

LA NEWSLETTER DE L'ONCOGÉNÉTIQUE



N°6 /// AOÛT 2022

Editorial

Le dispositif national d'oncogénétique

Dans le cadre de la stratégie décennale de lutte contre le cancer (2021-2030), l'Institut national du cancer a pour objectif de réduire les délais d'accès aux consultations d'oncogénétique. C'est dans ce contexte que l'INCa a mandaté le cabinet Eurogroup Consulting afin de l'appuyer dans la réalisation d'un état des lieux du dispositif national d'oncogénétique. La démarche a consisté en des visites de terrain auprès d'un panel représentatif d'établissements afin de comprendre les processus de consultation et de suivi. **C'est dans ce cadre que le service de génétique du CHU de Dijon et le service d'oncogénétique du CGFL ont été visités le 8 février 2022** en présence de la direction des deux établissements. Les enseignements de cet état des lieux devraient permettre d'ici l'horizon 2023, d'établir une nouvelle méthodologie de suivi de l'activité pour l'oncogénétique.



Nadiège Baille

Du côté de GIMI

La gouvernance de l'institut de médecine génomique GIMI a évolué, lors du dernier comité directeur du 20 avril 2022. Madame Nadiège Baille, directrice du CHU de Dijon, succède à Madame Françoise Carroger, ancienne directrice du CHU de Besançon.

Le faible nombre de prescription d'analyse de génome en oncologie **sur les plateformes du PFMG 2025** au sein de GIMI a été mentionné, et fera l'objet d'une discussion avec les prescripteurs au sein des établissements.

L'arrivée d'un responsable de parcours génomique au sein des établissements, sera conditionnée par le démarrage de ces prescriptions.



OncoGène Bourgogne-Franche-Comté

Le réseau régional d'oncogénétique poursuit sa mission d'optimisation des soins, de recherche et d'enseignement. Les faits marquants sont présentés dans cette newsletter.

Une nouvelle conseillère génétique à Dijon : Léa Patay



Après 6 années de service, **Geoffrey Bertolone**, conseiller en génétique au CHU de Dijon depuis 2015 a changé d'établissement en février 2021 pour travailler au sein de l'Institut Paoli Calmette de Marseille. Il a été remplacé par **Léa Patay**, qui a rejoint l'équipe après l'obtention de son diplôme de conseillère en génétique délivré par la faculté de médecine d'Aix-Marseille en juillet 2021.



PRÉSENTATION DE MANON REDA Manon Réda, oncologue, renforcera l'offre de consultation d'oncogénétique en novembre 2022

Originaire des environs d'Avignon, après un bac scientifique et des études de médecine débutées à Montpellier en 2010, j'ai découvert la région Bourgogne-Franche-Comté à l'occasion de mon internat en oncologie médicale, réalisé entre 2016 et 2021.

Au cours de ma formation en oncologie, j'ai travaillé au CGFL et apprécié le sérieux de l'établissement dans ses missions de soin, d'enseignement et de recherche. J'ai ainsi pu entreprendre plusieurs travaux de recherche portant par exemple sur l'optimisation des traitements de support chez les patients (étude EMEG, janvier 2022) ou sur l'apport du séquençage exomique dans la stratégie thérapeutique chez les patients présentant un cancer métastatique (étude EXOMA janvier 2020). Mais j'ai également pu enrichir mes connaissances à travers des échanges inter-établissement, notamment lors d'un semestre dans le Service de Pathologie mammaire de l'Institut Gustave Roussy (Villejuif), aux côtés des Docteurs Barbara Pistilli et Suzette Delalogue (compétences d'onco-sénologie).

Une des richesses de l'oncologie est son ouverture à d'autres disciplines, à l'instar de la génétique. Forte de cette conviction, j'ai suivi le diplôme interuniversitaire de « Médecine personnalisée et Diagnostic de Précision » (2018), piloté notamment par le Professeur Laurence Faivre, puis un semestre dans le Service de Génétique clinique au CHU de Dijon (2020).

Cet intérêt pour la transversalité est conforté cette année par un Master 2 Recherche « Signalisation Cellulaire et Moléculaire » (financé par une bourse Année-Recherche) et un projet de recherche, SPORA, portant sur l'apport d'un score de risque polygénique (le PRS313) dans l'estimation du risque de cancer du sein chez les patientes porteuses d'une lésion atypique du sein, et encadré par le Docteur Juliette Albuissou.

A compter de novembre 2022, dans le cadre de mon poste de Chef de Clinique, avec un temps partagé entre le Service d'Oncologie médicale et le Service d'Oncogénétique au CGFL, j'assurerai une activité d'onco-génétique (consultations, RCP). Nous avons également pour projet, avec les différentes équipes du CGFL (oncologie médicale et oncogénétique, mais également service de radiologie et unité de psycho-oncologie), d'articuler une journée dédiée au suivi des patients porteurs d'une mutation du gène TP53 (syndrome de Li-Fraumeni).

L'objectif est la création d'un parcours de soin simplifié et limitant l'anxiété pour les patients, qui leur permettraient de réaliser en début de journée les examens nécessaires au suivi (bilan biologique, bilan d'imagerie) et d'en connaître les résultats à la fin de la journée. Un temps dédié de psycho-oncologie est également prévu.



SOIN

Évolution du suivi médical des patients présentant un syndrome de LYNCH, avec l'ajout d'une surveillance urothéliale.

Les recommandations de surveillance pour les patients atteints d'un syndrome de Lynch ont évolué. Cette évolution concerne le **risque de cancer du haut appareil urinaire** (uretères et cavités pyélo-calicielles des reins). Le risque cumulé à 70 ans est évalué à 12 % (Dominguez-Valentin M *et al.*, 2020).

Les recommandations de surveillance étaient jusqu'alors mises en place uniquement en cas d'antécédent personnel ou familial de cancer du haut appareil urinaire. Compte tenu de ce risque

cumulé, il est maintenant admis que tous les patients, même sans antécédent personnel ou familial, devraient bénéficier d'une surveillance urothéliale.

Les recommandations du réseau PRED-IdF (réseau de prise en charge multidisciplinaire du risque de cancer colo-rectal et cancers associés) définit trois groupes de patients à risque selon les antécédents personnels/familiaux et le gène concerné :

Groupe à risque faible

Pas d'antécédent personnel ou familial de tumeur urothéliale et pas de variation dans le gène MSH2.

1 fois par an dès 40 ans :

- Bandelette urinaire
- Cytologie urinaire

Groupe à risque intermédiaire

Antécédent familial de tumeur urothéliale ou présence d'une variation dans le gène MSH2.

1 fois par an dès 40 ans ou 5 ans avant l'âge de diagnostic le plus précoce dans la famille :

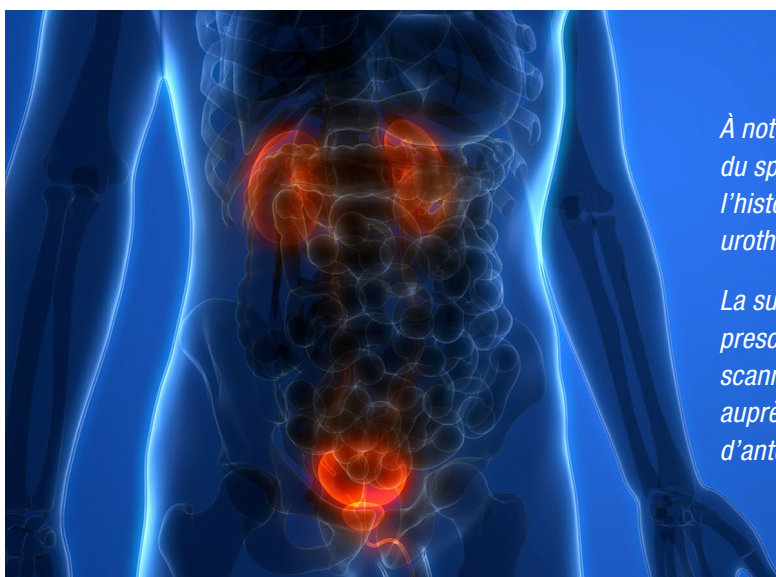
- Bandelette urinaire
- Cytologie urinaire
- Echographie vésico-rénale.

Groupe à risque élevé

Antécédent personnel de tumeur urothéliale.

1 fois par an :

- Bandelette urinaire
- Cytologie urinaire
- Uro-scanner
- Fibroscopie vésicale.



À noter que les cancers de la vessie ne font pas partie du spectre d'atteinte du syndrome de Lynch et que l'histologie habituellement rencontrée pour les cancers urothéliaux est celle de carcinome à cellules transitionnelles.

La surveillance biologique et l'échographie peuvent être prescrites par le médecin traitant. La surveillance par scanner ou fibroscopie doit être prescrite par un urologue, auprès duquel un suivi est d'emblée recommandé en cas d'antécédent personnel de cancer des voies urinaires.

SOIN

Étude de la satisfaction des patients concernant les téléconsultations en génétique

L'équipe de génétique/oncogénétique de Dijon était depuis 2018 dans une démarche ambitieuse de mise en place d'un système de téléconsultation (TCS) au domicile du patient, avec l'aide de l'ARS Bourgogne Franche-Comté et du Groupement Régional d'Appui au Développement de l'e-Santé (GRADeS). La pandémie de COVID-19 et le confinement de la population qui en a résulté a conduit à la mise en place globale des téléconsultations dans toutes les spécialités médicales et a totalement ouvert les champs d'usage de ce nouveau mode de prise en charge. Il nous a semblé important d'évaluer chez nos patients l'impact de ces téléconsultations, au travers d'un questionnaire de satisfaction. Les services de génétique de 5 villes du Nord-Est (Dijon, Strasbourg, Nancy, Reims et Besançon) ont ainsi sollicité

2307 patients qui avaient bénéficié d'une TCS, par visioconférence ou par téléphone, entre mars et décembre 2020. 465 patients ont répondu, dont 35 % ayant bénéficié d'une consultation d'oncogénétique.

2307
questionnaires envoyés



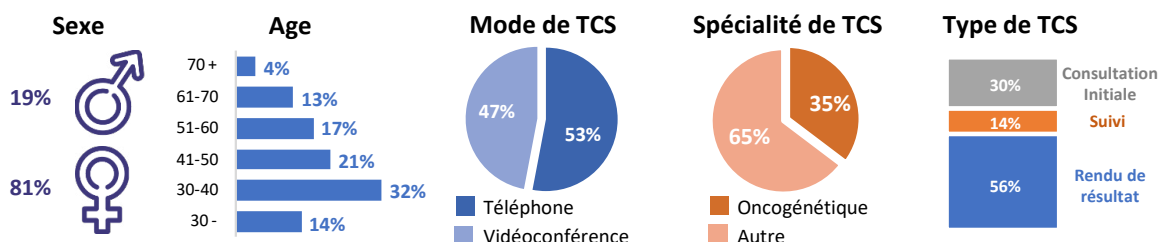
591 courriers et 1716 e-mails

465
questionnaires complétés



Taux de réponse : 20 %

Caractéristiques de la population répondante :



Les conclusions de l'étude :



96 % de satisfaction
(excellent 62 %, bon 34 %),
seulement 22% des patients
auraient préféré une
consultation sur site, surtout
lorsqu'ils habitaient
à proximité de l'hôpital.



94 % ont apprécié
de ne pas se déplacer.
90 % des patients
choisiraient à nouveau une
TCS au-delà de 2h30 de
transport, contre 68 % en
dessous de 30 minutes.
En moyenne : 1h30
de gain de temps de transport



69 % des patients
ont économisé un jour
de congé.



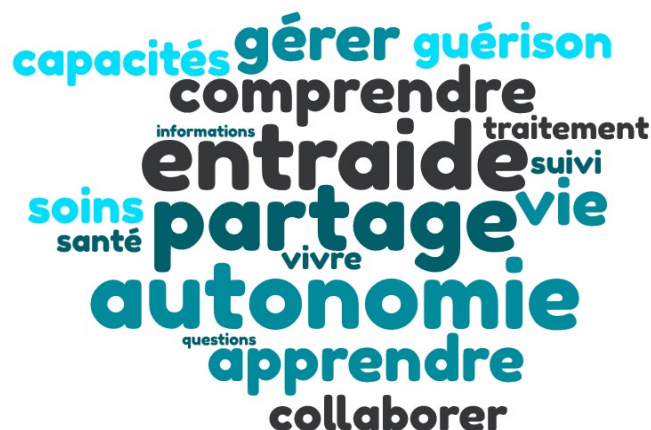
59 % des patients
de +70 ans
auraient préféré une
consultation sur site.
Les patients ont été moins
souvent accompagnés
par des proches que si la
consultation avait été réalisée
sur site (43 % contre 61 %).

On peut constater une satisfaction très élevée des patients pour les téléconsultations de génétique à domicile durant la pandémie de COVID-19. Cette satisfaction semble motivée par le confort et la simplification de l'organisation : pas de déplacement, gain de temps, économie de congé. Ces résultats encouragent donc l'usage et le développement de l'offre de

téléconsultation à long terme en s'adaptant au souhait des patients, les plus âgés en particulier. Ces résultats ont été présentés aux Assises Françaises de Génétique Humaine à Rennes en février 2022, et au congrès de l'European Society of Human Genetics en juin 2022 à Vienne (Autriche).

FOCUS

Construction d'un programme d'Education Thérapeutique du Patient en ONCOGENETIQUE pour les patients BRCA



Les programmes d'éducation thérapeutique (ETP) proposés pour les patients porteurs de prédispositions génétiques aux cancers sont rares probablement en raison d'un petit nombre de patients concernés, mais également peut-être en l'absence de « gestes techniques d'auto-soin ». Cependant, vivre avec une prédisposition génétique aux cancers demande de nombreuses compétences d'adaptation (gestion au long court d'un risque chronique, confrontation à un avenir incertain, suivre une surveillance médicale régulière, parfois sans pathologie déclarée pour les personnes asymptomatiques, ...) pouvant faire l'objet d'un programme d'ETP. En effet, la loi Hôpital, Patients, Santé et Territoires, promulguée le 21 juillet 2009, a inscrit dans le code de santé publique l'ETP comme politique nationale : « L'éducation thérapeutique s'inscrit dans le parcours de soins du patient. Elle a pour objectif de rendre le patient plus autonome en facilitant son adhésion aux traitements prescrits et en améliorant sa qualité de vie... ».

Forts de notre expérience dans les maladies rares avec la construction de quatre programmes, soutenue par l'organisme EduSanté, en collaboration avec une équipe pluridisciplinaire et des associations de patients, nous sommes en train de mettre en place un programme en oncogénétique. Notre activité en oncogénétique se répartissant sur

le Centre Hospitalier Universitaire de Dijon et sur le Centre Georges François Leclerc de Dijon, nous envisageons de développer deux programmes, un porté par chaque centre. Le premier ciblera les patients ayant présenté un cancer et porteurs d'une variation pathogène au sein d'un des gènes BRCA. Ce programme, développé en lien avec l'équipe du CGFL, s'articulerait autour de cinq modules :

- **« Module génétique »** ayant pour objectifs de comprendre le rôle des gènes et de leurs variations dans le développement d'un cancer, de comprendre les risques associés au gène et les modalités de surveillance qui en découlent, de comprendre le risque de transmission lié au gène identifié, d'échanger sur l'annonce de la variation au reste de la famille, et d'identifier les personnes ressources.
- **« Module social et mieux être »** ayant pour objectifs d'identifier les domaines en souffrance et de faire un point sur le travail, le côté financier et le mieux-être.
- **« Module psychologique »** ayant pour objectif de mettre en lumière les émotions relatives à l'annonce et la prise en charge
- **« Module suivi »** ayant pour objectif d'échanger sur les examens, les chirurgies, les grossesses, les traitements hormonaux, ...
- **« Module traitement »** ayant pour objectifs de comprendre le mécanisme et l'intérêt de chaque traitement ainsi que les différences de prise en charge, échanger sur la chirurgie de reconstruction et la chirurgie préventive.

Plusieurs médecins et infirmières du CGFL ont déjà validé les 40h de formation nécessaires à la création et animation d'un tel programme. Coté oncogénétique, Sophie Nambot et Laurence Faivre, oncogénéticiennes, ainsi qu'Amandine Baurand, conseillère en génétique, sont déjà formées en éducation thérapeutique. Cette offre éducative pourra probablement être mise en place dès 2023. Dans un second temps, nous souhaiterions proposer un programme pour les patients asymptomatiques porteurs d'une prédisposition génétique aux cancers au sein du Centre Hospitalier Universitaire.

FOCUS

Consultations avancées d'oncogénétique à Chalon

Depuis 2007, les patients peuvent être accueillis au centre hospitalier de Chalon-sur-Saône William Morey pour une consultation avancée d'oncogénétique, grâce à la mise à disposition sur place d'une généticienne ou d'une conseillère en génétique. Actuellement, ces consultations sont hébergées au sein du service d'oncohématologie (3^e étage) dont l'équipe locale est en charge d'accueillir les patients et de réaliser les prélèvements sanguins lorsqu'ils sont nécessaires. L'organisation des rendez-vous reste gérée par le secrétariat de génétique du CHU de Dijon.

La proposition de consultation, antérieurement définie à un mercredi toutes les deux semaines a été récemment revue pour proposer un accueil plus régulier, tous les mercredis matins de 8h45 à 12h45. Afin de réduire les délais d'attente, les rendus de résultats d'analyses génétiques sont plutôt organisés dans le cadre d'une téléconsultation. Des consultations avancées d'oncogénétiques sont également proposées au Centre Hospitalier d'Auxerre, au Centre Hospitalier de Mâcon ainsi qu'au Centre Hospitalier de Nevers (en télémedecine uniquement pour ce dernier).

FOCUS

Pérennisation des téléconsultations d'oncogénétique au Centre Hospitalier de Nevers

Les téléconsultations d'oncogénétiques réalisées sur le site du pôle E « Femme-Mère-Enfant » de l'hôpital de Nevers sont réalisées depuis Dijon chaque mois. Depuis le mois de mars 2022, cette organisation a été confortée par la mise en place de matériel dédié

à l'usage de la plateforme de télémedecine TELMI grâce au soutien de l'ARS Bourgogne-Franche-Comté ainsi qu'à l'appui du GRADeS Bourgogne-Franche-Comté.

FOCUS

Impact des résultats de l'étude OLYMPIA sur les consultations d'oncogénétique

Les résultats de l'essai clinique de phase III OlympiA ont démontré que l'Olaparib (Lynparza) améliorait de manière significative la survie globale des patients atteints d'un cancer du sein précoce à haut risque, négatif pour le récepteur HER2 et porteurs de variations pathogènes/probablement pathogènes (classe 4 ou 5) germinales du gène BRCA1 ou BRCA2, qui ont été précédemment traités par chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante.

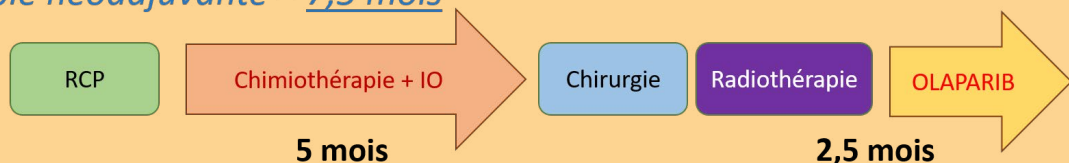
Cet essai collaboratif mondial a impliqué 1 836 patients dans plus de 600 hôpitaux et centres de cancérologie répartis dans 23 pays. La HAS a délivré une autorisation d'accès précoce du Lynparza le 31 mars 2022 pour ces patients.

Après discussion avec les oncologues et biologistes moléculaires du CGFL, il a été validé que tout patient présentant un cancer du sein triple négatif (quel que soit l'âge), tout patient avec cancer du sein RH+ HER2- et 4 ganglions envahis ou avec indication de chimiothérapie néoadjuvante bénéficieraient d'une consultation d'oncogénétique sans urgence, mais que l'analyse constitutionnelle du panel de gènes sein/ovaire serait réalisée dans un délai d'un mois.

Le circuit est ainsi le même pour tous ces patients éligibles à l'Olaparib et simplifie la stratégie de prescription des oncologues.

Délais de traitement anti-PARP selon le type de prise en charge

Chimiothérapie néoadjuvante = 7,5 mois



Résultats d'oncogénétique en 4 mois

Consultation sans urgence: 3 mois maximum
+ PANEL constitutionnel SEIN-OVAIRE en urgence: 1 mois

Chimiothérapie adjuvante = 7 mois



RECHERCHE - PROMOTION INTERNE

Avancement sur l'étude Extrican

Extrican : place de la stratégie d'analyse de l'exome dans l'identification de facteurs de prédisposition génétique dans les formes précoces de cancer.

En mai 2022, 37 inclusions de cas index ont été réalisées : 12 au CGFL, 12 au CHU de Dijon, 11 au CHU de Besançon et 2 au CHU de Reims. Les analyses ont pu débuter sur un premier lot de données de séquençage. Elles sont coordonnées

par Juliette Albuisson (Généticienne - CGFL) avec le soutien de Sophie Nambot (Généticienne - CHU Dijon) et de Vincent Goussot (Biologiste - CGFL).

Un premier article issu de cette approche de phénotypes extrêmes de cancer est en cours de soumission : The "extreme phenotype approach" allows the identification of rare variants of ATR in male breast cancer predisposition.

RECHERCHE - NOUVELLES ÉTUDES

Participation à la cohorte nationale COCO

Ce projet porté par l'Institut Bergonié, en attente d'un avis favorable du CPP Sud-Ouest, vise la constitution d'une cohorte observationnelle multicentrique nationale rétrospective et prospective de 500 patients atteints d'une maladie de Cowden et porteurs d'une altération constitutionnelle du gène PTEN. Il s'agit d'une maladie rare entraînant un risque accru de développer un cancer, en particulier du sein et de la thyroïde. Les autres localisations comprennent le rein, l'endomètre, le colon et la peau. La cohorte COCO a pour objectif une meilleure définition du risque tumoral associé à la maladie de Cowden,

ce qui permettra une meilleure prise en charge médicale des patients concernés. A noter que l'Institut Bergonié est l'un des centres spécialisés dans la maladie de Cowden, son laboratoire de génétique réalisant le diagnostic moléculaire de cette maladie depuis l'identification du gène PTEN en 1997.



La cohorte COCO enregistrera les événements médicaux, carcinologiques ou non des patients sur une période de 20 ans à partir de la connaissance du statut mutationnel.

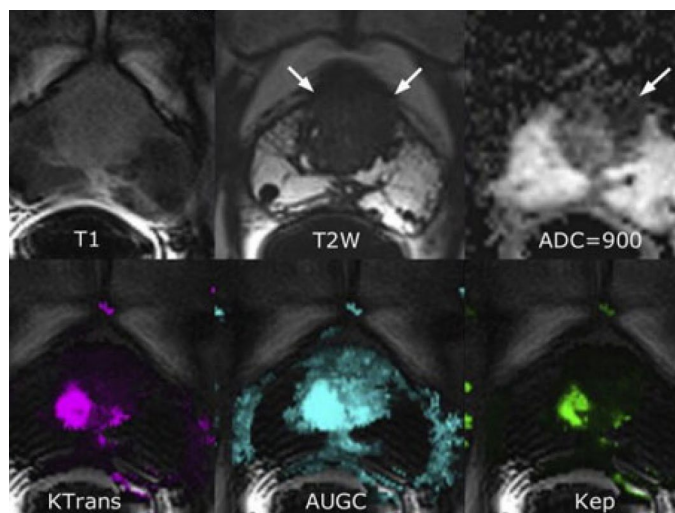
Promoteur : Institut Bergonié, Bordeaux • **Investigateur coordonnateur :** Dr Virginie Bubien • **Durée période d'inclusion :** 5 ans
Durée totale de l'étude : 25 ans • **Critères d'inclusions :** Homme ou femme - Adulte ou enfant (pas de limite d'âge) - Variation PTEN classe 4 ou 5 - Patient informé et non-opposé - Investigateur principal au CHU de Dijon : Dr Sophie Nambot

RECHERCHE - NOUVELLES ÉTUDES

Participation à l'étude HRPcCa-II

Cette étude, coordonnée par le professeur Mongiat-Artus du service d'urologie de l'hôpital Saint-Louis, financée par le PHRC-K 2020, s'intitule "Evaluation of a multimodal strategy for early diagnosis of men at high genetic risk of prostate cancer".

Il s'agit d'une étude prospective multicentrique dont l'objectif principal est d'évaluer l'intérêt de l'ajout d'une surveillance annuelle par IRM prostatique multiparamétrique, en plus du dosage de PSA et de l'examen clinique, dans une cohorte d'hommes asymptomatiques à haut risque de cancer de la prostate. Cette stratégie, basée sur le diagnostic précoce de lésions malignes, sera évaluée sur 3 ans. Le Dr Sophie Nambot est investigateur principale pour le CHU de Dijon.

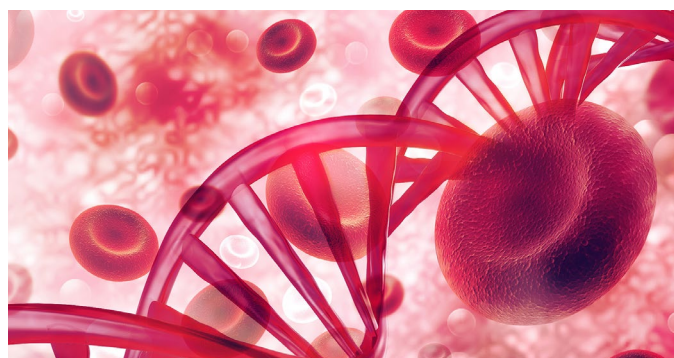


RECHERCHE - NOUVELLES ÉTUDES

Participation à l'étude ZEST

Le service d'oncogénétique participe à l'identification de patients éligibles à l'étude ZEST. C'est une étude de phase III randomisée, en double aveugle promue par l'entreprise GlaxoSmithKline et dont l'investigateur principal au CGFL est le Pr Sylvain Ladoire.

Son objectif est de comparer l'efficacité et la tolérance du NIRAPARIB au PLACEBO chez des patients atteints d'un cancer du sein HER2 négatif avec mutation tumorale BRCA ou d'un cancer du sein triple négatif, présentant une maladie résiduelle détectable par la présence d'ADN tumoral circulant (ctDNA) après une thérapie à visée curative (ZEST).



LES AUTRES ÉTUDES EN COURS

Participation à la base de données nationale OFELY

«L'Observatoire Français pour l'Etude du Syndrome de Lynch - OFELY» a été créé en 2014 sous la responsabilité de Dr Christine Lasset au Centre Léon Bérard. La base de données repose sur l'enregistrement des familles dans lesquelles une mutation d'un des gènes MMR a été identifiée dans une des consultations d'oncogénétique du réseau français «génétique et cancer» participant au projet. Les objectifs liés à la constitution de cet observatoire sont multiples :

Analyses descriptives, estimation des risques tumoraux hors spectre, estimation des corrélations génotypes-phénotypes dans le syndrome de Lynch, évaluation des modalités de prise en charge préventive. Le centre de génétique de Dijon avait participé aux débuts du projet OFELY en 2016 à l'identification et à l'enregistrement de 9 familles. **Il complète en 2022 les données avec 23 nouvelles familles identifiées.**

LES AUTRES ÉTUDES EN COURS

Arrêt des inclusions dans l'étude Tumospéc

L'étude TUMOSPEC a bénéficié d'un financement académique PRT-K 2015 et d'une subvention de la Ligue Nationale contre le Cancer. Grâce à la collaboration de tous les centres impliqués environ 7 000 cas index et 1 300 apparentés ont été inclus. Au regard des difficultés rencontrées pour trouver de nouveaux financements et afin de pouvoir générer des résultats dans les meilleurs délais, le comité de pilotage a décidé de suspendre les inclusions des cas-index dès le mois de novembre 2021. L'objectif est dorénavant d'investir les ressources restantes dans l'inclusion des apparentés et dans la collection de leurs données. 302 patients ont été inclus à Dijon, 232 au CGFL et 70 au CHU.

Fin des inclusions dans l'étude AAS-LYNCH

Pour rappel, l'étude AAS-Lynch avait pour objectif d'inclure 852 patients souffrant du syndrome de Lynch auxquels a été proposé une chimio-prévention par de faibles doses quotidiennes d'aspirine à 100 mg ou à 300 mg versus placebo. Elle est coordonnée par le Pr Robert BENAMOUZIG à l'Hôpital Avicenne grâce à un financement obtenu par le PHRC 2013. L'essai a débuté en novembre 2017. Après une période d'inclusion initiale de 36 mois et sa prolongation à deux reprises, soit 18 mois supplémentaires, seulement 50 % de l'objectif d'inclusions a été atteint. Il a été décidé d'arrêter les inclusions dans l'étude au 14 juin 2022 de manière collégiale, entre le promoteur, l'investigateur coordonnateur et les différents partenaires industriel et institutionnel. Le centre de Dijon aura participé à l'inclusion de 32 patients.

ENSEIGNEMENT

Interventions et conférences



Formation Médicale Continue

lors de la Formation annuelle SEIN organisée par ONCOBFC le 16 mars 2022 à Dole. Intitulée « Circuit des analyses génétiques et consultation d'oncogénétique pour les cancers du sein avec indication de PARP inhibiteurs »

- **Romain Boidot** *Biologiste moléculaire, CGFL Dijon*
- **Dr Sophie Nambot** *Oncogénéticienne, CHU Dijon*
- **Dr Zohair Selmani** *Médecin biologiste, CHU Besançon*
- **Modération : Dr Marie-Agnès Collonge-Rame**

Oncogénéticienne, CHU Besançon

Visioconférence Grand Public :

Les prédispositions génétiques aux polyposes et cancers digestifs du 7 octobre 2021 :

Disponible en rediffusion, informations complémentaires sur les sites internet de nos établissements hospitaliers :

CHU de Dijon 

CGFL 



Conférence GIMI



Sébastien Vachenc (OncoDesign), invité au CGFL le mercredi 15 décembre 2021 pour présenter « De OncoSNIPE® à OncoSNIPER, l'intelligence artificielle au service de l'identification et la validation de cibles en oncologie »

