

Editorial

La période couvrant cette Newsletter a été marquée par plusieurs actualités dans le cadre du Plan France Médecine Génomique (PFMG) 2025, et tout particulièrement le déploiement des premières préindications des plateformes pilotes au Printemps 2019. Compte tenu des difficultés à la mise en place de ces préindications, deux personnalités ont été nommées à l'Automne 2019, proches des équipes de terrain, pour contribuer au déploiement du PFMG2025 et à l'identification des freins à l'arrivée des échantillons sur les plateformes AURAGEN et SEQOIA. Au niveau des maladies rares, les filières de santé ont le plaisir d'être accompagnées par le **Professeur Christel THAUVIN-ROBINET, nommée directrice adjointe de l'ITMO génétique, génomique et cancer, cofondatrice de l'Institut GIMI**. Au niveau cancérologie, Frédéric NOWAK a rejoint l'équipe du PFMG2025 après plusieurs années en tant que chef de projet à l'INCa.

L'institut GIMI souhaite fortement contribuer au développement des prescriptions sur la plateforme AURAGEN, à laquelle la région Bourgogne-Franche Comté est rattachée, au bénéfice des patients. Des réunions d'informations sont mises en place à l'attention des réseaux de soins, en maladies rares comme en cancérologie, en particulier avec la deuxième vague de préindications annoncée le 19 décembre 2019, et comprenant les syndromes malformatifs, proposée par la filière AnDDI-Rares (voir encadré).

Comme nous en avons l'habitude, l'activité maladies rares de GIMI peut se retrouver au sein de la newsletter de la FHU-TRANSLAD. Citons néanmoins la **labellisation de la plateforme d'expertise Bourgogne-Franche Comté** par la DGOS en décembre 2019, au terme d'un appel à projet national.

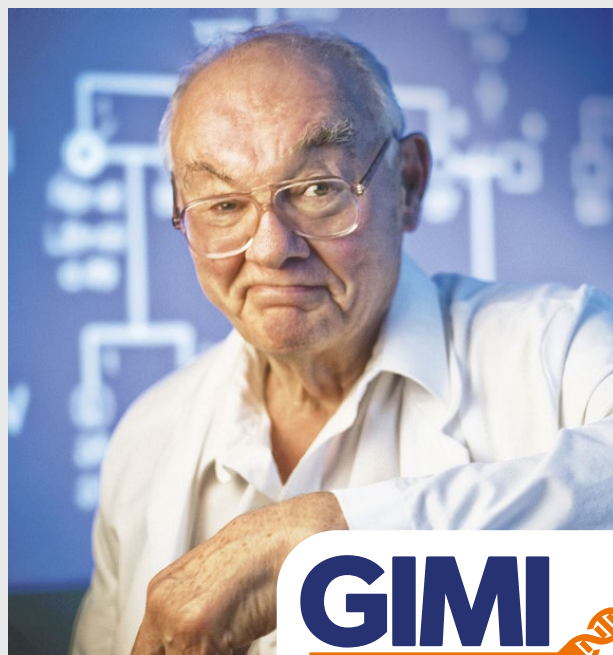
L'équipe de coordination de GIMI

En bref...

Décès de Henry T. LYNCH

L'université de Creighton (États-Unis) a annoncé le décès de Henry Lynch le 2 juin 2019 à l'âge de 91 ans. Dans les années 1960, ce médecin américain a été l'un des premiers à évoquer l'origine génétique d'une partie des cancers, après avoir constaté la répétition de cancers entre de multiples générations. En 1984, il a donné son nom au « syndrome de Lynch », appelée aussi syndrome HNPCC (Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer).

« Son travail dans ces domaines a eu un impact profond sur le dépistage, la prévention, le diagnostic et le traitement des cancers », a déclaré la Société Américaine d'Oncologie Clinique dans son communiqué.



GIMI

GENOMIC AND IMMUNOTHERAPY
MEDICAL INSTITUTE

En bref...

Journée de la santé de Côte-d'Or Deux Trophées décernés au CGFL

Le palais des Congrès de Dijon, accueillait le 25 novembre 2019, la 2^e édition de la **journée de la santé de Côte-d'Or**, organisée par le Bien Public. Le CGFL a remporté le trophée de la prévention pour le « **Centre de suivi des femmes à très haut risque du cancer du sein et de l'ovaire** ».

Cette dernière distinction est le fruit d'un travail collaboratif important initié entre le CGFL et le CHU Dijon-Bourgogne en 2015 pour la mise en place de ce centre universitaire, qui suit chaque année une centaine de femmes à très haut risque de cancer du sein et de l'ovaire (proposition dans une même journée des examens d'imagerie, consultation gynécologique, et en option, consultation auprès d'un conseiller en génétique et d'une psychologue).



Le docteur Clémentine Jankowski, représentant le centre Georges-François-Leclerc, a reçu le Trophée de la prévention des mains de Sylvie Barthen, directrice régionale Bourgogne-Franche-Comté de l'AG2R La Mondiale.
Photo LBP/Anne-Lise BERTIN

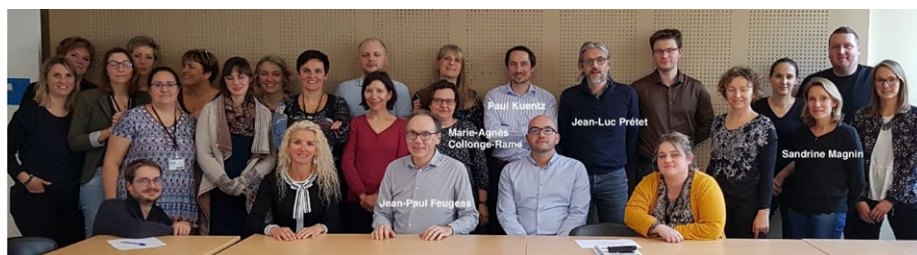
SOIN

Un nouveau service d'Oncobiologie, Génétique et Bioinformatique au CHRU J. Minjot

Par le Pr. Jean-Paul Feugeas, biologiste

Un nouveau service d'Oncobiologie, Génétique et Bioinformatique a été créé en Janvier 2020 au CHRU J. Minjot, Besançon, dans le but de mieux organiser la médecine génomique. Ce service regroupe les activités de génétique somatique en cancérologie (plateforme INCa, Dr. Sandrine Magnin, CNR HPV, Pr. Jean-Luc Prêtre), des activités de génétique constitutionnelle (Dr. Paul Kuentz) et une activité clinique d'oncogénétique (Dr. Marie-Agnès Collonge-Rame). Les activités biologiques sont réalisées sur un plateau de cytogénétique (trieur de métaphases, microscope à fluorescence) et un plateau de génétique moléculaire (extracteurs d'acide nucléique automatisés, PCR quantitative, analyse chromosomique sur puces, automate de séquençage «classique», automate NGS de moyen débit). Les analyses

bioinformatiques sont réalisées sur un serveur CentOs (8 cores, 32 Go RAM). Les activités de génétique constitutionnelle incluent des analyses de génétique chromosomique prénatale et postnatale ainsi qu'une activité de dépistage néo-natale non invasif par NGS. Les activités de génétique somatique incluent l'identification de mutations de tumeurs solides (biopsies de tumeurs primaires, ADN tumoral circulant), la recherche et le génotypage du virus HPV, des analyses de cytogénétique en oncohématologie (caryotypes, FISH). La réalisation technique des analyses pangénomiques (séquençage de l'exome, transcriptome) sont réalisées en collaborations avec le CHU de Dijon et le CGFL. L'organisation de ce service a été présentée au comité directeur de l'Institut GIMI du 12 décembre 2019 par le Pr. Jean-Paul Feugeas.



Organisation face aux préindications oncologiques des plateformes pilotes

Par le Pr Laurence Faivre, généticienne, coordinatrice de l'Institut GIMI

Une nouvelle vague de préindications a été validée le 19/12/2019. Les premières préindications validées avaient alors été transmises dans la Newsletter précédente. Des correspondants ont été identifiés pour chacune des préindications. Les préindications somatiques et constitutionnelles dans le cadre du cancer viennent parfois en interaction avec des projets de recherche

nationaux. Le Copil de GIMI a encouragé l'envoi des échantillons sur les plateformes lorsqu'ils correspondent aux critères des préindications. Les nouvelles préindications maladies rares peuvent être retrouvées dans le tableau joint. Ces préindications se sont basées sur les indications validées par le National Health System (NHS) anglais suite au travail réalisé

En bref...

Mise à jour 2019 du référentiel interrégional «Sein : principes de prise en charge».

Ce référentiel, a été élaboré par un groupe de travail pluridisciplinaire de professionnels des Réseaux Régionaux de Cancérologie Bourgogne - Franche-Comté (ONCOBFC) et Grand Est (RRCGE) en tenant compte des recommandations nationales et conformément aux données acquises de la science au 18 novembre 2019.

Vous pouvez le consulter et le télécharger sur le site ONCOLOGIK [en cliquant ici](#).



dans leur plan national de médecine génomique. La mise en place de ces préindications a été discutée lors du Copil GIMI du 02/12/2019. De nouvelles préindications cancer sont attendues pour le premier trimestre 2020.

En région Bourgogne Franche-Comté, deux RCP de la plateforme AURAGEN ont été mise en place :

- Une RCP pour les indications somatiques oncologiques, coordonnée par le Professeur GHIRINGHELLI au CGFL.
- Une RCP maladies rares pour les pathologies malformatives, coordonnées par les Pr OLIVIER-FAIVRE et THAUVIN au CHU de Dijon, regroupant les différentes préindications gérées par les filières AnDDI-Rares et DéfiScience. Cette RCP aura pour vocation de s'étendre à des pré-indications d'autres filières si cela est rendu possible.

FSMR portant la fiche	Pré-indication
AnDDI-rares	Syndromes malformatifs et syndromes dysmorphiques sans déficience intellectuelle
AnDDI-Rares/ DéfiScience	Malformations et maladies congénitales et très précoces du cervelet et du tronc cérébral (transitoirement sans déficience intellectuelle)
DéfiScience	DI en impasse diagnostique avec résultat ACPA ou exome-CNV dont le résultat date de plus de 18 mois
DéfiScience	Malformations cérébrales (transitoirement sans déficience intellectuelle)
DéfiScience	Epilepsies pharmacorésistantes à début précoce (dans la première année de vie) (transitoirement sans déficience intellectuelle)
BRAIN TEAM	Ataxie héréditaire avec un début dans l'enfance ou à l'âge adulte
BRAIN TEAM	Paraparésie spastique héréditaire avec un début dans l'enfance ou chez l'adulte jeune
FILNEMUS	Hypotonies néonatales périphériques suspectes de maladie neuromusculaire
FILNEMUS	Myopathies non étiquetées après résultat négatif des panels thématiques correspondants
FIRENDO	Dysfonction de l'axe thyroïdienne syndromique
FIRENDO	Diabète néonatal
SENSGENE	Surdités syndromiques et malformatives
SENSGENE	Malformations oculaires de l'enfant et de l'adulte

SOIN

Point sur les projets innovants

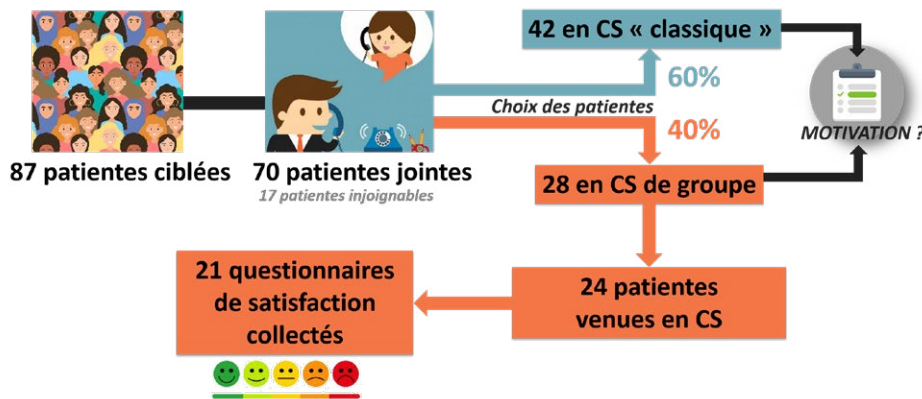
Consultations de groupe en oncogénétique

Par Sophie Nambot, oncogénéticienne

Dans le but d'améliorer la qualité d'information et d'échanges durant les consultations d'oncogénétique, et parce que le nombre de consultations ne cesse d'augmenter,

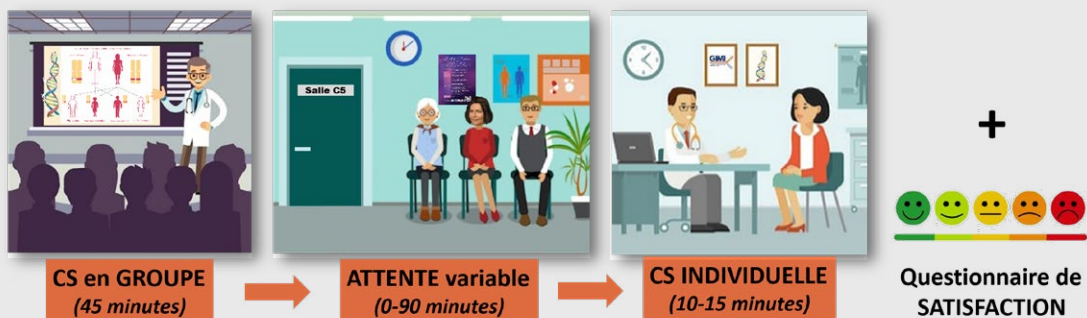
nous avons développé un nouveau mode de consultation au sein du CGFL : la consultation de groupe. Ces modalités de consultations avaient déjà été testés avec succès à

l'Institut Gustave Roussy et à l'Institut Curie, dans le but de raccourcir les délais, ou de tester la différence de compréhension des patients suivant les 2 modalités d'information. **L'objectif de cette expérience pilote de l'institut GIMI était d'étudier la satisfaction des patientes par rapport à cette nouvelle modalité d'information.** Cette approche a été testée une fois par mois pendant trois mois, avec des groupes de 6 à 10 patientes, adressées pour recherche de prédisposition au cancer du sein. Les deux modes de consultations (classique ou en groupe) ont été proposés à 70 patientes lors de la prise de rendez-vous téléphonique.



La consultation de groupe était organisée en deux temps principaux : d'abord une présentation au groupe de patientes des informations générales à l'aide d'un diaporama illustré de 30 minutes par un oncogénéticien (Dr Sophie Nambot) et un

conseiller en génétique (Geoffrey Bertolone), puis une consultation individuelle pour reprendre l'histoire personnelle et familiale, répondre à leurs dernières questions, faire signer le consentement éclairé et prescrire l'analyse.



Au total, 40% des patientes contactées ont choisi la consultation de groupe, **86% des patientes venues choisiraient à nouveau ce mode de consultation.** En effet, cette organisation leur permet d'obtenir une meilleure qualité d'information, de rencontrer et d'échanger avec d'autres patientes, et de bénéficier des questions posées par les autres. Pour les praticiens, cela permet de transmettre en une seule fois les mêmes informations à plusieurs patientes et d'approfondir les questions

plus personnelles lors du temps individuel. Le conseil génétique de groupe est une approche novatrice, acceptable par le patient et efficace en termes d'information, permettant de faire face aux nouveaux défis de l'oncogénétique, à savoir le développement de la médecine théranostique, avec l'autorisation de mise sur le marché des inhibiteurs de PARP pour le cancer de l'ovaire et le cancer du sein métastatique. Il pourrait être proposé dans d'autres indications.

SOIN

Télémédecine en génétique : suivi du projet téléconsultations et téléexpertises

Par Allan Lançon, chef de projet

Abordés dans la précédente newsletter, ces projets ont été maintenant validés et hiérarchisés avec l'ARS Bourgogne-Franche-Comté au regard des contraintes techniques liées à la mise en place de la plateforme de télémedecine (système COVOTEM). Ainsi le projet de **télé-expertise en génétique** a été planifié avec une mise en œuvre au 1^{er} trimestre 2020. Il sera dans un premier temps testé avec les demandes d'avis émanant du Dr Daniella Murger (Gynécologue médical et obstétrique) à Montret en Saône-et-Loire. Le projet de téléconsultation en oncogénétique au domicile des patients ne pourra quant à lui être mis en œuvre, pour des raisons techniques, qu'à partir du 2^e trimestre 2020.

SOIN

Groupe de parole psycho-oncologique (pour les patients mutés BRCA)

Par Allan Lançon, chef de projet



Afin d'améliorer l'accompagnement de nos patients après l'annonce d'une prédisposition génétique au cancer du sein et de l'ovaire au sein des gènes BRCA, l'équipe de psycho-oncologie du CGFL et l'équipe d'Oncogénétique ont organisé un groupe de parole. Cette proposition s'est faite l'écho d'un besoin formulé par nos patients lors de notre première conférence « Grand Public » organisée le 19 mars 2019. Le format adopté pour le déroulement de ces échanges en groupe, s'est porté sur le groupe fermé se réunissant à 3 reprises et à 3 mois d'intervalles entre octobre 2019 et avril 2020, animé par Cindy Lefort, psychologue et Caroline Sawka, conseillère en génétique. Le premier groupe est constitué de 5 personnes. La continuité de cette initiative sera dépendante de la satisfaction et de la demande à l'issue de la première année.

Une « soirée d'échange et de partage autour des mutations BRCA1 et BRCA2 » est également proposée à la maison des familles à Besançon le 19 février de 18h à 20h. Organisée par le Dr Marie-Agnès COLLONGE-RAME (oncogénéticienne), Mélanie GOFFINET (psychologue) et Isabelle FUMERY (association Généticancer).



Une « soirée d'échange et de partage autour des mutations BRCA1 et BRCA2 » est également proposée à la maison des familles à Besançon le 19 février de 18h à 20h. Organisée par le Dr Marie-Agnès COLLONGE-RAME (oncogénéticienne), Mélanie GOFFINET (psychologue) et Isabelle FUMERY (association Généticancer).

Inscriptions et renseignements au 06 26 82 66 59 ou isabelle.fumery@geneticancer.org

SOIN

Évolution des indications théranostiques

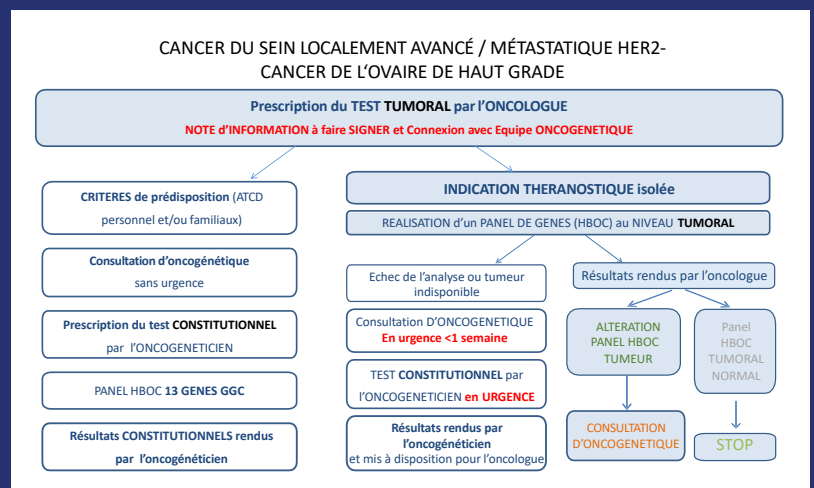
pour les cancers du sein métastatiques et les cancers de l'ovaire, et des circuits de prise en charge des patients

Par Laurence Faivre, généticienne, coordinatrice de l'Institut GIMI

Les indications de tests génétiques à visée théranostique vont considérablement augmenter dans les mois et années à venir. En effet, suite à la nette amélioration de l'espérance de vie lors de traitement par anti-PARP des patientes présentant un cancer de l'ovaire après échec des thérapies conventionnelles, de nombreux essais thérapeutiques ont été mis en place. La recherche de mutation *BRCA1* et *BRCA2* est maintenant indiquée dans le cancer du sein métastatique dans un but théranostique, et il est attendu que ce soit également le cas à court terme pour le cancer du pancréas et le cancer de la prostate.

L'INCa a donc revisité le circuit de prise en charge oncogénétique. Antérieurement, une consultation de génétique était proposée en première intention pour réalisation d'une recherche constitutionnelle, complétée par une analyse somatique. Ce circuit ne va plus être réaliste avec l'élargissement de ces indications. De plus, ce test génétique doit idéalement être réalisé sur prélèvement tumoral en première intention (5 % des mutations présentes uniquement sur la tumeur et non présentes en constitutionnel). Ainsi, l'oncologue ou le chirurgien doivent pouvoir demander un test génétique somatique au moment du diagnostic. La demande de test constitutionnel sera indiquée secondairement, sans urgence, si les données généalogiques personnelles et/ou familiales l'indiquent. Ainsi, un arbre décisionnel a été mis en place et est présenté ci-dessous.

Deux réunions spécifiques d'information du réseau ont été réalisées/planifiées : l'une à Dijon le 10 octobre 2019 avec accès par visioconférence, et une autre réunion est en cours d'organisation en Franche Comté. Ces circuits ont également été présentés lors de la réunion régionale thématique de gynécologie organisée par ONCO-BFC le 27 novembre 2019 à Dole.



SOIN

Le Dr Marie CHAIX

Nouvelle oncologue médicale au CHU de Dijon



Originaire de Grenoble, le Dr Marie CHAIX est arrivée en Bourgogne il y a une dizaine d'années pour se spécialiser en oncologie médicale. Ses différentes formations lui ont permis de diversifier, d'approfondir et de consolider ses connaissances cliniques :

- tout d'abord au Centre G. F. Leclerc à Dijon (2009 – 2014 puis 2015 – 2017),
- puis au Centre Léon Bérard à Lyon (2017 – 2019) dans l'équipe du Professeur Isabelle Ray-Coquard (experte nationale et internationale dans la prise en charge du cancer de l'ovaire),
- et plus particulièrement son année à l'Institut Jules Bordet à Bruxelles avec le Professeur Martine Piccart (experte internationale reconnue dans la prise en charge des cancers gynécologiques).

Par ailleurs, afin d'enrichir son savoir scientifique, elle a effectué un master 2 de recherche en Biologie – Santé à l'Université Paris Sud et à l'Unité INSERM U866 conjointement. Depuis novembre 2019, elle exerce au CHU de Dijon Bourgogne, pour développer et diversifier l'activité générale d'oncologie médicale de l'Unité Médicale de Cancérologie Ambulatoire aux côtés de ses collègues onco-gastro-entérologues et onco-dermatologues. Elle a également un temps d'activité de recours pour les différents services de l'hôpital.

Son domaine d'expertise : la cancérologie gynécologique.

SOIN

Évolution concernant l'analyse des exomes théranostiques par l'équipe de Biologie Moléculaire et de bioinformatique du CGFL

Par Juliette Albuissou, généticienne

Le projet EXOMA dont les inclusions ont été clôturées en 2019, visait à définir la faisabilité de l'analyse de l'exome théranostique en soin courant pour les patients présentant une maladie cancéreuse évolutive et en impasse thérapeutique. Ces analyses avaient pour but d'identifier une cible thérapeutique hors AMM sur une liste de plus de 300 gènes impliqués dans la cancérogénèse.

Ces analyses ont été développées et mises en place par Romain Boidot, responsable de l'unité de biologie moléculaire du CGFL. L'interprétation des données de séquençage était réalisée par 1 biologiste de 2015 à 2019, puis compte tenu de l'augmentation croissante du nombre d'analyses demandées, par 2 biologistes aux compétences complémentaires (Romain Boidot, biologiste moléculaire et Juliette Albuissou, généticienne).

Depuis la fin des inclusions des patients dans le projet EXOMA, une réflexion a été entamée pour accompagner au mieux le projet EXOMA2, étude multicentrique pour laquelle sont attendus environ 500 exomes par an.

Ainsi, un pipeline bio-informatique dédié à ces analyses a été développé incluant tous ces traitements de données. Ce pipeline est en phase de finalisation : l'identification de variations génétiques est obtenue avec une sensibilité et spécificité proches de 99 %. Les autres analyses telles les signatures mutationnelles seront validées courant premier trimestre 2020.

En parallèle, le circuit des analyses initialement dépendant de la PlateForme de Transfert en Cancérologie Biologique, est désormais totalement intégré aux analyses de routine diagnostique constitutionnelle et somatique, au sein de l'unité de biologie moléculaire : l'équipe technique (6 techniciennes) et l'équipe des biologistes (4 biologistes, incluant désormais Vincent Goussot et Valentin Derangère) en est renforcée. Les résultats seront interprétés en duo de biologistes pour la phase initiale de consolidation de l'étude.

Cette intégration dans un processus de routine induit une gestion optimisée et un niveau d'exigence élevé dans le traitement de ces analyses. Ceci permet à la fois un débit élevé des analyses et le maintien de leur caractère innovant.



RECHERCHE

Mise en place de l'étude EXOMA2

Par Emilie Rederstorff, cheffe de projet

Le développement rapide des technologies de séquençage a permis d'avoir accès à une quantité importante de données qu'il faut désormais pouvoir analyser et interpréter. L'enjeu majeur réside dans la traduction de ces données en informations cliniquement pertinentes, permettant au clinicien d'orienter sa prise de décision thérapeutique. Il existe actuellement différentes approches d'analyse de l'exome apportant plus ou moins de détails selon le degré de séquençage et le niveau d'analyse.

L'essai EXOMA2 (investigateur coordonnateur : Pr François Ghiringhelli) prend la suite de l'essai EXOMA qui s'est arrêtée en Mai 2019 après l'inclusion de 831 patients auprès de 3 centres investigateurs participants [CGFL de Dijon (717 patients), CHU de Dijon

(47 patients) et le CHRU de Besançon (67 patients)]. L'essai EXOMA visait à étudier la faisabilité d'une analyse systématique de l'exome somatique et constitutionnel chez des patients atteints d'une tumeur maligne solide en échec thérapeutique. L'essai EXOMA2 permettra de proposer aux patients et de comparer deux approches d'analyse: une «analyse simple» de l'exome versus une «analyse complexe» couplant exome et RNAseq.

L'analyse simple correspond à l'analyse effectuée dans la première étude EXOMA. Elle repose sur l'identification de mutations ponctuelles associées à une cible thérapeutique. L'analyse complexe permettra d'avoir accès à des informations complémentaires, comprenant **signature mutationnelle,**

charge mutationnelle tumorale (TMB), grandes délétions, amplification de certains gènes, perte d'hétérozygotie ainsi que **gènes de fusions**. L'étude EXOMA2 devrait permettre d'affiner la prise en charge personnalisée et de mieux adapter les propositions thérapeutiques aux caractéristiques de la tumeur.

Cette étude a été déposée au CPP en Décembre 2019 et ouvrira courant du premier trimestre 2020. Une dizaine de centres répartis sur toute la France y participeront avec l'objectif d'inclure 1392 patients présentant un cancer métastatique du sein, de la prostate, du poumon, colorectal, ORL, de l'ovaire, du pancréas ou toutes autres tumeurs métastatiques solides.

RECHERCHE

Présentation de l'étude GUIDE2REPAIR

Par Emilie Rederstorff, cheffe de projet

Cette étude, portée par le Pr François Ghiringhelli, a pour objectif d'évaluer l'efficacité de l'association d'un inhibiteur de PARP (l'olaparib) avec une double immunothérapie (Durvalumab + Tremelimumab) chez des patients avec un cancer solide présentant une mutation dans un gène de la réparation homologue. Différentes cohortes de patients avec un cancer métastatique du sein, de la prostate, du poumon, de la tête et cou, de l'ovaire et une cohorte autres cancers (pancréas, endomètre, rénal, urothélial) seront étudiées.

Cette étude se déroulera en deux étapes :

- **Une première étape** où les patients recevront l'olaparib pendant 6 semaines.
- **Une deuxième étape** sera proposée uniquement aux patients en réponse ou stable après 6 semaines de traitement par olaparib. Les patients poursuivront pendant 4 mois l'administration d'olaparib en association avec une double immunothérapie (durvalumab + tremelimumab). Après 4 mois de traitement, les patients recevront en entretien uniquement du durvalumab avec

un maximum de 24 mois de traitement (36 mois au total pour la cohorte ovaire).

L'hypothèse est que le Durvalumab et le Tremelimumab seraient capables de bloquer certains des mécanismes qui empêchent le système immunitaire de bien fonctionner. Chaque médicament de l'étude cible un mécanisme différent. Le Durvalumab cible un signal sur les cellules cancéreuses et le Tremelimumab cible un signal sur les cellules immunitaires. En bloquant ces deux signaux, les porteurs du projet espèrent que le système immunitaire, préalablement stimulé par la première étape avec l'olaparib, sera de nouveau capable de fonctionner afin de ralentir la croissance du cancer.

L'étude GUIDE2REPAIR sera mise en place au Centre Georges-François Leclerc de Dijon le 30 janvier 2020 et associera une dizaine de centres investigateurs. Les autres centres seront progressivement ouverts courant du 1^{er} et 2^e semestre 2020 avec l'objectif d'inclure au total 213 patients qui participeront à l'étape 2 du protocole.

RECHERCHE Avancées de l'étude EXTRICAN

Allan Lançon, chef de projet



Nous rappellerons que cette étude sous promotion du CGFL, déjà évoquée dans une précédente newsletter, a pour objectif d'identifier de nouveaux gènes candidats ou variations génétiques responsables de cancers de présentations extrêmes (sporadiques ou familiales inhabituellement précoces), lorsque les analyses proposées à titre diagnostiques du panel de gènes de référence se sont révélées négatives.

L'étude, ayant reçu un avis favorable du CPP le 30 janvier 2019, a été mise en place au CGFL en juillet et compte à ce jour 6 inclusions (2 cas index + 4 apparentés). L'ouverture du CHU de Dijon est effective depuis décembre 2019. Le centre hospitalier de Troyes, le CHRU de Besançon et le CHU de Reims seront ouverts en février 2020, puis suivra la polyclinique Courlancy (Reims).

RECHERCHE

Mise en place de l'étude VISAGE-ONCO

Par Catherine Lejeune, MCU en Economie de la Santé



Il est aujourd'hui possible de réaliser par séquençage haut débit une analyse du profil génétique d'une tumeur et/ou du propre profil génétique d'une personne présentant un cancer. Cette analyse peut être réalisée en cancérologie chez les personnes porteuses d'une tumeur maligne afin de proposer des orientations thérapeutiques non présentes dans le cadre de la pratique de référence. Elle peut être également proposée aux personnes ayant présenté un cancer de diagnostic précoce ou familial, sans réponse après analyse d'un panel de gènes ciblé afin d'expliquer la survenue de ce cancer et orienter la prise en charge du patient.

La problématique actuelle associée à ces analyses génétiques est que par son approche pan-génomique, le séquençage haut débit peut détecter de nombreuses variations **qui ne sont pas en lien avec le diagnostic primaire ayant motivé l'indication du test**. Ces découvertes peuvent cependant être pertinentes en terme de prévention pour le patient et/ou ses apparentés. La société américaine de génétique a été la première à proposer à toute personne bénéficiant d'une analyse de séquençage haut débit la possibilité d'avoir accès à une liste de 59 gènes actionnables. Ces données comprennent essentiellement des prédispositions génétiques liées aux cancers et aux pathologies cardiaques et métaboliques héréditaires. Un variant est retrouvé au sein de ces gènes chez environ 2% des individus. La société européenne de génétique encourage les initiatives de recherche pour mieux connaître le rapport bénéfice-risque de la recherche de ces données.

C'est dans ce contexte que se situe l'étude Visage-Onco, réalisée au CHU et au Centre Georges François Leclerc de Dijon. Ce projet, financé par le conseil régional et la ligue interrégionale contre le cancer, est coordonné sur le plan scientifique par Catherine Lejeune, enseignante-chercheuse en économie de la santé à l'UFR des sciences de

santé de Dijon (équipe EPICAD Inserm 1231 et CIC-EC Inserm 1432 du CHU Dijon Bourgogne), avec la collaboration de Nicolas Meunier-Beillard, sociologue au CHU de Dijon (CIC-EC Inserm 1432-DRCI) et Aurélie Godard Marceau, sociologue au sein de l'équipe « Ethique et progrès médical » du CIC Inserm 1431 de Besançon. Il est coordonné sur le plan clinique par le Pr François Ghiringhelli pour le CGFL (équipe CADIR Inserm 1231) et le Pr Laurence Faivre pour le CHU de Dijon (équipe GAD Inserm 1231). Ce projet cherche à répondre à une question peu abordée en France dans le champ de la cancérologie, celle du **ressenti et de l'expérience des patients et des professionnels de santé** (médecins généticiens, oncologues et conseillers en génétique) **vis-à-vis de la possibilité d'avoir accès à des données sans lien avec l'indication primaire et générées par l'utilisation du séquençage**. Cette étude reposera sur des entretiens individuels semi-directifs réalisés par une sociologue de l'Observatoire Régionale de la Santé Bourgogne-Franche-Comté, Maylis Spisito, et de deux enseignants chercheurs en psychologie clinique du laboratoire Psy-DREPI (EA 7458) (Université de Bourgogne-Franche-Comté), Christelle Viodé et Baptiste Lignier, auprès de 50 patients et 15 professionnels de santé (médecins oncologues, généticiens et conseillers en génétique).

Cette étude représente une opportunité de faire travailler ensemble des chercheurs des Sciences humaines et sociales dans un objectif non seulement de multidisciplinarité mais aussi d'interdisciplinarité. Son ambition est de pouvoir fournir des données centrées sur les attentes des patients et les professionnels afin d'aider ces derniers à mieux comprendre et accompagner les choix des patients atteints de cancer et réfléchir aux modalités de diffusion de ces données en fonction de leurs profils cliniques et personnels.

ENSEIGNEMENT

Dernières conférences GIMI

7^e conférence «**Séquençage haut débit, médecine personnalisée et PFMG 2025**»

04/06/2019 au CHU de Dijon

Invité : Jean François DELEUZE (Directeur du CNRGH – CEA)



8^e conférence «**Nouveaux circuits d'oncogénétique**» 07/10/2019 au CGFL en visioconférence



9^e conférence «**Architecture du génome et maladies : le paradigme 16p11.2**»

10/12/2019 - CHU de Dijon - salle des événements 18h30

Invité : Alexandre REYMOND (CIG UNIL)



ENSEIGNEMENT

Communications présentées aux Assises de Génétique Humaine et Médicales du 21 au 24 janvier 2020 à TOURS en oncogénétique

- Diagnostic fortuit d'un variant ATM homozygote lié à un mécanisme moléculaire complexe d'isodisomie uniparentale en mosaïque chez un homme présentant un cancer du sein.

Communication Flash Sophie Nambot *et al.*

- Consultation de groupe en oncogénétique : Intérêt, motivations et satisfaction des patients.

Poster Allan Lançon *et al.*

- Etude de l'intérêt d'une consultation d'oncogénétique lors de la proposition d'une analyse pangénomique à visée thérapeutique.

Poster Geoffrey Bertolone *et al.*

Résumé : la prise en charge médicale des patients avec une tumeur maligne solide a évolué d'une prise en charge globale, vers des thérapeutiques plus ciblées nécessitant de connaître les caractéristiques génétiques des tumeurs. Dans ce contexte, l'étude EXOMA a proposé, entre 2016 et 2019, d'évaluer la faisabilité et l'utilité cli-

nique d'une analyse de l'exome somatique et constitutionnel chez des patients atteints d'une tumeur maligne solide en échec thérapeutique. Compte tenu de la possibilité d'identifier des prédispositions génétiques au cancer avec des implications de prise en charge et de conseil génétique, une consultation par un oncogénéticien ou un conseiller en génétique a été mise en place et son intérêt a été évalué.

La consultation d'oncogénétique a été réalisée dans les 15 jours suivant l'inclusion dans l'étude EXOMA. Les consultations

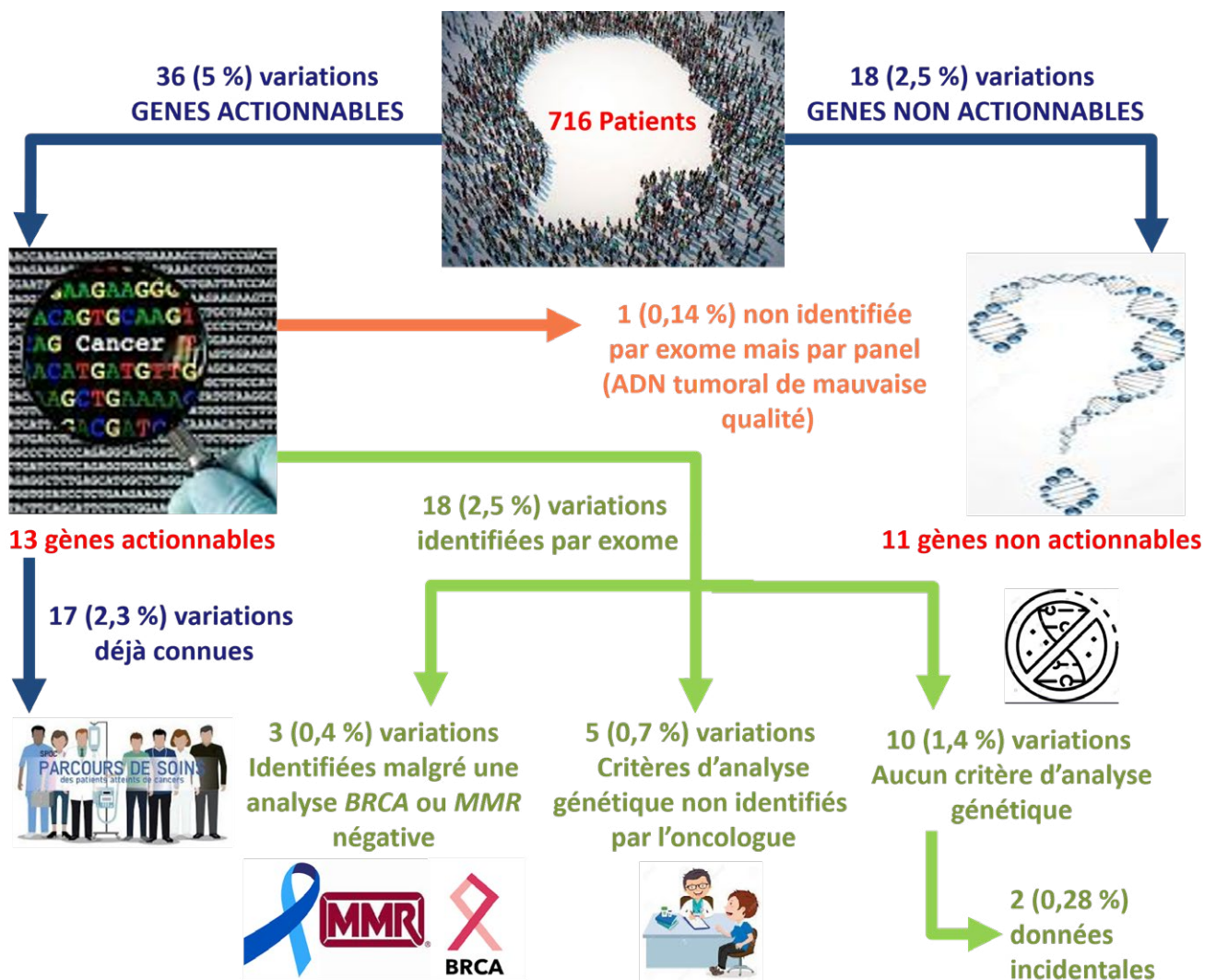
ont duré environ 20 minutes, avec un recueil préalable des antécédents familiaux. Les analyses tumorales et constitutionnelles étaient limitées à une analyse de 317 gènes impliqués dans l'oncogenèse. Rétrospectivement, une analyse a été réalisée afin de dénombrer les patients chez lesquels une prédisposition génétique avait été identifiée, et leur corrélation avec les données cliniques et généalogiques.

716 patients ont été vus en consultation de génétique pour la réalisation de l'exome constitutionnel et somatique à visée thérapeutique. Chez 18/716 patients, un variant a été identifié dans un gène non actionnable. Mais chez 35/716 patients soit 4,8% un variant pathogène constitutionnel a été identifié dans 13 gènes actionnables (5 *BRCA1*, 13 *BRCA2*, 2 *PALB2*, 1 *SDHB*, 3 *CDKN2A*, 1 *NF1*, 4 *TP53*, 1 *MSH2*, 1 *RAD51C*, 1 *MSH6*, 1 *MLH1*, 1 *APC*, 1 *ATM* hétérozygote composite). La moitié de ces patients, (17/35) soit 2,3% du total, était déjà bien identifiée dans le circuit de soin. En revanche, 17 autres patients étaient non identifiés dans le circuit de soin : 10/17 ne répondaient pas aux critères de recherche de prédisposition génétique, et pour 2 d'entre eux la variation peut être considérée comme incidentale car sans lien avec le cancer présenté par le patient ; dans 5/17 cas, les critères de recherche de pré-

disposition génétique étaient présents mais n'avaient pas été identifiés par l'oncologue ; enfin dans 2/17 cas, une consultation de génétique avait été réalisée antérieurement, mais les analyses étaient limitées aux gènes *BRCA*. À noter que le cas restant, porte un variant pathogène *BRCA2* non identifié en exome mais dépisté par panel devant des critères d'analyse retenus en consultations. Cette étude confirme

que dans environ 5% des cas, les analyses d'exome à visée théranostique peuvent dépister des prédispositions génétiques constitutionnelles en lien ou non avec la présentation clinique, rendant importante l'information du patient au préalable. Cependant, seulement la moitié de ces patients (2,3% du total) étaient non-identifiés par les oncologues, et ont donc été « récupérés ». Ce faible pourcentage doit

être mis en regard de l'énergie déployée pour le fonctionnement du circuit qui est de type urgent. Le développement d'outils d'information papier ou numérique, ou de formation des oncologues pourraient être des pistes d'amélioration à explorer. L'étude des préférences des patients serait également à envisager. Une étude ancillaire à l'étude EXOMA2 va être proposée à cet effet.



ENSEIGNEMENT Autres formations

Fédération Francophone de Cancérologie Digestive :
« **Cours intensifs de cancérologie digestive** »
19 et 20/09/2019
Palais des congrès de Dijon

Présentation du « **circuit de prise en charge oncogénétique des patients atteints de cancers du sein métastatiques et de cancers de l'ovaire** »
Réunion régionale thématique de gynécologie (ONCO-BFC) - 27/11/2019 - Dole

GIMI **oncoBFC** **oncoGéné**

REUNION REGIONALE ONCOGENETIQUE : RENCONTRE PLURIDISCIPLINAIRE
Mardi 11 février 2020

Hôtel Kyriad Mirande 3*
12-14 rue Pierre de Coubertin - Hameau de Mirande - 21000 DIJON
Téléphone : 03 80 31 50 12

PRÉPROGRAMME

Moderateurs : Pr Laurence OLIVIER-FAIVRE Généticienne, CHU Dijon
Dr Marie-Agnès COLLONGE-RAME Généticienne, CHU Besançon

19h45 Accueil des participants et visite des stands

20h00 Nouvelles et futures indications des inhibiteurs de PARP : impact sur les circuits de prise en charge en oncogénétique.
Valentin DÉRANGÈRE Biologiste, CGFL, Dijon
Vincent GOUSSOT Biologiste, CGFL, Dijon

20h20 Evolution des pratiques de consultations d'oncogénétique pour les indications à visée thérapeutique
Dr Marie-Agnès COLLONGE-RAME Généticienne, CHU Besançon
Dr Sophie NAMBOT Oncogénéticienne, CHU Dijon et CGFL, Dijon

20h40 Les préindications oncogénétiques des plateformes pilotes du Plan France Médecine Génomique 2025
Pr Laurence OLIVIER-FAIVRE Généticienne, CHU Dijon et CGFL, Dijon

21h00 Mise en place du score de risque polygénique dans le cancer du sein : quels développements et quelles indications ?
Dr Juliette ALBUISON Généticienne, CGFL, Dijon

21h20 Flash sur les innovations en oncogénétique :
- Consultations de groupe : Geoffrey BERTOLONE Conseiller en génétique, CGFL et CHU Dijon
- Groupes de parole BRCA : Caroline SAWKA Conseillère en génétique, CGFL et CHU Dijon
- Rendus de résultats négatifs en télémédecine : Pr Laurence OLIVIER-FAIVRE
- Les initiatives pour le public : Allan LANÇON Chef de projet, CGFL

21h40 Cocktail dinatoire et visite des stands

Reunion régionale annuelle ONCOGENETIQUE : mardi 11 février 2020
à renvoyer avant le 4 février 2020

Réseau régional de cancérologie Bourgogne Franche-Comté, oncoBFC
10 boulevard maréchal de Lattre de Tassigny - BP 77908 - 21079 DIJON Cedex
Mail : sophie.teper@oncobfc.com - Tel : 03 80 48 65 61 - Fax : 03 80 48 00 85

Nom : Prénom :
Fonction :
Adresse :
Tel : e-mail :
☐ Participera ☐ Ne participera pas

CHU **CGFL** **CHU** **EFS**

Agenda

11/02/2020
CONFERENCE
« SOIREE DE
L'ONCOGENETIQUE »
MIRANDE
HÔTEL KYRIAD
19H00

12/06/2020
« CONFERENCE GRAND PUBLIC »
DIJON - FAC DE MEDECINE - 13H00

Destinée aux patients prédisposés aux cancers ainsi qu'à leurs familles

30/06/2020
« CONFERENCE D'ACTUALITE »
CHU DE DIJON

Commune avec le D.I.U. Diagnostic de précision
et médecine personnalisée

Invitée : Marcella Gorgiuolo (Psychologue)

