

# LES NEWS DU GIMI ET DE L'ONCOGÉNÉTIQUE

LA NEWSLETTER DE LA MÉDECINE GÉNOMIQUE N°5 /// MAI 2021

## Editorial

Cette newsletter couvre l'année 2020, fortement marquée par l'épidémie de COVID-19, qui a entraîné la dégradation de la prise en charge de nos patients, surtout pendant les confinements. Selon l'Inca, le nombre de nouveaux diagnostics de cancers a chuté de 23,3% en 2020. Tous les examens non réalisés font craindre une surmortalité à venir.

Encore au cœur de la crise, nous devons donc réfléchir au futur et aux enseignements que nous pouvons tirer dès à présent dans nos pratiques.

Le déploiement de la télémédecine au domicile des patients a été un atout considérable au maintien de l'activité d'oncogénétique même durant les confinements. Après de nombreuses annulations, l'offre de formation en distanciel s'est mise en place, parfois au bénéfice des

professionnels et des patients ne pouvant se déplacer. Ces offres vont sûrement perdurer.

Les équipes de recherche de GIMI restent actives après un arrêt forcé au 1<sup>er</sup> confinement, et les équipes faisant partie de l'UMR 1231 ont préparé leur Scientific Advisory Board en février 2021.

Selon les statuts, le coordonnateur de l'institut GIMI doit être redéfini tous les 2 ans. Le comité de prospective propose au comité directeur la candidature du Pr Mary Callanan pour optimiser la prise en compte des thématiques d'oncologie somatique, qui continuera à être secondée par les membres fondateurs, les Pr Laurence Faivre et Christel Thauvin pour les maladies rares, et les Pr François Ghiringhelli et Christophe Borg pour l'oncologie.

*L'équipe de coordination de GIMI*

## SOIN

### Nouvelle recommandation d'annexectomie prophylactique concernant le gène *PALB2* :

Les données récentes de la littérature rapportent un risque de cancer de l'ovaire chez les patientes porteuses d'une variation pathogène ou probablement pathogène au sein du gène *PALB2*, notamment l'article de Yang et al. 2019, qui rapporte un risque relatif de 2,91 (95% CI, 1.40 to 6.04;  $P = 4.1 \times 10^{-3}$ ) et estime un risque cumulé à 80 ans de 5%.

Cliquez ici  
pour plus d'infos



L'Institut Curie et Gustave Roussy ont d'ores et déjà mis à jour leurs recommandations de surveillance et proposent à toute femme porteuse d'une variation pathogène ou probablement pathogène du gène *PALB2* une annexectomie bilatérale prophylactique à partir de 50 ans, qu'il y ait ou non un antécédent familial de cancer de l'ovaire. Cette intervention peut être différée jusqu'à 55 ans, en particulier pour les patientes non ménopausées.

La recommandation officielle du Groupe national Génétique et Cancer devrait être émise dans l'année en ce sens.

Afin d'éviter une perte de chance pour nos patientes, les équipes d'oncogénétique de Dijon et de Besançon ont choisi de suivre dès à présent cette recommandation, pour toute nouvelle patiente concernée et de recontacter les patientes à qui le résultat a déjà été rendu.

N'hésitez pas à adresser vos patientes vers une consultation d'oncogénétique et à nous contacter si vous avez des questions.

# GIMI

GENOMIC AND IMMUNOTHERAPY  
MEDICAL INSTITUTE



Une nouvelle  
conseillère en  
oncogénétique  
au CGFL :  
**Amandine  
Beaudouin**



Après trois années d'une belle et riche activité dans le service d'oncogénétique, Elodie COSSET nous a quitté pour d'autres horizons. Son poste est maintenant occupé par Amandine BEAUDOUIN, issue de la promotion 2020 du master biologie santé de Marseille parcours « Conseil génétique et médecine prédictive ».

## SOIN

# Le test moléculaire MYRIAD myChoice® CDx PLUS, dans le traitement du cancer de l'ovaire

Par le Dr Juliette Albuissou

Depuis novembre 2020, certaines femmes atteintes d'un cancer de l'ovaire peuvent bénéficier d'un test compagnon leur permettant d'accéder au traitement d'entretien combiné incluant le **Lynparza®** (Laboratoire AstraZeneca), inhibiteur de PARP\*.

Le principal phénomène en jeu dans le cancer de l'ovaire, est un défaut de recombinaison homologue (ou HRD), présent dans environ la moitié des tumeurs séreuses de haut grade. Ce HRD est souvent la conséquence d'une anomalie des gènes *BRCA1* ou *BRCA2*. Il entraîne de nombreuses anomalies des chromosomes (pertes, gains, inversions...) appelées instabilités génomiques. Cette dernière peut être identifiée par divers tests dits « HRD », reposant sur des analyses de biologie moléculaire ou de cytogénétique.

Jusqu'à fin 2020, seules les patientes dont la tumeur portait une anomalie des gènes *BRCA1* ou *BRCA2* pouvaient bénéficier de traitements par inhibiteurs de PARP. Récemment, l'étude PAOLA-1 a démontré que les patientes dont la tumeur présentait une instabilité génomique sans anomalie *BRCA* avaient un bénéfice à être

traitées par inhibiteur de PARP. Le test HRD utilisé dans cette étude était la solution commerciale MYRIAD myChoice® CDx PLUS, basée sur du séquençage haut débit. Ce test est donc prédictif de la réponse aux inhibiteurs de PARP.

Toute patiente répondant à l'indication, et ayant un score d'instabilité (HRD score) supérieur à 41 peut bénéficier du Lynparza®. Ce test a été rendu gratuit par partenariat entre les sociétés Myriad et AstraZeneca pour une durée de un an. Il sera ensuite payant pour les prescripteurs de l'analyse, et constitue aujourd'hui une situation de monopole.

L'apport d'un test HRD est donc une avancée majeure dans la prise en charge des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire : il permet d'identifier mieux les patientes répondant aux inhibiteurs de PARP. De nombreux projets de recherche académiques ou privés sont en cours en France et en Europe. Ils visent à proposer une alternative au test myChoice® CDx PLUS dans les plus brefs délais.

*\*elle induit la mort cellulaire par un phénomène de létalité synthétique, dans les cellules qui portent un défaut de réparation de l'ADN, notamment dans la voie de la recombinaison homologue.*



SOIN

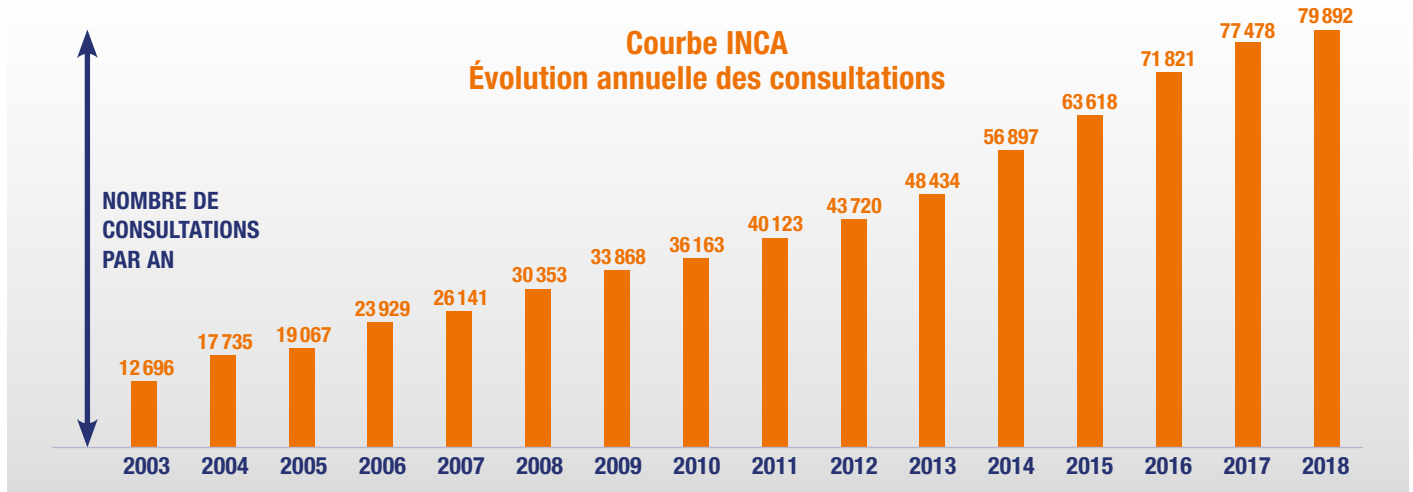
# Bilan activité INCA oncogénétique

Ce rapport, publié en juin 2020 sur l'activité d'oncogénétique 2018, s'inscrit dans les objectifs et actions du Plan cancer 2014-2019 visant à « **Conforter l'avance de la France dans la médecine personnalisée** » (objectif 6), action 6.1. « **Faire évoluer le dispositif d'oncogénétique et améliorer son accès** ».

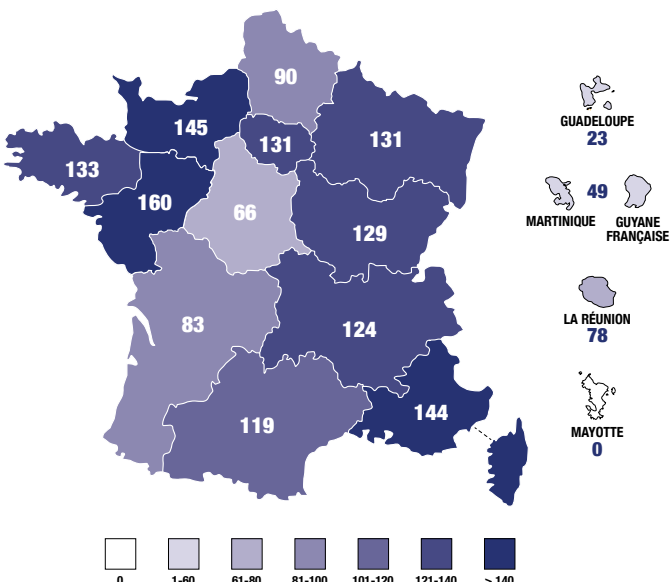
On peut constater qu'en France, la détection des prédispositions génétiques à l'origine de cancers s'organise autour de 149 sites de consultation répartis dans 103 villes sur l'ensemble du territoire. Ce dispositif national d'oncogénétique est complété par 26 laboratoires chargés de réaliser les tests

génétiques prescrits en consultation et 17 programmes de suivi multidisciplinaire.

Depuis 2003, le nombre de consultations progresse chaque année. 2018 ne fait pas exception avec 79 892 consultations, en hausse de 3% comparé à 2017 (cf graphique). Cependant comparativement aux années précédentes (+ 8% entre 2016 et 2017), cette progression moins forte entre 2017 et 2018 pourrait s'expliquer davantage par une saturation du système, et en particulier par un déficit en temps médical, que par une stagnation de la demande.



Au niveau des régions, la moyenne du nombre de consultations progresse à 107 pour 100 000 habitants (105 en 2017, 99 en 2016, 84 en 2015, 76 en 2014). La Bourgogne-Franche-Comté quant à elle se positionne en 7<sup>e</sup> place avec 129 consultations pour 100 000 habitants (124 en 2017).



On constate par ailleurs, une amélioration constante de la maîtrise des délais pour l'obtention d'un premier rendez-vous en consultation avec 11 semaines en moyenne en 2018, contre 12 en 2017 et 14 en 2016. En revanche, le rapport pointe à nouveau que l'accès au dispositif national d'oncogénétique des personnes susceptibles d'être atteintes par un syndrome de Lynch reste à améliorer. L'orientation vers le dispositif d'oncogénétique des patients les plus susceptibles d'être porteurs d'une altération constitutionnelle MMR est en effet, comme les années précédentes, insuffisante.

**Cliquez ici**  
pour plus d'infos  
sur [e-cancer.fr](http://e-cancer.fr)



### Quels chiffres en 2019 pour la Région BFC ?

Le nombre de consultations réalisées en 2019 (chiffres non encore publiés) montre une progression homogène et marquée, d'environ 10% sur le territoire régional.

	2016	2017	2018	2019	Évolution
BOURGOGNE	2109	2198	2317	2547	+ 10%
FRANCHE-COMTÉ	1066	1312	1307	1457	+ 11%
<b>TOTAL</b>	<b>3175</b>	<b>3510</b>	<b>3624</b>	<b>4004</b>	

## SOIN

# Projet de loi relatif à la bioéthique, quels impacts sur la génétique ?

Le projet de loi relatif à la bioéthique a été déposé par le gouvernement le 24 juillet 2019 après plusieurs travaux préparatoires. Les plus connus du grand public sont certainement les travaux du comité consultatif national d'éthique et ses « états généraux de la bioéthique » lancés dès janvier 2018. Leur objectif est de moderniser le contenu de la Loi au minimum tous les 7 ans.

Aujourd'hui, le projet de loi poursuit son long cheminement législatif. Après déjà deux navettes parlementaires, le texte est en ce début d'année 2021 débattu en commission mixte paritaire, dernière étapes avant la promulgation de la loi.

### Qu'apportera cette nouvelle mouture ?

#### Des éclaircissements, de petites et grandes évolutions.

- Le texte différencie et définit plus clairement les Examens des Caractéristiques Génétiques de la Personne (ECGP) « somatiques » et « constitutionnels ».

- L'ECGP sera autorisé en post-mortem afin de faciliter l'identification de prédispositions génétiques aux cancers au profit des familles concernées.
- Les résultats d'analyses génétiques d'un patient décédé pourront être rendus aux apparentés dont le médecin possède les coordonnées.
- La prescription des ECGP devient possible par les conseillers en génétique sous délégation médicale.

La place des conseillers dans l'activité des services de génétique est mieux reconnue par cet assouplissement de la loi. En revanche les rendus de résultats d'analyse génétique restent un acte médical, non-autorisé aux conseillers.

Cliquez ici pour suivre l'avancement du parcours législatif sur le site du sénat



## Réalisation d'un film à destination des patients éligibles à une « analyse de l'exome théranostique »

La médecine personnalisée prend une place de plus en plus importante dans la prise en charge des patients en cancérologie, notamment avec la réalisation de séquençages d'exomes à visée théranostique. Cette démocratisation doit absolument s'accompagner d'une information claire et solide aux patients, à la fois sur le déroulement d'une telle analyse mais surtout sur ses implications. En effet, cette approche destinée à mettre en évidence des variations génétiques spécifiques de la tumeur, afin de proposer un traitement personnalisé au patient, peut également révéler des variations pathogènes au niveau constitutionnel et donc une prédisposition génétique héréditaire aux cancers. Cette éventuelle mise en évidence doit être expliquée en amont de l'analyse dans la mesure où elle impactera le patient ainsi que son entourage familial, en termes de surveillance et de prévention. Cette exigence d'information est d'ailleurs inscrite dans la future loi de bioéthique attendue au cours de l'année 2021.

Dans le cadre d'une « analyse de l'exome à visée théranostique », une vidéo d'information de moins de 6 minutes, destinée aux patients, est disponible par le lien ci-dessous. Elle a été réalisée par les équipes d'oncogénétique de GIMI et financée par le Cancéropôle Est, avec l'accompagnement du réseau ONCOBFC.

Ce support est mis à disposition de tous les médecins prescripteurs, qui pourront ainsi en proposer le visionnage aux patients afin d'éclaircir les tenants et aboutissants de cette analyse.

Des flyers d'information imprimés sont disponibles sur simple demande.



Cliquez ici pour voir la vidéo



## SOIN

### Déploiement progressif des RCP d'oncogénétique dans le DCC

Le dossier communicant de cancérologie (DCC) a été créé dans le cadre du plan cancer 3 pour favoriser l'échange de données médicales entre professionnels de santé hospitaliers et libéraux. Il est complémentaire au Dossier Médical Partagé pour assurer la prise en charge globale de la personne en permettant l'accès des professionnels de santé autorisés quel que soit le lieu d'accompagnement du patient. Les RCP d'oncogénétique sont amenées à être intégralement déployées dans le DCC au cours de l'année 2021. Une première phase de tests a été débutée au CGFL avec les RCP

oncogénétique « gynécologique » qui ont été déployées dans le DCC au mois de janvier 2021 et qui vont s'élargir aux dossiers du CHU de Dijon dans les prochains mois. Les RCP d'oncogénétique « digestive » viendront ensuite finaliser la transition.



## SOIN

### Les nouvelles réunions de concertation pluridisciplinaires nationales d'oncogénétique

Par le Dr Sophie Nambot

**Au cours des dernières années, l'oncogénétique a pris une place de plus en plus importante dans la prise en charge patients atteints de cancer. Afin d'aider les praticiens pour les situations complexes de diagnostic d'un syndrome de prédisposition, donner un avis sur les modalités de surveillance des patients porteurs et de dépistages des apparentés, discuter la poursuite des indications par des analyses de génome, plusieurs réunions de concertation pluridisciplinaires, auxquelles nous assistons, ont été créées. Voici les différentes RCP disponibles au niveau national :**



#### RCP PFMG 2025 nationale pour la partie oncogénétique

Cette RCP nationale a été mise en place dans le cadre du plan France Médecine Génomique 2025 à l'initiative du Groupe Génétique et Cancer pour discuter et valider les dossiers relevant des deux pré-indications d'oncogénétiques retenues par l'HAS pour analyse en génome entier sur une des deux plateformes SEQOIA ou AURAGEN. Elle concerne les patients atteints de cancers avec des antécédents familiaux sévères, et, les patients atteints de cancers dit « cas extrêmes » sporadiques, pour lesquels les analyses en panel de gènes sont négatives. La RCP a lieu mensuellement par visioconférence (2<sup>e</sup> jeudi de chaque mois) de 14 à 17h, animée par le

Dr Chrystelle COLAS du service d'oncogénétique de l'Institut Curie. Les équipes d'oncogénétique sont à disposition pour discuter de vos dossiers qui seraient éligibles au séquençage de génome :

[sophie.nambot@chu-dijon.fr](mailto:sophie.nambot@chu-dijon.fr)

[ma1collongerame@chu-besancon.fr](mailto:ma1collongerame@chu-besancon.fr)

#### RCP Li-Fraumeni

La RCP nationale LFS (Li Fraumeni Syndrome) a pour objectif de discuter les aspects diagnostiques et thérapeutiques des tumeurs associées aux variations germinales de *TP53*. Les indications de tests pré-symptomatiques, les modalités de suivi chez les patients et apparentés enfants et adultes, les images suspectes sur l'imagerie notamment lors du suivi pré-symptomatique et les éventuelles adaptations thérapeutiques pour la prise en charge de tumeurs y sont discutées.

La RCP a lieu mensuellement, le 4<sup>ème</sup> mercredi du mois, en visioconférence sécurisée sous la responsabilité des Drs Nadège CORRADINI & Laurence BRUGIERES. Un quorum constitué de généticiens, notamment de l'équipe de Rouen, pédiatres oncologues, oncologues médicaux, radiologues et radiothérapeutes participe à cette réunion.

Contact pour information ou soumission d'un dossier :

[valerie.leonie@lyon.unicancer.fr](mailto:valerie.leonie@lyon.unicancer.fr)

## Création d'une RCP nationale d'oncogénétique pédiatrique

Cette RCP est en cours de création par le groupe oncogénétique de la SFCE (Société Française de lutte contre les Cancers et les leucémies de l'Enfant et de l'adolescent) avec un objectif de mise en place en milieu d'année 2021.

Les objectifs de cette réunion sont de présenter des dossiers familiaux génétiques portant sur des questions de prédisposition aux cancers de l'enfant quand : les premières analyses génétiques n'ont pas permis de mettre en évidence une prédisposition mais que l'histoire personnelle ou familiale incite à poursuivre les investigations (identification spécifique des cas pédiatriques dans la RCP PFMG2025) ; le dossier justifie une discussion collégiale pour valider l'indication d'une analyse génétique constitutionnelle chez le patient ou un apparenté, ou pour

définir des modalités de surveillance du patient +/- de conseil génétique pour la famille en l'absence de recommandations publiées ; des analyses génétiques réalisées dans le cadre du soin ou de la recherche ont mis en évidence une variation génétique constitutionnelle n'ayant pas de rapport avec l'affection du patient, et qui justifie une réflexion/proposition collégiale pour le conseil génétique familial.

La RCP nationale d'oncogénétique pédiatrique se réunira de façon mensuelle par visioconférence. Un quorum qui comporte des pédiatres oncologues, des généticiens, des biologistes et des radiologues est en charge de l'élaboration d'une conclusion éclairée pour chaque dossier, éventuellement après l'avis des experts de chaque pathologie. L'organisation de cette RCP reposera sur des praticiens de 4 centres : Lyon (Dr Nadège CORRADINI), Rennes (Dr Philippe DENIZEAU), Institut Curie (Dr Franck BOURDEAUT), Institut Gustave Roussy (Dr Léa GUERRINI-ROUSSEAU).

## SOIN

# Une nouvelle plateforme d'expertise Maladies Rares au service des patients de Bourgogne-Franche-Comté (BFC)



### Contexte

Dans le cadre des plans nationaux maladies rares 1 et 2, le ministère de la santé a labellisé des centres de références (CRMR) maladies rares, des centres de ressources et de compétences (CRC) et des centres de compétences (CCMR) sur tout le territoire. Ces structures ont pour but de diminuer l'errance diagnostique, d'assurer une meilleure prise en charge des patients, d'organiser les parcours de soins et d'améliorer la qualité de vie et l'autonomie des patients et leurs familles. Elles ont également des missions d'enseignement et de recherche. Ces centres sont organisés autour de 23 filières de santé nationales par groupes de pathologies.

### Qu'est-ce qu'une plateforme d'expertise maladies rares ?

Afin de renforcer les interactions entre les CRMR/CCMR/CRC, les laboratoires de diagnostic, les unités de recherche, et les associations de personnes malades, un appel à projet a été lancé en 2019 pour déployer en 2020 10 premières plateformes pilotes maladies rares en France. Ces plateformes visent à mieux travailler ensemble à l'échelle des établissements de santé grâce à une mutualisation des compétences et coordonner les efforts autour de l'organisation des soins, de la recherche et de l'enseignement dans le domaine des maladies rares.

### Une plateforme d'expertise maladies rares BFC

Le dossier déposé par les CHU de Dijon et de Besançon a été retenu. Cette plateforme d'expertise s'est mise en place en Juin 2020. Des locaux spécifiques ont été individualisés au 7<sup>e</sup> étage de l'Hôpital d'Enfants du CHU de Dijon. Elle fédère 11 CRMR et CRC (8 à Dijon et 3 à Besançon) et 101 CCMR (46 à Dijon et 55 à

Besançon), appartenant à 22 filières de santé maladies rares. Elle interagit également de façon très coordonnée avec la fédération hospitalo-universitaire FHU TRANSLAD Bourgogne Franche Comté. Le coordonnateur médical est le Professeur Laurence Olivier-Faivre du CHU de Dijon. Le comité de pilotage pluridisciplinaire est assisté d'un chef de projet, Elodie Gautier, d'une secrétaire à mi-temps sur le site de Dijon, Sonia Goerger, et d'une TEC, Julie Gucciardi, sur le CHU de Besançon.

### Les premières missions de plateforme d'expertise maladies rares BFC

Le premier objectif de la plateforme est de donner une visibilité aux maladies rares en BFC et l'offre de soins, en particulier par la mise en place d'un numéro dédié pour l'orientation, d'un site internet et d'une plaquette dédiés.

### Parmi les 3 axes de travail, les premiers projets ont déjà pu voir le jour ou sont en cours:

- **Soin** : mise en place de consultation douleur dédiée aux maladies rares, mise en place d'une aide à la prescription des analyses innovantes de génome pour un accès plus large, en lien avec les plateformes du Plan France Médecine Génomique 2025 par le recrutement d'une assistante de prescription, mise en place d'une RCP thérapeutique et maladies rares, projet pilote d'activité physique adaptée, extension des initiatives de télémédecine au domicile du patient
- **Formation/information** : mise en place d'une réunion patients/familles/soignants trimestrielle, exposition photos de patients atteints de maladies rares « Haut-delà des clichés », coordina-

tion locale de la Journée Internationale des Maladies Rares, mise en place d'une nouvelle formation « patients-partenaires pour co-animer un enseignement » au sein de l'UBFC, pérennisation des « dej maladies rares » pour les médecins de la région

- **La recherche :** Mise en place d'un soutien dans le montage des projets de recherche sur les maladies rares

Ce travail est mené en collaboration avec les associations de patients.

### Comment contacter la plateforme ?

Numéro d'appel pour une demande de renseignement et d'orientation sur les maladies rares : **03 80 28 14 78** ou **03 80 66 90 05**

Mail dédié : [plateforme.maladiesraresbfc@chu-dijon.fr](mailto:plateforme.maladiesraresbfc@chu-dijon.fr)

### Une nouvelle fonction en génétique : assistant de prescription



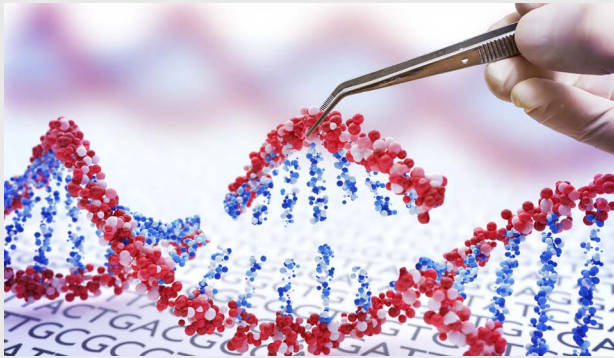
Une assistante de prescription, Léa Gaudillat, conseillère en génétique de formation, est arrivée en septembre 2020 pour aider à la prescription des examens de génome adressés à la plateforme AURAGEN pour les CHU de Dijon et de Besançon dans le domaine des maladies rares, financé par le Plan Maladies Rares 3. Ce type de poste est potentiellement attendu dans le futur pour aider aux prescriptions en oncogénétique.

## RECHERCHE

# Intérêt clinico-biologique du séquençage d'exome dans les syndromes lymphoprolifératifs

Par Romain Aucagne, Cyril Fournier et Mary Callanan

**Stratégie de dépistage de mutations somatiques « actionnables » et de découverte de nouveaux variants ciblant des facteurs clefs de la régulation épigénétique de la différenciation des lymphocytes B**



Le laboratoire « IGEO : Innovation Génétique et Épигénétique en Oncologie » du CHU de Dijon, équipe SAPHIHR/EPI2THEM de l'unité Inserm UMR 1231, s'intéresse à l'innovation diagnostique (approches génomiques) et à la génomique fonctionnelle des hémopathies malignes. L'équipe a récemment mis en place un *pipeline* d'analyse bioinformatique pour exomes somatiques dans ces cancers. La stratégie de découverte de variants et d'interprétation permet d'identifier des mutations somatiques d'intérêt diagnostique, pronostique et thérapeutique, et de découvrir de nouveaux variants d'intérêt physiopathologique ciblant en particulier les grandes voies de régulation transcriptionnelle et épigénétique de l'hématopoïèse.

L'équipe a montré la puissance de cette approche au travers de l'analyse d'exome chez un patient présentant une leucémie lymphoïde chronique B (LLC-B) atypique en échec thérapeutique. L'exploration bioinformatique (Cyril Fournier) des

exomes (diagnostic et progression) de ce patient a permis l'identification d'une nouvelle mutation « perte de fonction » du facteur de transcription *PAX5*, ainsi que d'une mutation potentiellement actionnable de *BRAF*. En outre, des mutations « perte de fonction » non rapportées jusqu'ici dans la LLC-B, du facteur de transcription *NKX2-3*, impliqué dans le développement et la domiciliation des lymphocytes et du régulateur épigénétique *LRIF1* engagé dans la compaction de la chromatine et le *silencing* génique, ont été détectées. La réanalyse, par notre pipeline, de données d'exome issues d'une cohorte de 1001 patients atteints d'un lymphome B diffus à grandes cellules (DLBCL) (fournies par le laboratoire de Sandeep Dave, Duke University, USA) révèle la présence de mutations inédites de *NKX2-3* et de *LRIF1* dans un sous-groupe de patients. La modélisation fonctionnelle de ces mutations sera explorée par CRISPR-Cas9 (plateforme « CRIGEN : CRISPR Innovative Genomics » au sein de l'unité IGEO, Romain Aucagne). L'arrivée, dans le cadre du programme France Génomique 2025, de l'indication « exome somatique » dans les DLBCL réfractaires laisse présager la validation clinique prospective de nos découvertes.

*Identification of novel, clonally stable, somatic mutations targeting transcription factors PAX5 and NKX2-3, the epigenetic regulator LRIF1, and BRAF in a case of atypical B-cell chronic lymphocytic leukemia harboring a t(14;18)(q32;q21). Burt B, Ramla S, Fournier C, Abrey-Recalde MJ, Sauter C, Chrétien ML, Rossi C, Duffourd Y, Ragot S, Buriller C, Tournier B, Chapusot C, Nadal N, Racine J, Guy J, Bailly F, Martin L, Casasnovas O, Bastie JN, Caillot D, Albuissou J, Broccardo C, Thieblemont C, Delva L, Maynadié M, Aucagne R, Callanan MB. Cold Spring Harb Mol Case Stud., 2021, PMID: 33608382.*

## RECHERCHE Avancement de l'étude Exoma 2

par *Émilie Rederstorff*

L'étude EXOMA 2 a été ouverte au CGFL le 26 août 2020. Quatre autres centres ont également été ouverts depuis fin 2020. Le CHU de Dijon (15/12/2020), le centre Oscar Lambret de Lille (24/11/2020), l'institut Bergonié de Bordeaux (25/11/2020) et l'Hôpital Franco-Britannique de Levallois (1/02/2021). Les centres du CHRU de Besançon et du CHU de Poitiers devraient rejoindre les centres ouverts d'ici la fin Mars 2021.

174 patients sont attendus dans chacune des 8 cohortes de l'étude. Le premier patient de l'étude a été inclus le 2 septembre 2020 et à ce jour 112 patients ont été inclus dans les différentes cohortes de l'étude selon la répartition ci-dessous, dont 103 patients au CGFL.



Cohortes	Inclusions
Sein métastatique	37
Prostate métastatique	1
Poumon métastatique	12
Colorectal métastatique	7
ORL métastatique	0
Ovaire métastatique	2
Pancréas métastatique	18
Autre cancer	35
<b>Total</b>	<b>112</b>

## RECHERCHE Projet PERSONALISE

Par le Pr *Christel Thauvin-Robinet*

Le projet PERSONALISE, dédié à la médecine génomique personnalisée, est un projet intégré et fédérateur du domaine prioritaire 3 de l'ISITE-BFC (traitements innovants des maladies chroniques et inflammatoires ; sciences de l'expertise humaine ; soins intégrés et centrés sur le patient, dédié aux soins individualisés et intégrés). PERSONALISE se positionne à l'interface entre la clinique, dans ses composantes diagnostique, thérapeutique et recherche, la recherche fondamentale et l'innovation en génomique et en pharmaco-imagerie. Il capitalise sur quatre axes forts afin de développer de nouvelles approches diagnostiques et thérapeutiques au service des professionnels de santé et des patients atteints de maladies rares / communes ou de cancer :

- **Axe 1** : Le développement de la génomique et des signatures physiopathologiques.
- **Axe 2** : Le développement des stratégies de pharmaco-imagerie et de techniques d'imagerie multimodales.
- **Axe 3** : Le développement de thérapies innovantes et d'essais cliniques, en particulier les approches immunologiques, pour favoriser le passage de la recherche vers le patient.
- **Axe 4** : Un travail important sur les questions éthiques, économiques et sociales au travers de projets de recherche en sciences humaines et sociales.
- **Axe 5** : L'enseignement professionnel et l'information du patient afin de disposer des informations les plus avancées en médecine de précision et de permettre l'autonomie du patient.

Ce projet a reçu un soutien financier de l'ISITE, de la Région Bourgogne Franche-Comté et du FEDER Bourgogne

Pour l'axe 1, des résultats inédits ont été obtenus en 2020, grâce à l'intégration d'approches multi-omiques dans le domaine des maladies rares avec anomalies du développement au sein de l'équipe GAD, UMR1231.

L'intégration du séquençage du génome et du transcriptome à lecture courte a permis d'identifier de nouveaux événements génomiques non codants causaux ou fortement candidats, non identifiables par des approches standards (c.à.d. CGH-array et séquençage d'exome). Les variations génomiques candidates ont ainsi permis d'avancer dans l'intégration de stratégies multi-omiques telles que les explorations génomiques (séquençage d'ADN à lecture longue, cartographie optique) et épigénomiques (par exemple, techniques de capture de conformation chromosomique, séquençage d'immunoprécipitation de la chromatine et analyses de méthylation de l'ADN) dans les fibroblastes dérivés de patients ou des neurones dérivés de cellules souches pluripotentes.

Ces résultats préliminaires ont été diffusés sous forme de présentations orales à la Société Européenne de Génétique Humaine à Berlin et aux Assises de Génétique Humaine et Médicale à Tours en 2020. Ces résultats ont permis à l'institut GIMI de gagner en visibilité au niveau national et international.





## RECHERCHE

# LE DOSAGE DE L'ADN D'HPV CIRCULANT : UN NOUVEAU BIOMARQUEUR POUR LE SUIVI DES CANCERS LIÉS À HPV

*Par Zohair Selmani, David Guenat, Jean Luc Prétet, Stefano Kim et Christophe Borg*

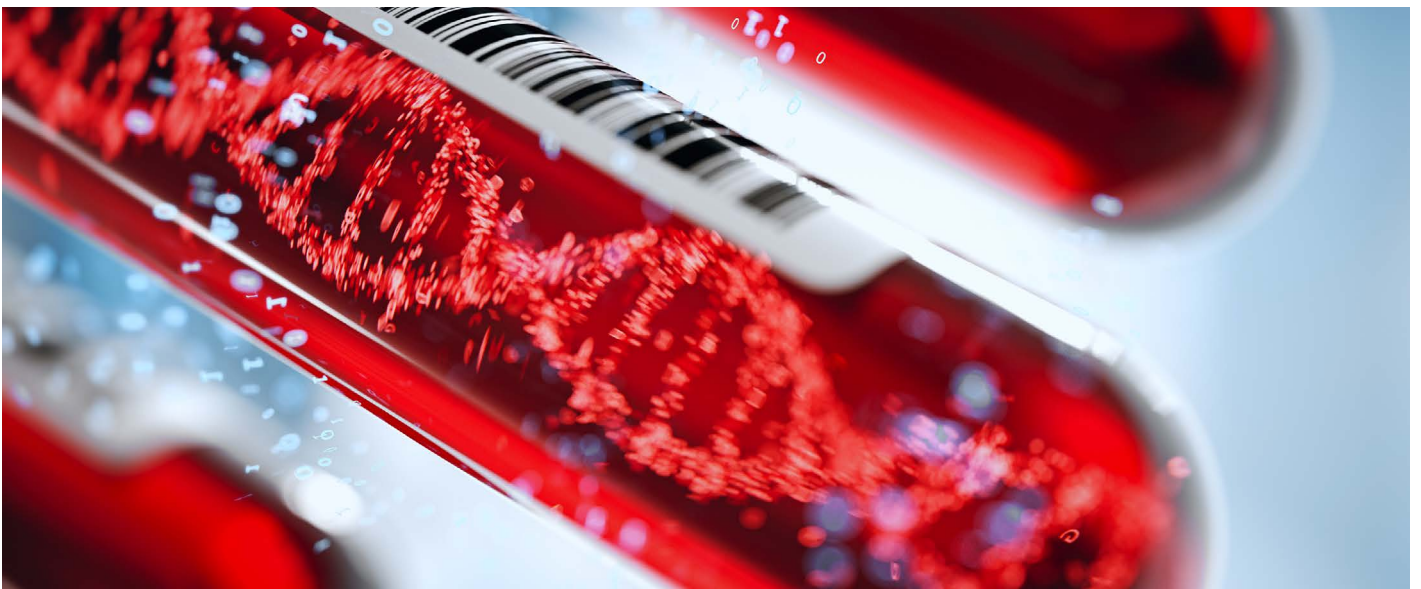
Dans un contexte de pathologie tumorale, une partie de l'ADN circulant libre (ADNcl) provient des cellules malignes et est appelé ADN tumoral circulant (ADNtc). Il est libéré par sécrétion active et par les mécanismes de mort cellulaire regroupant l'apoptose et la nécrose. Dans le plasma de patients atteints de cancers, une quantité plus importante d'ADNcl est retrouvée comparativement aux sujets sains. L'étude de l'ADNtc à partir d'une prise de sang (biopsie liquide) est une méthode non invasive qui peut être facilement répétée pendant la prise en charge du patient. La biopsie liquide permet ainsi d'évaluer la maladie résiduelle (tumeur primaire ou métastases), l'efficacité du traitement ou encore de révéler l'émergence de résistance aux traitements ainsi que l'apparition de nouvelles mutations.

L'étude des biopsies liquides nécessite des techniques de biologie moléculaire extrêmement sensibles comme la PCR digitale (dPCR). Cette technique repose sur des réactions de PCR à partir de séquences cibles isolées dans un compartiment ou partition. Après amplification à l'aide d'une sonde fluorescente, chaque partition est analysée individuellement, permettant la mise en évidence des séquences d'intérêt, y compris lorsqu'elles sont présentes en très faible proportion. À ce jour, les performances de la dPCR permettent la détection d'évènements rares représentant 0,1 à 0,01 % de l'ADNcl présent dans l'échantillon (contre 1-5 % pour des PCR conventionnelles). Par ses caractéristiques, la dPCR est un outil incontournable pour l'analyse des biopsies liquides.

Notre équipe a utilisé cette technologie pour détecter des copies de l'ADN de papillomavirus humains de type 16 dans le plasma de patients atteints de cancers épidermoïdes induits par ce virus.

L'équipe d'oncologie médicale du CHRU de Besançon a mené une étude pour optimiser la prise en charge des cancers épidermoïdes du canal anal au stade métastatique. Cette maladie, dont l'incidence est croissante, est principalement initiée par l'exposition au virus HPV. Nous avons pu montrer que l'intensification des chimiothérapies permettait une rémission complète et durable pour 40 % des patients. (Epitopes-HPV02 ; Stefano Kim et al Lancet Oncology 2018.) Nous avons quantifié le nombre de copies d'ADN codant pour l'oncoprotéine E6 dans le plasma des patients inclus dans l'étude Epitopes-HPV02 (Kim S et al Clinical Cancer Res 2019). L'analyse s'est avérée extrêmement sensible. La détection d'ADN d'HPV a été possible pour l'ensemble des patients au diagnostic. Ce nouveau biomarqueur moléculaire présente un intérêt pour le suivi des patients. En effet, l'intensification de la chimiothérapie a permis l'obtention d'une réponse moléculaire complète (absence d'ADN circulant HPV) chez 60 % des patients. Plus de la moitié de ces patients inclus dans Epitopes-HPV02 sont toujours en situation de rémission complète.

**En conclusion, le dosage de l'ADN d'HPV circulant codant pour les oncoprotéines E6 ou E7 représente une nouvelle approche pour le diagnostic et le suivi des patients présentant des cancers épidermoïdes liés à HPV.**



## RECHERCHE

# Avancement de l'étude Extrican

### Place de la stratégie d'analyse de l'exome dans l'identification de facteurs de prédisposition génétique dans les formes précoces de cancer

Sur les 6 centres investigateurs prévus dans l'étude, 5 sont ouverts. Le dernier centre, la polyclinique Courlancy de Reims, devrait être ouvert très prochainement. En mai 2021, 22 inclusions de cas index ont été réalisées : 8 au CGFL, 9 au CHU de Besançon, 3 au CHU de Dijon et 2 au CHU de Reims. 18 cas sont des cancers sporadiques et 4 cas des cancers familiaux. Tous les dossiers sont présentés et discutés, pour en valider l'inclusion, au cours de la RCP interrégionale d'oncogéné-

tique qui se tient tous les deux mois. Les analyses concerneront un panel élargi de gènes impliqués dans l'oncogénèse dans un premier temps puis un élargissement à l'exome entier, à partir de la stratégie utilisée (cas sporadique en trio, cas familial avec apparentés).

## Point sur l'étude Visage Onco

L'étude présentée dans la précédente newsletter, s'intéresse à la « Valeur associée aux données secondaires en oncogénétique ». Au mois de mai 2021, presque 80 % des inclusions ont été réalisées sur un total attendu de 50 patients, dont 32 patients sur 34 attendus dans la prise en charge dite « standard » (c'est-à-dire issue d'une analyse Exoma2), et 7 patients sur 16 attendus dans le bras « Extrican ».

## ENSEIGNEMENT

# Journées prévention santé les 7 et 8 février 2020

Une action du CGFL menée conjointement avec le CHU de Dijon dans le centre commercial Grand Quetigny durant 2 jours. Autour de stands d'information et d'ateliers ludiques pour petits et grands, médecins et professionnels de santé ont été présents pour échanger et sensibiliser sur les comportements à risques face au cancer.

Environnement, recherche, alimentation, addictions, dépistage, activité physique, autant de stands animés dans la bonne humeur et hors des murs de l'hôpital. Cette action de sensibilisation grand public aura également eu la vertu de faire se rencontrer des professionnels qui se côtoient peu souvent de manière informel.

L'équipe d'oncogénétique a été présente au travers de trois personnes qui se sont relayés tout au long de ces deux journées.



## ENSEIGNEMENT

# Méfiance sur les tests génétiques en ligne : témoignage



De plus en plus de personnes souhaitent en savoir plus sur leurs origines ou leurs prédispositions éventuelles à des pathologies. Des sociétés proposent depuis quelques années et pour des tarifs attrayant des analyses génétiques pour répondre à ces questions.

S'il est vrai que les avancées dans le domaine de la génétique médicale sont réelles, l'interprétation du génome d'une personne doit se faire avec prudence. Les conséquences d'une erreur d'interprétation sont loin d'être négligeables.

Derrière des slogans publicitaires attractifs des sociétés proposant de tels tests génétiques en ligne, se cachent une absence totale d'encadrement médical pouvant conduire à une mauvaise interprétation de vos données personnelles de santé. Ces tests, commercialisés par des entreprises basées à l'étranger, sont interdits en France. Ces résultats remis sans accompagnement par un médecin ou par un conseiller en génétique sont très anxiogènes et laisse le patient dans l'incertitude de la conduite à tenir.

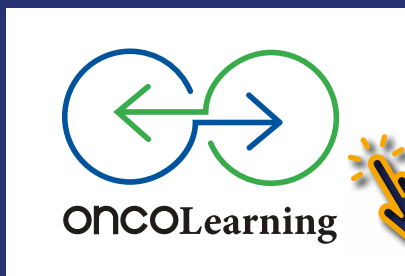
Mathieu témoigne de son expérience mise en ligne par la filière de santé AnDDI-Rares : [Cliquez ici pour voir la vidéo](#)



## AU DETOUR DU WEB E-learning « oncogénétique » dédié aux infirmières

Le réseau oncoBFC offre à l'ensemble des professionnels de santé en Bourgogne-Franche-Comté des formations à distance au travers de sa plateforme oncoLearning.

Un module « oncogénétique » dédié spécifiquement aux infirmières a été produit par notre conseiller en génétique Geoffrey Bertolone.



**OncoGenetique.fr**

Une ressource  
pour les patients

Le site proposé par le Fonds Avenir Masfip\* constitue une ressource d'informations riches et imagées. On y trouve notamment de nombreuses fiches téléchargeables qui répondent aux principales questions que les patients et leurs familles peuvent se poser.

*\*Le Fonds Avenir Masfip a été créé avec pour ambition de soutenir des initiatives innovantes dans toutes les dimensions de l'oncogénétique, qu'elles soient sociales, médicales ou éthiques vis à vis des pathologies féminines.*

**Fonds de soutien  
AVENIR MASFIP**  
Recherche et accompagnement en oncogénétique

## Dernières conférences GIMI

### 10<sup>e</sup> conférence « Soirée de l'oncogénétique »

qui a eu lieu le 11/02/2020 à Mirande (21000) - Hôtel Kyriad - 19h00

Une cinquantaine de participants



### 11<sup>e</sup> « Conférence grand public »

Destinée aux patients prédisposés aux cancers ainsi qu'à leurs familles, cette conférence initialement prévue le 12/06/2020 à Dijon a été reprogrammée en version 100 % digitale jeudi 8 avril dernier. 46 connexions ont été dénombrées.



## Agenda

**MARDI 1<sup>ER</sup> JUIN 2021**

SALLE D'ÉVÈNEMENTS - 5<sup>E</sup> ÉTAGE HALL B AU CHU DE DIJON  
AVEC APÉRITIF DINATOIRE

12<sup>E</sup> CONFÉRENCE D'ACTUALITÉ GIMI  
« INCERTITUDE ET ANTICIPATION EN LIEN  
AVEC LA MÉDECINE GÉNOMIQUE »

CONFÉRENCE ANIMÉE PAR LE PR MARCELA GARGIULO,  
PSYCHOLOGUE CLINICIENNE ET PSYCHOTHÉRAPEUTE,  
PARIS, PITIÉ SALPÊTRIÈRE