalgrim LL, et al. Nationwide germline whole genome sequencing of 198 consecutive pediatric cancer patients reveals a high incidence of cancer prone syndromes. *PLoS Genetics*. 2020;16(12):e1009231.
22. Wong M, Mayoh C, Lau L, Khuong-Quang D-A, Pinese M, Kumar A, et al. Whole genome, transcriptome and methylome profiling enhances actionable target discovery in high-risk pediatric cancer. *Nature Medicine*. 2020;26(11):1742-53.
23. Sénécal K, Lévesque E, Fernandez C, Tassé A-M, Zawati MnH, Knoppers B, et al. Énoncé de principes du RMGA sur la communication des résultats de recherche et des découvertes fortuites (RMGA Statement of Principles on the Return of Research Results and Incidental Findings). 2013.
24. Sénécal K, Rahimzadeh V, Knoppers BM, Fernandez CV, Avard D, Sinnett D. Statement of principles on the return of research results and incidental findings in paediatric research: a multi-site consultative process. *Genome*. 2015;58(12):541-8.
25. Knoppers BM, Avard D, Sénécal K. Return of whole-genome sequencing results in paediatric research: a statement of the P3G international paediatrics platform. *European Journal of Human Genetics*. 2014;22(1):3-5.
26. Li MM, Chao E, Esplin ED, Miller DT, Nathanson KL, Plon SE, et al. Points to consider for reporting of germline variation in patients undergoing tumor testing: a statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genetics in Medicine*. 2020;22(7):1142-8.
27. Winkler EC, Knoppers BM, editors. *Ethical challenges of precision cancer medicine*. *Seminars in cancer biology*; 2022: Elsevier.
28. Vears D. Should we respect parents' views about which results to return from genomic sequencing? *Human Genetics*. 2021:1-10.
29. Vears DF, Sénécal K, Borry P. Genetic health professionals' experiences returning results from diagnostic genomic sequencing to patients. *Journal of Genetic Counseling*. 2020;29(5):807-15.

30. Anderson J, Meyn M, Shuman C, Shaul RZ, Mantella L, Szego M, et al. Parents perspectives on whole genome sequencing for their children: qualified enthusiasm? *Journal of Medical Ethics*. 2017;43(8):535-9.
31. Szego M, Meyn M, Shuman C, Shaul RZ, Anderson J, Bowdin S, et al. Views from the clinic: healthcare provider perspectives on whole genome sequencing in paediatrics. *European Journal of Medical Genetics*. 2019;62(5):350-6.
32. Hsu RL, Gutierrez AM, Schellhammer SK, Robinson JO, Scollon S, Street Jr RL, et al. Pediatric Oncologists' Experiences Returning and Incorporating Genomic Sequencing Results into Cancer Care. *Journal of Personalized Medicine*. 2021;11(6):570.
33. Johnson LM, Valdez JM, Quinn EA, Sykes AD, McGee RB, Nuccio R, et al. Integrating next-generation sequencing into pediatric oncology practice: An assessment of physician confidence and understanding of clinical genomics. *Cancer*. 2017;123(12):2352-9.
34. McCullough LB, Slashinski MJ, McGuire AL, Street Jr RL, Eng CM, Gibbs RA, et al. Is whole-exome sequencing an ethically disruptive technology? Perspectives of pediatric oncologists and parents of pediatric patients with solid tumors. *Pediatric Blood & Cancer*. 2016;63(3):511-5.
35. Best MC, Butow P, Savard J, Jacobs C, Bartley N, Davies G, et al. Preferences for return of germline genome sequencing results for cancer patients and their genetic relatives in a research setting. *European Journal of Human Genetics*. 2022;30(8):930-7.
36. Fiore RN, Goodman KW. Precision medicine ethics: selected issues and developments in next-generation sequencing, clinical oncology, and ethics. *Current Opinion in Oncology*. 2016;28(1):83-7.
37. Eichinger J, Elger BS, Koné I, Filges I, Shaw D, Zimmermann B, et al. The full spectrum of ethical issues in pediatric genome-wide sequencing: a systematic qualitative review. *BMC Pediatrics*. 2021;21(1):1-45.
38. Rotz SJ, Kodish E. Ethical conundrums in pediatric genomics. *Hematology 2014, the American Society of Hematology Education Program Book*. 2018;2018(1):301-6.
39. Canadian Institutes of Health Research NSaERCoC, and Social Sciences and Humanities Research Council of Canada. *TriCouncil Policy Statement: Ethical Conduct for Research Involving*

Humans December 2022. Available from: https://ethics.gc.ca/eng/policy-politique_tcps2-eptc2_2022.html.

40. Boycott K, Hartley T, Adam S, Bernier F, Chong K, Fernandez BA, et al. The clinical application of genome-wide sequencing for monogenic diseases in Canada: Position statement of the Canadian College of Medical Geneticists. *Journal of Medical Genetics*. 2015;52(7):431-7.
41. Aideen M Moore JRCPS, Bioethics Committee. Genetic testing and screening in children. Position Statement. Canadian Pediatric Society; 2022.
42. de Wert G, Dondorp W, Clarke A, Dequeker EM, Cordier C, Deans Z, et al. Opportunistic genomic screening. Recommendations of the European society of human genetics. *European Journal of Human Genetics*. 2021;29(3):365-77.
43. Green RC, Berg JS, Grody WW, Kalia SS, Korf BR, Martin CL, et al. ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing. *Genetics in Medicine*. 2013;15(7):565-74.
44. Miller DT, Lee K, Abul-Husn NS, Amendola LM, Brothers K, Chung WK, et al. ACMG SF v3.1 list for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing: A policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Elsevier; 2022. p. 1407-14.
45. Luchini C, Lawlor RT, Milella M, Scarpa A. Molecular tumor boards in clinical practice. *Trends in Cancer*. 2020;6(9):738-44.
46. PROFYLE: Precision Oncology for Young People [Available from: <https://www.profyle.ca/home>.
47. Venkatramani R, Piao J, Krailo MD, Rodriguez-Galindo C, Pashankar FD. Carcinomas in the children and young adults: A report from Children's Oncology Group APEC14B1 study. American Society of Clinical Oncology. 2019.
48. Beauchamp TL, Childress JF. Principles of biomedical ethics: Oxford University Press, USA. 2001.
49. Bester JC. The best interest standard and children: Clarifying a concept and responding to its critics. *Journal of Medical Ethics*. 2019;45(2):117-24.

50. Taylor KM, Feldstein ML, Skeel RT, Pandya KJ, Ng P, Carbone PP. Fundamental dilemmas of the randomized clinical trial process: Results of a survey of the 1,737 Eastern Cooperative Oncology Group investigators. *Journal of Clinical Oncology*. 1994;12(9):1796-805.
51. Joffe S, Weeks JC. Views of American oncologists about the purposes of clinical trials. *Journal of the National Cancer Institute*. 2002;94(24):1847-53.
52. Bailes J. Managed care and oncology: the quality debate. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2000;18(4):705-7.
53. Appelbaum PS, Lidz CW, Klitzman R. Voluntariness of consent to research: a conceptual model. *Hastings Center Report*. 2009;39(1):30-9.
54. Code de déontologie des médecins, chapitre M-9, r. 17.
55. Canadian Medical Protective Association: Glossary [Available from: <https://www.cmpa-acpm.ca/en/site-resources/glossary-of-terms>].
56. Rogers W. Moral responsibility in medicine: where are the boundaries? *The Lancet*. 2020;396(10248):373-4.
57. Canadian Medical Protective Association: Genetic testing — New options, new obligations. [Available from: <https://www.cmpa-acpm.ca/en/advice-publications/browse-articles/2013/genetic-testing-what-are-physicians-options-and-obligations>].
58. Collège des Médecins du Québec - ALDO-Québec 2009
59. Zawati M H, Parry D, Knoppers BM. The best interests of the child and the return of results in genetic research: international comparative perspectives. *BMC Medical Ethics*. 2014;15(1):1-13.
60. Neubauer BE, Witkop CT, Varpio L. How phenomenology can help us learn from the experiences of others. *Perspectives on Medical Education*. 2019;8(2):90-7.
61. Harrits GS, Moller M. Qualitative vignette experiments: A mixed methods design. *Journal of Mixed Methods Research*. 2021;15(4):526-45.
62. Alwin DF, Krosnick JA. The reliability of survey attitude measurement: The influence of question and respondent attributes. *Sociological Methods & Research*. 1991;20(1):139-81.
63. Boone HN, Boone DA. Analyzing likert data. *Journal of Extension*. 2012;50(2):1-5.

64. Gale NK, Heath G, Cameron E, Rashid S, Redwood S. Using the framework method for the analysis of qualitative data in multi-disciplinary health research. *BMC Medical Research Methodology*. 2013;13(1):1-8.
65. Caillaud S, Flick U. Triangulation méthodologique. Ou comment penser son plan de recherche. *Les représentations sociales Théories, méthodes et applications*. 2016:227-40.
66. Forrest SJ, Georger B, Janeway KA. Precision medicine in pediatric oncology. *Current Opinion in Pediatrics*. 2018;30(1):17.
67. Parsons DW, Roy A, Yang Y, Wang T, Scollon S, Bergstrom K, et al. Diagnostic yield of clinical tumor and germline whole-exome sequencing for children with solid tumors. *JAMA Oncology*. 2016;2(5):616-24.
68. Schicktanz S. Genetic risk and responsibility: Reflections on a complex relationship. *Journal of Risk Research*. 2018;21(2):236-58.
69. CCQ-1991-Code Civil du Québec.
70. S-4.2- Loi sur les services de santé et services sociaux.
71. Knoppers BM, Thorogood A, Zawati MnH. Relearning the 3 R's? Reinterpretation, recontact, and return of genetic variants. *Genetics in Medicine*. 2019;21(10):2401-2.

Annexes

Annexe 1: Initiatives de génomique en oncologie pédiatrique actives au Québec et au Canada (liste non-exhaustive)

Nom du programme	Localisation	Population éligible au programme	Analyses génomiques (analyses de l'ADN germinale)
PROFYLE (<i>Precision Oncology for Young People</i>)	Programme national; Canada	Patients âgés de 0-29 ans atteints de cancers à haut risque ¹	WGS et panel de 178 gènes
Signature	Programme provincial; Québec	Tous les enfants (<18 ans) atteints de cancer	WES et panel de 424 gènes
KiCS (<i>SickKids Cancer Sequencing Study</i>)	The Hospital for Sick Children; Toronto, Ontario	Enfants et jeunes adultes (pas d'âge limite stricte) atteints de cancers à haut risque ¹	WGS et panel de 880 gènes
Peds POG (<i>Personalised OncoGenomics in Pediatrics</i>)	BC Children's Hospital, BC Cancer Centre; Vancouver, Colombie-Britannique	Enfants, adolescents et jeunes adultes (pas d'âge limite stricte) atteints de cancers à haut risque ¹	WGS et panel de 98 gènes
Genome for Kids	St. Jude Children's Research Hospital; Memphis, États-Unis	Patients âgés de 0-21 ans atteints d'un cancer	WGS, panel de 156 gènes
TARGET/PRISM (<i>Precision Medicine for Children with Cancer</i>)	Kids Cancer Centre, Sydney Children's Hospitals Network; Sydney, Australie	Patients âgés de 0-21 ans atteints de cancers à haut risque ¹	WGS et panel de 192 gènes
STAGING study	Programme national, Danemark	Tous les enfants (<18 ans) atteints de cancer	WGS et panel de 312 gènes
¹ cancers à haut risque: cancers qui sont difficiles à traiter, en rechute ou cancers rares BC, British-Columbia; WES, whole exome sequencing; WGS, whole genome sequencing			

Annexe 2: Courriel d'invitation et formulaire électronique d'information et de consentement - Partie sondage

(document approuvé par le CÉR du CHU Sainte-Justine le 29 août 2022)

Les projets de séquençage génétique en oncologie pédiatrique: les enjeux éthiques reliés au double rôle de l'hémato-oncologue (partie sondage)

Cher(e) Docteur(e),

Nous aimerions vous inviter à participer à une étude intitulée « **Les projets de séquençage génétique en oncologie pédiatrique: les enjeux éthiques reliés au double rôle de l'hémato-oncologue** ». Cette étude, approuvée par le comité d'éthique de la recherche du CHU Sainte-Justine, est menée par Dr. Catherine Goudie et Dr. Anne-Marie Laberge.

Vous êtes invité à participer à cette étude parce que vous êtes hémato-oncologue pédiatre et que vous êtes impliqué, à différents niveaux, aux études de séquençage génétique pour vos patients.

De plus en plus, les hémato-oncologues pédiatres doivent jongler avec les rôles de clinicien et de chercheur. En effet, les études cliniques font partie de la prise en charge des jeunes patients atteints de cancer. Le concept du « double rôle » est bien reconnu en oncologie et fait référence à une implication du clinicien dans les soins du patient en plus d'une implication plus ou moins grande dans les activités de recrutement, de consentement, de collecte de données et/ou de prélèvements dans le cadre de la recherche.

L'étude implique la participation anonyme à un sondage électronique plus ou moins la participation ultérieure à une entrevue semi-dirigée. Vous pouvez décider de participer uniquement au sondage ou vous pouvez décider de participer au sondage et à l'entrevue. Ce courriel d'information et de consentement vise spécifiquement la partie sondage.

Cette étude vise à comprendre les facteurs qui peuvent influencer le niveau de confort d'ordre moral et professionnel des hémato-oncologues pédiatres dans leur double rôle de soignant et de chercheur dans le cadre des études de séquençage génétique. Plus précisément, ce sondage vise à identifier les éléments qui facilitent/compliquent le partage d'information génétique sur les patients en oncologie pédiatrique.

Le sondage, complètement anonymisé, contient des questions à choix multiples ainsi qu'une vignette fictive qui se décline en plusieurs formes selon le type de résultat génétique qui est identifié chez un patient. Chacune des sous-vignettes est accompagnée d'échelles de Likert qui évaluent votre niveau d'accord avec des énoncés. Le sondage prend environ 15-20 minutes à compléter.

Votre participation à ce projet de recherche est volontaire. Vous êtes donc libre de refuser d'y participer ou de vous retirer à n'importe quel moment. Aucun identifiant personnel ne sera recueilli. Bien que tous les efforts soient faits pour éviter que vous puissiez être identifié sur la base de vos réponses, ce risque ne peut être complètement éliminé. Par conséquent, vous aurez toujours le choix de ne pas répondre à une/plusieurs questions selon votre préférence. Il n'y a pas de compensation monétaire ou bénéfiques académiques directement relié à votre participation.

Les données de recherche pourront être publiées et faire l'objet de discussions scientifiques, mais il ne sera pas possible de vous identifier.

Si vous avez des questions concernant le projet de recherche, vous pouvez communiquer avec l'investigatrice: Dr Catherine Goudie (catherine.goudie.med@ssss.gouv.qc.ca)

Si vous avez des préoccupations au sujet de vos droits en tant que participant à la recherche et/ou de votre expérience dans le cadre de cette étude, veuillez communiquer avec le Commissaire local aux plaintes et à la qualité des services du CHU Sainte-Justine : 514-345-4749.

J'aimerais participer au sondage électronique. Si vous cliquer sur l'hyperlien, vous indiquez que vous consentez à participer au sondage. (*hyperlien menant au sondage électronique*)

Annexe 3: Courriel d'invitation et formulaire électronique d'information et de consentement - Partie entrevue

(document approuvé par le CÉR du CHU Sainte-Justine le 29 août 2022)

Les projets de séquençage génétique en oncologie pédiatrique: les enjeux éthiques reliés au double rôle de l'hémato-oncologue (partie entrevue semi-dirigée)

Cher(e) Docteur(e)

Suite à votre participation à la première partie de l'étude, soit le sondage électronique, nous vous invitons à participer à une entrevue semi-dirigée qui vise à mieux comprendre les enjeux éthiques et cliniques qui peuvent influencer le niveau de confort d'ordre moral et professionnel des hémato-oncologues pédiatres dans leur double rôle de soignant et de chercheur dans le cadre des études de séquençage génétique.

Cette étude, approuvée par le comité d'éthique de la recherche du CHU Sainte-Justine, est menée par Dr. Catherine Goudie et Dr. Anne-Marie Laberge.

L'entrevue individuelle sera d'une durée maximale de 60 minutes et peut se faire en visioconférence (Zoom) ou en personne, selon votre préférence. Les thèmes discutés pendant l'entrevue porteront sur certains des résultats préliminaires de group provenant du sondage. Plus précisément, certaines vignettes ayant soulevé des messages partagés de confort/d'inconfort moral ou professionnel seront choisies pour structurer la discussion de l'entrevue.

De façon importante, nous ne cherchons pas à connaître votre opinion personnelle ou à évaluer vos connaissances sur les enjeux reliés au partage d'information génétique dans le cadre de la recherche. Nous cherchons plutôt à créer un climat de discussion entre le participant et l'interviewer par rapport aux résultats et messages retenus dans la première partie de l'étude (sondage).

Avec votre consentement, l'entrevue sera enregistrée de façon sécurisée sur Zoom ou sur une enregistreuse (si l'entrevue se déroule en personne). L'enregistrement sera détruit dès que la transcription aura été réalisée. Si vous ne consentez pas à un enregistrement, la chercheuse principale prendra des notes sur papier. L'entrevue que vous accordez ainsi que les informations qu'elle contient seront utilisées aux seules fins définies par le projet. Toutes les informations des entrevues seront traitées de façon à protéger la confidentialité des sources. De ce fait, aucun nom ne sera cité et le matériel sera codé. De plus, aucune citation qui pourrait vous identifier ne sera utilisée.

Votre participation à l'entrevue est volontaire. Vous êtes donc libre de refuser d'y participer ou de mettre fin à l'entrevue à n'importe quel moment. Bien que tous les efforts soient faits pour éviter que vous puissiez être identifié sur la base de vos réponses, ce risque ne peut être complètement éliminé. Par conséquent, vous aurez toujours le choix de ne pas répondre à une/plusieurs questions selon votre préférence. Il n'y a pas de compensation monétaire ou bénéfiques académiques directement relié à votre participation.

Si vous avez des questions concernant le projet de recherche, vous pouvez communiquer avec l'investigatrice: Dr Catherine Goudie catherine.goudie.med@ssss.gouv.qc.ca

Si vous avez des préoccupations au sujet de vos droits en tant que participant à la recherche et/ou de votre expérience dans le cadre de cette étude, veuillez communiquer avec le Commissaire local aux plaintes et à la qualité des services du CHU Sainte-Justine : 514-345-4749.

J'aimerais participer à l'entrevue. Si vous cochez cette case, vous indiquez que vous consentez à l'étude (partie entrevue) et que vous acceptez d'inscrire ci-après votre adresse courriel pour que la chercheuse principale vous contacte pour coordonner l'entrevue:

Adresse courriel (contact du participant) _____

Annexe 4: Questionnaire

(document approuvé par le CÉR du CHU Sainte-Justine le 29 août 2022)

Les projets de séquençage génétique en oncologie pédiatrique: les enjeux éthiques reliés au double rôle de l'hémato-oncologue (contenu du questionnaire)

Note : L'objectif du sondage n'est pas d'évaluer vos connaissances médicales ou scientifiques reliés au sujet. Il n'y a pas de bonnes ou de mauvaises réponses. Il n'y a aucune façon de connaître l'identité du participant (ce sondage est complètement anonyme).

Partie 1. Profil de pratique et implication dans les études de séquençage génétique en oncologie

1. Cochez tous les champs de pratique clinique qui vous représente :

- Hématologie bénigne
- Hématologie maligne (leucémie, lymphome)
- Oncologie : tumeurs solides
- Oncologie : tumeurs cérébrales
- Laboratoire clinique (morphologie, médecine transfusionnelle, cytogénétique, etc)
- Autre (champ de texte libre)
- Préfère ne pas répondre

2. Participez-vous à des activités de recherche impliquant la génomique? (Cochez une case)

- Oui, comme chercheur(e) principal(e)
- Oui, comme co-investigateur(trice) ou collaborateur(trice)
- Non
- Préfère ne pas répondre

3. Dans les 3 dernières années (ou depuis votre début plus récent de pratique), quelle proportion de vos patients a participé à une étude de séquençage génétique en hématologie? (Cochez une case)

- Aucun de mes patients
- < 25% de mes patients
- 25-49% de mes patients
- 50-75% de mes patients
- > 75% de mes patients
- Je ne peux pas évaluer

4. À quelle fréquence assistez-vous aux réunions d'oncogénétique de recherche? (Cochez une case)

- Je n'ai jamais assisté à une réunion
- J'assiste rarement (< 30% des réunions)
- J'assiste régulièrement (30-70% des réunions)
- J'assiste à toutes les réunions (sauf rares absences)
- Préfère ne pas répondre

5. Nommez les raisons qui contribuent à votre présence aux réunions d'oncogénétique de recherche? (Cochez tout ce qui s'applique)

- Je veux connaître les résultats de recherche de mon patient
- Je veux participer à la discussion des résultats de recherche de mon patient
- Je veux participer à la discussion des résultats de recherche (peu importe si cela s'applique à mon patient ou non)
- J'ai un intérêt scientifique, académique et/ou clinique pour ces réunions
- J'assiste si je suis disponible, mais je n'ai pas de raison particulière
- Préfère ne pas répondre

Partie 2. Vignettes et échelles de Likert

Vignette maître :

Une fillette de 3 ans est atteinte d'un neuroblastome à haut risque. Suite à la chimiothérapie, la tumeur a été réséquée. Les prochaines étapes du traitement incluent la chimiothérapie à haute dose accompagnée de la greffe autologue, suivie de la radiothérapie et de l'immunothérapie. La fillette a un frère de 5 ans en bonne santé.

Les parents ont accepté que leur fille participe à l'étude de séquençage génétique offert dans votre hôpital.

Selon le formulaire de consentement, les parents seront informés des résultats suivants :

- Résultats qui pourraient modifier la prise en charge de la maladie (traitement, essais cliniques, etc)
- Résultats qui ont un impact potentiel sur la santé pour lequel il y a des mesures préventives ou des traitements à initier pendant l'enfance ou l'adolescence

- Résultats liés à une prédisposition à développer des cancers soit durant l'enfance ou à l'âge adulte et pour lequel il y a des mesures préventives ou des traitements à initier pendant l'enfance ou l'adolescence

Vous êtes le/la médecin traitant(e) et vous participez à la réunion d'oncogénétique de recherche ce matin. Le bioinformaticien présente les résultats de recherche de votre patiente.

Pour chacun des 6 résultats présentés, veuillez inscrire votre niveau d'accord avec les énoncés qui suivent.

Résultat 1. Le bioinformaticien vous informe qu'il y a un variant pathogénique dans un gène relié au cancer chez l'enfant et qui peut expliquer le neuroblastome (ex. gène ALK)

	Complètement en désaccord	Partiellement en désaccord	Partiellement d'accord	Complètement d'accord	Préfère ne pas répondre
1. Je considère qu'il est approprié que les cliniciens discutent de ce résultat en réunion d'oncogénétique					
2. Je me sens outillé pour comprendre la nature et les implications cliniques de ce résultat pour ma patiente					
3. Je me sens outillé pour faire la part des choses entre les implications cliniques et la signification de recherche de ce résultat					
4. Je me sens outillé pour comprendre les implications psychosociales, culturelles, familiales, éthiques reliées à ce résultat					
5. Je suis à l'aise de juger de la pertinence de communiquer ou non ce résultat aux parents de ma patiente					
6. Je considère que ce résultat doit être communiqué aux parents de ma patiente					

Si en accord avec l'énoncé 6	Complètement en désaccord	Partiellement en désaccord	Partiellement d'accord	Complètement d'accord	Préfère ne pas répondre
7. Je suis à l'aise, en tant que médecin traitant, de					

communiquer ce résultat aux parents de ma patiente					
8. Je suis à l'aise, en tant que médecin traitant, d'expliquer les implications de ce résultat pour la santé et la prise en charge de ma patiente et de sa famille					

Si en désaccord avec l'énoncé 6	Complètement en désaccord	Partiellement en désaccord	Partiellement d'accord	Complètement d'accord	Préfère ne pas répondre
9. Je suis à l'aise, en tant que médecin traitant, de ne pas communiquer ce résultat aux parents de ma patiente					

Résultat 2. Le bioinformaticien vous informe qu'il y a un variant pathogénique dans un gène relié au cancer chez l'enfant, mais qui n'explique pas le neuroblastome (ex. gène *WT1*)

	Complètement en désaccord	Partiellement en désaccord	Partiellement d'accord	Complètement d'accord	Préfère ne pas répondre
1. Je considère qu'il est approprié que les cliniciens discutent de ce résultat en réunion d'oncogénétique					
2. Je me sens outillé pour comprendre la nature et les implications cliniques de ce résultat pour ma patiente					
3. Je me sens outillé pour faire la part des choses entre les implications cliniques et la signification de recherche de ce résultat					
4. Je me sens outillé pour comprendre les implications psychosociales, culturelles, familiales, éthiques reliées à ce résultat					
5. Je suis à l'aise de juger de la pertinence de communiquer ou non ce résultat aux parents de ma patiente					
6. Je considère que ce résultat doit être communiqué aux parents de ma patiente					

Si en accord avec l'énoncé 6	Complètement en désaccord	Partiellement en désaccord	Partiellement d'accord	Complètement d'accord	Préfère ne pas répondre
------------------------------	---------------------------	----------------------------	------------------------	-----------------------	-------------------------

7. Je suis à l'aise, en tant que médecin traitant, de communiquer ce résultat aux parents de ma patiente					
8. Je suis à l'aise, en tant que médecin traitant, d'expliquer les implications de ce résultat pour la santé et la prise en charge de ma patiente et de sa famille					

Si en désaccord avec l'énoncé 6	Complètement en désaccord	Partiellement en désaccord	Partiellement d'accord	Complètement d'accord	Préfère ne pas répondre
9. Je suis à l'aise, en tant que médecin traitant, de ne pas communiquer ce résultat aux parents de ma patiente					

Résultat 3. Le bioinformaticien vous informe qu'il y a un variant pathogénique hétérozygote dans le gène *BRCA2*, un gène relié au cancer chez l'adulte. Celui-ci n'est pas associé au neuroblastome. Si l'un des parents porte ce variant génétique, son risque de cancer est augmenté et des interventions pourraient être initiées pour le parent.

	Complètement en désaccord	Partiellement en désaccord	Partiellement d'accord	Complètement d'accord	Préfère ne pas répondre
1. Je considère qu'il est approprié que les cliniciens discutent de ce résultat en réunion d'oncogénétique					
2. Je me sens outillé pour comprendre la nature et les implications cliniques de ce résultat pour ma patiente					
3. Je me sens outillé pour faire la part des choses entre les implications cliniques et la signification de recherche de ce résultat					
4. Je me sens outillé pour comprendre les implications psychosociales, culturelles, familiales, éthiques reliées à ce résultat					
5. Je suis à l'aise de juger de la pertinence de communiquer ou non ce résultat aux parents de ma patiente					
6. Je considère que ce résultat doit être communiqué aux parents de ma patiente					

Si en accord avec l'énoncé 6	Complètement en désaccord	Partiellement en désaccord	Partiellement d'accord	Complètement d'accord	Préfère ne pas répondre
7. Je suis à l'aise, en tant que médecin traitant, de communiquer ce résultat aux parents de ma patiente					
8. Je suis à l'aise, en tant que médecin traitant, d'expliquer les implications de ce résultat pour la santé et la prise en charge de ma patiente et de sa famille					

Si en désaccord avec l'énoncé 6	Complètement en désaccord	Partiellement en désaccord	Partiellement d'accord	Complètement d'accord	Préfère ne pas répondre
9. Je suis à l'aise, en tant que médecin traitant, de ne pas communiquer ce résultat aux parents de ma patiente					

Résultat 4. Le bioinformaticien vous informe qu'il y a un variant à signification incertaine dans un gène relié au neuroblastome

	Complètement en désaccord	Partiellement en désaccord	Partiellement d'accord	Complètement d'accord	Préfère ne pas répondre
1. Je considère qu'il est approprié que les cliniciens discutent de ce résultat en réunion d'oncogénétique					
2. Je me sens outillé pour comprendre la nature et les implications cliniques de ce résultat pour ma patiente					
3. Je me sens outillé pour faire la part des choses entre les implications cliniques et la signification de recherche de ce résultat					
4. Je me sens outillé pour comprendre les implications psychosociales, culturelles, familiales, éthiques reliées à ce résultat					
5. Je suis à l'aise de juger de la pertinence de communiquer ou non ce résultat aux parents de ma patiente					

6. Je considère que ce résultat doit être communiqué aux parents de ma patiente					
---	--	--	--	--	--

Si en accord avec l'énoncé 6	Complètement en désaccord	Partiellement en désaccord	Partiellement d'accord	Complètement d'accord	Préfère ne pas répondre
7. Je suis à l'aise, en tant que médecin traitant, de communiquer ce résultat aux parents de ma patiente					
8. Je suis à l'aise, en tant que médecin traitant, d'expliquer les implications de ce résultat pour la santé et la prise en charge de ma patiente et de sa famille					

Si en désaccord avec l'énoncé 6	Complètement en désaccord	Partiellement en désaccord	Partiellement d'accord	Complètement d'accord	Préfère ne pas répondre
9. Je suis à l'aise, en tant que médecin traitant, de ne pas communiquer ce résultat aux parents de ma patiente					

Résultat 5. Le bioinformaticien vous informe qu'il y a un variant pathogénique dans un gène relié à un risque de surdité. Ce gène n'est pas reconnu comme étant associé au neuroblastome.

	Compl�tiquement en désaccord	Partiellement en désaccord	Partiellement d'accord	Compl�tiquement d'accord	Préfère ne pas répondre
1. Je considère qu'il est approprié que les cliniciens discutent de ce résultat en réunion d'oncogénétique					
2. Je me sens outillé pour comprendre la nature et les implications cliniques de ce résultat pour ma patiente					
3. Je me sens outillé pour faire la part des choses entre les implications cliniques et la signification de recherche de ce résultat					
4. Je me sens outillé pour comprendre les implications psychosociales, culturelles, familiales, éthiques reliées à ce résultat					

5. Je suis à l'aise de juger de la pertinence de communiquer ou non ce résultat aux parents de ma patiente					
6. Je considère que ce résultat doit être communiqué aux parents de ma patiente					

Si en accord avec l'énoncé 6	Complètement en désaccord	Partiellement en désaccord	Partiellement d'accord	Complètement d'accord	Préfère ne pas répondre
7. Je suis à l'aise, en tant que médecin traitant, de communiquer ce résultat aux parents de ma patiente					
8. Je suis à l'aise, en tant que médecin traitant, d'expliquer les implications de ce résultat pour la santé et la prise en charge de ma patiente et de sa famille					

Si en désaccord avec l'énoncé 6	Complètement en désaccord	Partiellement en désaccord	Partiellement d'accord	Complètement d'accord	Préfère ne pas répondre
9. Je suis à l'aise, en tant que médecin traitant, de ne pas communiquer ce résultat aux parents de ma patiente					

Résultat 6. Le bioinformaticien vous informe qu'il y a un variant pathogénique dans le gène *CFTR*, confirmant un statut de porteur pour la fibrose kystique

	Complètement en désaccord	Partiellement en désaccord	Partiellement d'accord	Complètement d'accord	Préfère ne pas répondre
1. Je considère qu'il est approprié que les cliniciens discutent de ce résultat en réunion d'oncogénétique					
2. Je me sens outillé pour comprendre la nature et les implications cliniques de ce résultat pour ma patiente					
3. Je me sens outillé pour faire la part des choses entre les implications cliniques et la signification de recherche de ce résultat					
4. Je me sens outillé pour comprendre les implications					

psychosociales, culturelles, familiales, éthiques reliées à ce résultat					
5. Je suis à l'aise de juger de la pertinence de communiquer ou non ce résultat aux parents de ma patiente					
6. Je considère que ce résultat doit être communiqué aux parents de ma patiente					

Si en accord avec l'énoncé 6	Complètement en désaccord	Partiellement en désaccord	Partiellement d'accord	Complètement d'accord	Préfère ne pas répondre
7. Je suis à l'aise, en tant que médecin traitant, de communiquer ce résultat aux parents de ma patiente					
8. Je suis à l'aise, en tant que médecin traitant, d'expliquer les implications de ce résultat pour la santé et la prise en charge de ma patiente et de sa famille					

Si en désaccord avec l'énoncé 6	Complètement en désaccord	Partiellement en désaccord	Partiellement d'accord	Complètement d'accord	Préfère ne pas répondre
9. Je suis à l'aise, en tant que médecin traitant, de ne pas communiquer ce résultat aux parents de ma patiente					

Partie 3. Question structurée sur le thème du confort moral et professionnel

1. Dans le cadre de projets de recherche de séquençage génomique, est-il déjà arrivé que vous ayez ressenti un malaise d'ordre moral et/ou professionnel par rapport à un résultat génétique qui vous a été communiqué pour votre patient(e)?

- Oui
- Non

Si oui,

2. Lesquels des facteurs suivants ont contribué à ce malaise? (Indiquez tous les facteurs pertinents)

- Difficultés à comprendre la signification du résultat
- Incertitude dans la décision de communiquer le résultat
- Fait de ne pas pouvoir communiquer le résultat
- Incertitude par rapport aux interventions appropriées
- Difficulté à expliquer un résultat au patient/parents
- Implications psychosociales, familiales
- Incertitude par rapport au meilleur intérêt de l'enfant
- Conflit entre les perspectives du médecin et des parents concernant le type de résultat à communiquer
- Sentiment d'obligation d'informer
- Souci de bris de confidentialité
- Manque de support ou de ressources
- Confusion entre la signification clinique et la signification de recherche
- Impossibilité d'accéder aux traitements appropriés en fonction d'un résultat génétique
- Autre (champ de texte libre)

3. Selon vous, qu'est-ce qui aiderait à minimiser ce genre de malaise? (champ de texte libre)

Si non,

4. Selon vous, quels éléments facilitent votre expérience professionnelle avec les études de séquençage génomique. (champ de texte libre)

Question finale: Si vous êtes potentiellement intéressé à participer à la deuxième partie de l'étude, soit une entrevue semi-dirigée, vous êtes invité à cliquer sur le lien suivant : *(hyperlien vers le FIC de l'entrevue)*