

# LA NEWSLETTER DE L'ONCOGÉNÉTIQUE



N°7 /// NOVEMBRE 2023

## Editorial par le Dr Sophie NAMBOT

L'année 2022-2023 a été marquée par des évolutions majeures dans le domaine du soin, notamment le développement des analyses théranostiques.

L'AMM de l'Olaparib (inhibiteur de PARP) dans la prise en charge du cancer du sein en 2022 a conduit à une réorganisation des circuits de consultation oncogénétique et des analyses urgentes pour assurer une prise en charge optimale des patients concernés. En projection d'un élargissement des indications des inhibiteurs de PARP (déjà existantes pour le cancer de l'ovaire, de la prostate et du pancréas) et d'après l'exemple de centres de génétique étrangers, notamment anglais ou néerlandais, et de quelques centres français, l'équipe de génétique de Dijon a décidé de former les oncologues sénologues du CGFL à la prescription d'analyse génétique constitutionnelle à visée théranostique. Cette démarche, appelée Mainstreaming, permet de réduire les délais de prescription d'analyse théranostique et d'anticiper un allongement des délais de consultation oncogénétique, qui serait défavorable pour les indications de test habituelles. On constate déjà une augmentation globale de l'activité en 2022 pour la Bourgogne avec 2838 consultations d'oncogénétique par rapport à 2540 en 2019 (période pré Covid).



Au-delà des cancers traités par inhibiteurs de PARP, le champ des analyses théranostiques explose pour tous les types de cancers. La recherche de cibles thérapeutiques est maintenant accessible à tous par le séquençage du génome tumoral dans le cadre du plan France Médecine Génomique 2025. Les indications et les circuits de prescription sont maintenant bien appréhendés dans le domaine des maladies rares, mais sont encore peu développés dans le domaine du cancer. Un travail d'information et de formation des spécialistes concernés est en cours au CHU de Dijon, et doit être réalisé sur l'ensemble du territoire français pour qu'un plus grand nombre de patients puissent bénéficier d'un séquençage de génome théranostique. Des postes de chargés de parcours génomique ont spécialement été créés pour former et accompagner tout spécialiste voulant prescrire ce type d'analyse sur la plateforme nationale.

En parallèle de l'activité de soin, les projets de recherche et les activités grand public ne sont pas en reste cette année. L'équipe a été à l'initiative de différentes études de recherche et participe à de nombreux projets extérieurs, détaillés dans cette newsletter.

Un programme d'éducation thérapeutique pour les patientes ayant présenté un cancer et porteuse d'une variation *BRCA1/BRCA2/PALB2* est en cours de montage et devrait être mis en place dès 2024 grâce à une collaboration entre le CHU et le CLCC de Dijon. Nous espérons que cette offre éducative sera plébiscitée et nous envisageons de proposer dans un second temps un programme aux patientes asymptomatiques.

# GIMI

GENOMIC AND IMMUNOTHERAPY  
MEDICAL INSTITUTE



## SOIN



### Nouvelle conseillère en génétique à Dijon

Originnaire du Jura et après avoir travaillé plus de 3 ans aux Hospices Civils de Lyon, Juliette SANTENARD a rejoint l'équipe de génétique de Dijon en avril 2023, à la suite du départ de Marion ROBERT. Dans le cadre de son activité de Conseillère en génétique, elle va assurer des consultations de génétique médicale, d'oncogénétique et de diagnostic prénatal au CHU de Dijon. Elle réalisera également des consultations avancées d'oncogénétique aux centres hospitaliers d'Auxerre et de Mâcon.



### Nouvelle TEC au CHU de Dijon

Suite au départ de Barbara LEYTREY, Technicienne d'études cliniques dans le service de génétique du CHU de Dijon, Mélodie SOTO lui succède depuis mars 2023, après l'obtention d'une maîtrise en biologie cellulaire et génétique à la faculté des Sciences Fondamentales et Appliquées de Poitiers. Elle s'occupe du suivi des études de génétique en promotion externe, ainsi que d'une partie des études de promotion interne. Elle est également en charge du suivi des personnes prédisposées aux cancers digestifs et aux polyposes du CHU de Dijon et des centres hospitaliers périphériques.

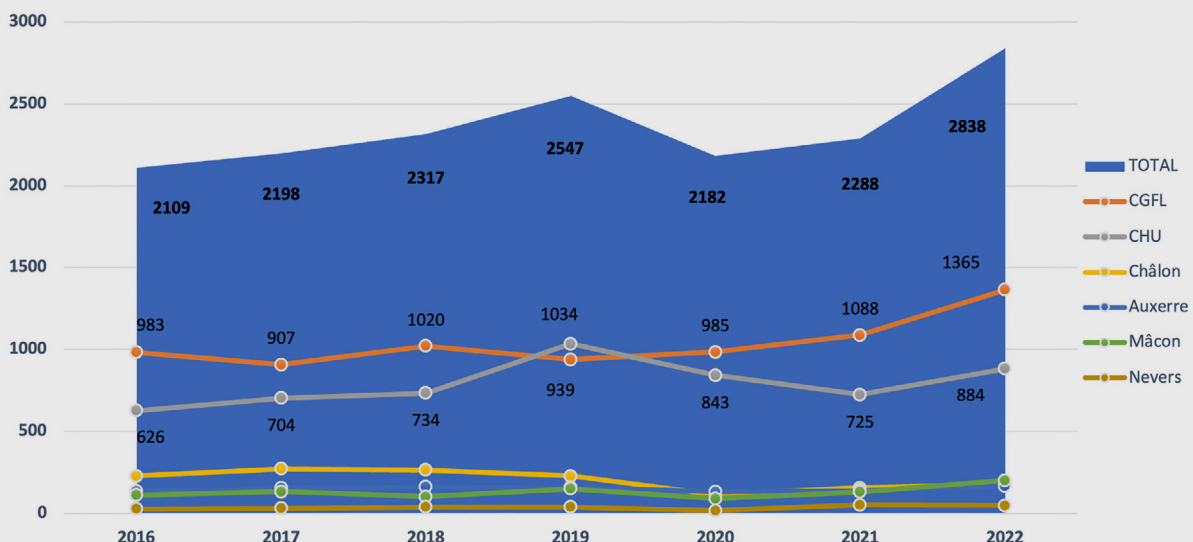


### Une conseillère en génétique supplémentaire au CHU de Besançon

Juliette JACQUIN a rejoint l'équipe d'oncogénétique du CHU de Besançon depuis juillet 2022 après l'obtention de son diplôme de Conseillère en génétique à la faculté de médecine d'Aix-Marseille. Elle vient renforcer l'équipe présente, composée du Dr Marie-Agnès COLLONGE-RAME d'Alexandre DAMETTE, Conseiller en génétique, de Céline POPULAIRE-VENTRON, Cheffe de projet et enfin de deux secrétaires, Isabelle POIREY et Pauline ISABEY (40%).

## Record de consultations oncogénétiques

Suite à la pandémie de Covid-19, qui a eu un impact significatif sur la fréquence des consultations en oncogénétique et dont les conséquences se sont étendues jusqu'en 2021, nous sommes ravis de constater une remarquable reprise d'activité en 2022, qui dépasse les niveaux observés avant la crise.



## SOIN

# Impact sur l'activité du laboratoire de biologie moléculaire du CGFL suite à l'AMM de l'Olaparib dans la prise en charge du cancer du sein

En 2022, 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 d'une variation pathogène/probablement pathogène (classe 4 ou 5) constitutionnelle dans le gène *BRCA1* ou *BRCA2*. Cette nouvelle indication théranostique implique de tester des patients qui ne répondent pas aux critères d'indication pour la recherche de prédisposition génétique au cancer et qui n'auraient donc pas été testés auparavant (cancer du sein sans antécédents familiaux RH+ HER2- à haut risque >40 ans ou bilatéral >50 ans ou triple négatif >70 ans).

Même si cela concerne un pourcentage limité de patients, l'impact sur l'activité du laboratoire est particulièrement important. En effet, l'organisation mise en place au CGFL prévoit la réalisation de l'analyse constitutionnelle dans un délai raccourci de 6 semaines.

Avec un an de recul, l'activité a augmenté d'environ 15%. Mais surtout, le pourcentage de panels en circuit urgent est passé de 11 à 31%, nécessitant une organisation optimale de l'ensemble de l'activité (secrétariat, équipe technique, bioinformaticiens et biologistes). Le défi est réussi puisque la très grande majorité des dossiers sont rendus dans les délais impartis.

## SOIN

# Ouverture de la prescription des analyses génétiques constitutionnelles à visée théranostique aux oncologues du CGFL

Les demandes de consultations oncogénétiques pour la prescription d'analyse théranostique ont de fait aussi augmenté. Pour le moment, ces indications sont absorbées dans le flux de consultations. Néanmoins, afin d'anticiper la montée en puissance de ces indications et donc des consultations en parallèle de l'activité habituelle, il a été décidé lors du dernier Comité Sein du CGFL de proposer une formation interne aux oncologues du Centre à la prescription constitutionnelle pour les patients ne présentant pas les critères d'indication de test génétique habituels.

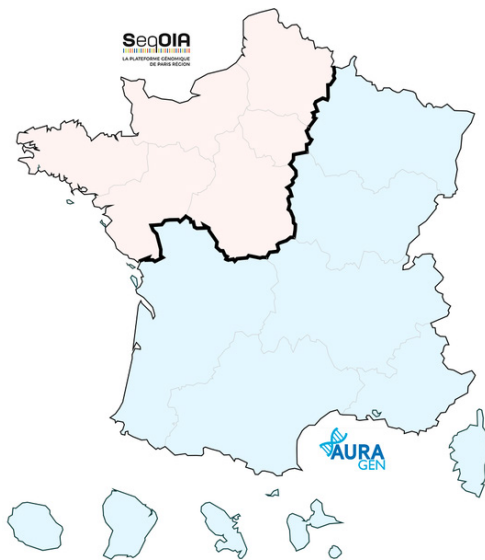
### Plusieurs outils ont été mis en place afin d'accompagner cette évolution :

- Une vidéo de formation a été créée en collaboration avec le service communication du CGFL pour les oncologues futurs prescripteurs ;
- Une charte de bonnes pratiques a été élaborée, afin de fixer les engagements mutuels des oncologues futurs prescripteurs et du service d'oncogénétique.
- Un outil dédié a été développé sur Oncoclic par les créateurs de l'application et l'équipe d'oncogénétique, pour vérifier l'absence d'indication de consultation d'oncogénétique (<https://www.oncoclic.fr/>);
- Une fiche de prescription simplifiée a été construite dans le DPI Clinicom ;
- Une note d'information synthétique accompagnera la prescription et sera mise à disposition du patient ;



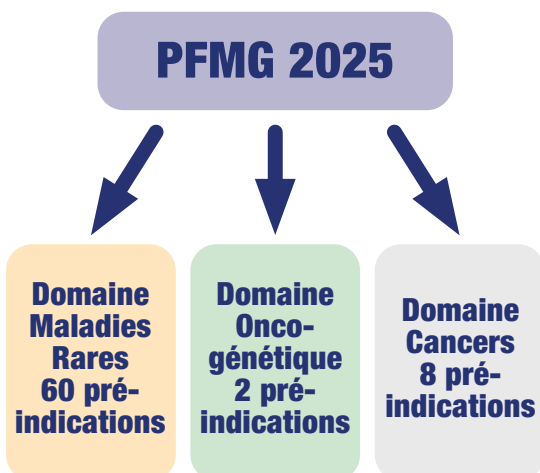
SOIN

# Le plan France Médecine Génomique (PFMG) dans le domaine de l'oncogénétique et du cancer



Le Plan France Médecine Génomique 2025 a été mis en place en 2016 par le Ministère de la Santé pour s'assurer que chacun puisse accéder aux nouvelles technologies de médecine génomique de manière équitable sur le territoire. La France a été séparée en deux parties et chacune d'elle est rattachée à l'un des deux laboratoires de séquençage de génome : SeqOIA (Paris) ou AURAGEN (Lyon). Il existe trois domaines d'activités : les maladies rares, l'oncogénétique et le cancer.

Face à l'augmentation de la demande et la complexité du parcours de prescription, plusieurs postes de chargés de parcours génomique (CPG) ont été financés afin d'aider les prescripteurs dans la démarche. Il s'agit le plus souvent de conseiller en génétique. Au CHU de Dijon, Madame Léa GAUDILLAT est la CPG pour le domaine maladies rares depuis 2020. L'augmentation de l'activité a poussé les autres conseillers en génétique du service à se former pour répondre plus rapidement à la demande.



Alors que le domaine des maladies rares est en réel progression en termes de nombre de prescription, le domaine de l'oncogénétique et du cancer n'atteignent pas les chiffres espérés par le PFMG. De nouveaux postes de CPG ont donc été créés pour aider à la mise en place du parcours et ainsi permettre d'augmenter le nombre de prescriptions. La prescription d'un génome dans le cadre théranostique doit être réalisée en étroite collaboration avec le service de génétique puisque cette analyse peut mettre en évidence une variation pathogène constitutionnelle responsable d'une prédisposition génétique au cancer (conséquences personnelles et familiales). Un financement pour un demi-poste de CPG a donc été attribué au CHU de Dijon en avril 2023 pour développer le domaine de l'oncogénétique et du cancer, le Centre Georges François Leclerc de Dijon ayant, quant à lui, préféré conserver pour l'instant les prescriptions d'exome au sein d'études internes.

Concernant le domaine oncogénétique, il s'agit de cas faisant évoquer fortement une cause génétique (cancers avec antécédents familiaux particulièrement sévères/cancers avec phénotypes tumoraux extrêmes et sans antécédents familiaux), mais que les panels actuels n'ont pas réussi à mettre en évidence. Les prescriptions sont réalisées en interne par le Dr Sophie NAMBOT (oncogénéticienne) avec l'aide de Madame Léa PATAY (CPG pour la partie oncogénétique et cancer) mais les dossiers doivent être discutés et validés en RCP nationale.

Concernant le domaine cancers, ce n'est que récemment que le service de génétique est entré dans le circuit. La spécificité de ce domaine est la réalisation d'un génome constitutionnel ET d'un génome tumoral. L'objectif est de mettre en évidence une variation tumorale permettant la mise en place d'un traitement ciblé. Il est également possible de trouver une variation sans traitement associé mais pouvant orienter vers des essais cliniques.

Une analyse de l'ARN tumoral avec étude de transcrits de fusion est également incluse dans l'analyse, de même que l'analyse de signatures mutationnelles, la charge mutationnelle tumorale (TMB), le statut d'instabilité micro-satellitaire, la recherche d'une perte d'hétérozygotie, ou le score LST (sous-score du test HRD).

Le faible nombre de prescriptions actuel peut être expliqué par différents facteurs tels que la complexité du circuit de prescription mais également la méconnaissance de la possibilité de demander une analyse de génome pour certains cas. La création du demi-poste de CPG va permettre tout d'abord de centraliser les quelques demandes qui ont déjà été réalisées au sein du service d'oncopédiatrie principalement afin de lever les éventuels blocages au lancement de la démarche. Elle permettra également d'accompagner les différents spécialistes souhaitant avoir accès à ces analyses dans les différentes étapes du parcours :

- Aide pour créer le dossier et compléter les informations cliniques
- Aide à l'inscription à la RCP correspondant au dossier
- Aide pour obtenir les documents réglementaires qui sont indispensables à la réalisation de l'analyse (consentement et feuille d'accompagnement du prélèvement).

Une réunion entre le service de génétique et les spécialistes du CHU a déjà été organisée afin de présenter toutes les préindications actuelles du PFMG dans le domaine du cancer et proposer notre aide pour la prescription. Nous espérons que la collaboration entre le service de génétique et les spécialistes amenés à prendre en charge des patients atteints de cancer permettra de faciliter le parcours et de proposer une analyse de génome à un plus grand nombre de patients.



## Il existe 8 préindications :

- Cancers avancés en échec thérapeutique de 1<sup>re</sup> ligne
- Cancers rares
- Cancers de primitif inconnu
- Leucémie aigues réfractaires ou en rechute chez l'adulte
- Lymphome de diagnostic incertain
- Lymphome B diffus à grandes cellules en rechute ou réfractaires
- Cancers et leucémies pédiatriques au diagnostic
- Cancers et leucémies pédiatriques en échec de traitement

## SOIN

### Un Hôpital de jour « Li-Fraumeni » au CGFL

Les patients porteurs d'une variation du gène *TP53*, responsable du syndrome de Li Fraumeni, doivent réaliser une surveillance médicale annuelle lourde au travers d'une succession d'examen d'imagerie (IRM corps entier, IRM cérébrale, IRM mammaire), d'un bilan sanguin, ainsi que d'un suivi dermatologique.

Au CGFL, depuis novembre 2022, un hôpital de jour a été mis en place pouvant accueillir deux patients le 1<sup>er</sup> mercredi de chaque mois. Ce parcours de soin simplifié leur donne la possibilité de bénéficier en une journée, du bilan sanguin, d'une consultation avec une psychologue, d'une consultation d'oncologues

avec le Dr Alice HERVIEU et enfin d'une consultation de synthèse des résultats d'examen avec le Dr Manon REDA. L'IRM mammaire doit être réalisée en externe alors que les IRM corps entier et cérébrale peuvent être réalisées au CHU de Dijon en amont de l'HJ. A ce jour, 14 patients ont été pris en charge sur une file active de 22.

La satisfaction des patients a été recueillie au travers d'un court questionnaire. La note de 8/10 est délivrée avec des commentaires proposant d'améliorer le parcours en raccourcissant les temps d'attente entre les consultations.



L'association LFS France, nouvellement créée, a été mise à l'honneur le 21 octobre 2023 à la patinoire de Dijon. Le Dr Sophie Nambot oncogénéticienne au CHU de Dijon et au Centre Georges-François Leclerc, accompagnée d'Emily Simon-Deschamps, représentante de l'association, ont eu le plaisir de donner le coup d'envoi du match de hockey sur glace voyant s'affronter les DUCS de Dijon et les KROKOS de Nîmes. Cet événement sportif a été l'occasion idéale durant « Octobre Rose » de sensibiliser le grand public à la lutte contre le cancer et plus particulièrement au syndrome de Li-Fraumeni (LFS).



Coup d'envoi du match. De gauche à droite : Quentin LARDIERE - N°28 Nîmes, Sophie NAMBOT, Emily SIMON-DESCHAMPS, Loïc CHABERT - N°14 Dijon

## SOIN

# Un relais au CGFL pour les patients d'oncopédiatrie du CHU



Le Dr Manon REDA, oncologue au CGFL, est également le relais pour le suivi des patients initialement suivis en oncopédiatrie du CHU porteurs d'une prédisposition héréditaire aux cancers (ex : DICER1, PTEN, TP53...). Une rencontre avec

les oncologues d'oncopédiatrie a été organisée et cette transition enfant-adulte sera soutenue par le réseau AJA (Adolescents et Jeunes Adultes) de Bourgogne Franche Comté.

[www.oncobfc.com/adolescents-et-jeunes-adultes](http://www.oncobfc.com/adolescents-et-jeunes-adultes)

## SOIN

# Reprise des consultations de groupe en oncogénétique au Centre Georges-François Leclerc

Cette année, le service d'oncogénétique a décidé de rouvrir les consultations de groupe pour les patients adressés pour recherche de prédisposition génétique aux cancers du sein et/ou de l'ovaire. Ces consultations sont proposées sur un rythme mensuel (excepté durant l'été) et ont lieu au Centre Georges François Leclerc.

Pour rappel, ce mode de consultation avait déjà été instauré fin 2018 mais avait dû être interrompu suite à la pandémie liée au COVID-19.

Le principe est de rassembler une dizaine de patients adressés pour la même indication afin de leur transmettre, à l'aide d'un diaporama, une information sur les bases de la génétique ainsi que les enjeux et limites du test qui pourra ou non leur être proposé. Un temps pour échanger et répondre à leurs questions est prévu à la fin de la présentation. La partie en groupe dure en moyenne trois quart d'heure. Par la suite, 2 conseillères en génétique reçoivent

les patients individuellement pendant un quart d'heure environ pour recueillir les antécédents familiaux et signer le consentement si une analyse est indiquée.

Un mémoire concernant l'impact des consultations de groupe avait été réalisé en 2020 par Amandine Beaudouin, conseillère en génétique du service. Après avoir interrogé des conseillers en génétique français et passé en revue la littérature, nous avons pu constater que les consultations de groupe offraient plusieurs avantages par rapport à une consultation individuelle classique. D'une part, pour les oncogénéticiens ou conseillers en génétique qui peuvent recevoir plus de patients sans avoir à répéter plusieurs fois la même information standardisée. D'autre part, pour les patients qui, en plus de bénéficier d'une information plus détaillée et schématisée, s'enrichissent des réponses apportées aux questions soulevées par les autres. Ils ont d'ailleurs exprimé leur satisfaction au travers d'un questionnaire complété après la consultation.

En contrepartie, ce mode de consultation engendre une organisation et une gestion de rendez-vous plus complexes pour le service. De plus, cela contraint certains patients à une durée d'attente pouvant aller jusqu'à 1h30 entre la consultation de groupe et l'entretien individuel.

Malgré ces quelques désavantages, ce dispositif semble prometteur aussi bien pour les patients que les professionnels. S'il est étendu, il pourrait permettre de répondre à l'augmentation de la demande tout en évitant d'allonger les délais de consultation.



## SOIN

# Groupe de parole *BRCA* « Café-muThé »

Le service d'oncogénétique a relancé un groupe de parole, nommé « Café-muThé » à destination des patientes porteuses d'une prédisposition génétique aux cancers gynécologiques (*BRCA1*, *BRCA2* ou *PALB2*), symptomatiques ou non.

La première séance a eu lieu le 28 Mars et visait à présenter cette initiative aux patientes concernées. Six séances sont prévues jusqu'en début d'année prochaine.

Ce groupe de parole permet aux patientes de choisir les séances qui abordent les thématiques les intéressantes plus particulièrement au cours de l'année (chirurgie prophylactique, information à la parentèle...). L'inscription est gratuite mais obligatoire pour garantir un groupe de taille cohérente (maximum 10 personnes). Chaque séance est animée par Mme LEFORT, psychologue du CGFL, et Mme SAWKA, conseillère en génétique intervenant au CHU et au CGFL.

Ce groupe vise à être un espace de soutien, d'échanges et de réflexion, dans un contexte bienveillant et de non-jugement, garanti par la psychologue.

La présence d'une conseillère en génétique permet d'apporter des informations documentées et vérifiées aux questions des patientes.

Les deux séances réalisées jusqu'à présent ont réuni des patientes de 26 à 75 ans, ayant des parcours différents (symptomatiques ou non, ayant connaissance de leur statut génétique depuis seulement quelques mois ou bien plusieurs années). Cette hétérogénéité de parcours de vie n'a en rien freiné les échanges, les patientes ont chacune pu exprimer leurs ressentis et difficultés, dans le respect de la parole de l'autre. Ce partage d'expérience leur a permis d'identifier des points de convergence dans leur vécu et, de façon transverse, de soulever des points d'amélioration pouvant bénéficier à chacune.

Cette initiative sera renouvelée nous l'espérons chaque année et évoluera pour répondre au mieux aux attentes des patients.

Une réflexion est menée actuellement sur l'organisation d'un groupe de parole pour les patients prédisposés aux cancers digestifs au CHU de Dijon.

## SOIN

# Mise à jour des livrets *LYNCH* et *BRCA/PALB2*

Les livrets de suivi des patients prédisposés au cancer pour le syndrome sein/ovaire et le syndrome de Lynch sont disponibles dans leur version 2023 sur les sites web du CHU de Dijon : [www.chu-dijon.fr/cancerologie/oncogenetique](http://www.chu-dijon.fr/cancerologie/oncogenetique) ; et du DSRC OncoBFC : [www.oncobfc.com/index.php/quest-ce-que-loncogenetique](http://www.oncobfc.com/index.php/quest-ce-que-loncogenetique)

Un livret de suivi dédié aux personnes atteintes du syndrome de *Li Fraumeni* est en préparation.



## COORDINATION

# Retour sur l'état des lieux de l'INCA concernant le dispositif national d'oncogénétique

Lors du séminaire organisé par l'INCa le 19 juin 2023, qui fait suite à l'état des lieux et à l'évaluation du dispositif national d'oncogénétique mandaté en 2021/2022, l'institut a identifié plusieurs points de difficulté : une absence de stratégie et de pilotage de l'oncogénétique au niveau national ; un modèle de financement non piloté qui ne tient pas entièrement compte de l'activité et qui ne tient pas compte de la qualité ; des inégalités d'accès au dispositif en fonction des territoires et une organisation des équipes très hétérogène.

### Des pistes d'amélioration ont été proposées :

- **Financement** : le rendre plus équitable et harmoniser les pratiques de codage d'activité.
- **Gouvernance et pilotage** : fixer des objectifs stratégiques et mettre en place une gouvernance au niveau national (comité de pilotage et de suivi). Fixer des indicateurs de suivi d'activité et de qualité.
- **Consultations** : augmenter les ressources humaines et optimiser le temps, améliorer les outils informatiques, simplifier le rapport d'activité.

- **Programmes de suivi** : augmenter le nombre d'infirmiers de coordination et d'infirmiers en pratique avancée référents afin d'économiser le temps médical dans les réseaux saturés ; identifier une liste de spécialistes formés et sensibilisés à l'oncogénétique pour mieux orienter les patients sur le territoire ; mener des campagnes d'information et de sensibilisation à destination des professionnels de santé ; créer un espace collaboratif pour bénéficier d'outils communs d'information et de communication ; simplifier le rapport d'activité.

La perspective est dans un premier temps d'élaborer un référentiel organisationnel au niveau national. Ce référentiel sera construit au travers d'une expertise sanitaire en collaboration avec les sociétés savantes d'ici la fin de l'année 2024.

Cette étape permettra ensuite d'engager les discussions et arbitrages au sein du pôle en charge de la prévention, de l'organisation et des parcours de soins de l'INCa et finalement d'obtenir une éventuelle réévaluation des moyens alloués par la DGOS.

Il est à noter que le Pr Claude LINASSIER, PU-PH au CHRU de Tours a pris la fonction de directeur du pôle INCa en charge de la prévention, de l'organisation et des parcours de soins, le 21 août 2023.

Plus d'infos en cliquant ici



## COORDINATION

# Contribution au Schéma Régional de Santé 2023-2028

L'ARS est dans la phase de révision du volet génétique du Schéma Régional de Santé (SRS) 2023-2028 avec un objectif de publication fixé au 1<sup>er</sup> novembre 2023. Le SRS est le cadre de la politique régionale pour les cinq prochaines années et engage donc les acteurs de terrain.

### Les échanges ont conduit à poursuivre deux objectifs principaux :

- **Objectif général n°1** : structurer l'organisation existante de l'offre de génétique en développant l'offre des activités Maladies rares et Oncogénétique et en améliorant l'accès de la population aux consultations de génétique et aux examens de génétique innovants.
- **Objectif général n°2** : Compléter et amplifier les dispositifs de communication et d'information sur la génétique et les

diagnostics génétiques en améliorant l'information concernant l'offre de génétique pour les professionnels et les usagers.

- **Référentiels interrégionaux d'oncologie** : Le service a participé à la rédaction du chapitre oncogénétique des Références endomètre, ovaire, sein et côlon du guide OncoLogiK, issu de la collaboration entre les dispositifs spécifiques régionaux du cancer du Grand Est (NEON) et de la Bourgogne-Franche-Comté (OncoBFC).
- Dans le cadre du programme de suivi GENECAL, l'équipe de génétique de Strasbourg propose de rédiger une Référence Génétique Oncologique, avec la participation des autres centres de génétique, répertoriant les informations oncogénétiques pertinentes des syndromes de prédisposition les plus fréquents.



## 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 ou formes familiales très évocatrices.

Depuis l'ouverture de l'étude, 51 inclusions de cas index ont été réalisées : 21 au CGFL, 14 au CHU de Dijon, 13 au CHU de Besançon, 2 au CHU de Reims et 1 au CH de Troyes. Cette étude a conduit entre autre à la rédaction de l'article «The extreme pheno-

type approach applied to male breast cancer allows the identification of rare variants of ATR as potential breast cancer susceptibility alleles» qui a été publié dans la revue Oncotarget en février 2023.

**DOI: 10.18632/oncotarget.28358**



## RECHERCHE

# Étude des préférences des patients atteints de cancer

## vis-à-vis des modalités d'information génétique précédant une analyse d'exome à visée théranostique EXOMA2-INFOGENE

*Coordonnée par le Dr Sophie Nambot au CHU de Dijon. Dossier accepté à l'appel à projets de la Ligue Nationale Contre le Cancer.*



Le développement du séquençage haut débit (SHD) permet de proposer des analyses génétiques théranostiques aux patients atteints de cancer. L'analyse des données issues de l'étude EXOMA, qui proposait une analyse d'exome constitutionnel et tumoral à des patients avec cancer métastatique, a montré qu'une variation constitutionnelle avec impact sur le suivi du patient et sa famille était identifiée dans environ 6 % des cas. Ce pourcentage limité rend difficile l'organisation de consultations de génétique urgentes en amont du test pour tous les patients, d'autant que le recours à ces analyses est amené à augmenter avec l'extension des indications des thérapies ciblées. Les contraintes de ressources humaines et de délai de prise en charge imposent un nouveau circuit, en limitant la consultation de génétique aux seuls patients ayant un résultat positif. Cela exige que l'information donnée au patient par le clinicien initiant le test soit satisfaisante. Il est essentiel que le patient comprenne l'enjeu pour lui-même d'une telle analyse, mais aussi la possibilité que des données sans lien avec sa pathologie peuvent être détectées et avoir un impact sur sa famille.

L'étude EXOMA2 nous offre la possibilité d'étudier les attentes des patients en termes d'information et les modalités optimales de sa diffusion. Les patients seront issus de la cohorte EXOMA2 (CHU Dijon, CGFL) et la durée de l'étude prévue est de 24 mois.

- **Etape 1** : observations à visée exploratoire de 10 consultations médecins-patients par un chercheur en SHS (équipe PSyDrepi-uB).
- **Etape 2** : co-construction des supports d'informations adaptés avec un patient partenaire de la recherche.
- **Etape 3** : entretien semi-dirigé auprès de 45 patients qui auront reçu une explication orale par l'oncologue avec remise d'une note écrite rédigée par le Groupe Génétique et Cancer (GGC).
- **Etape 4** : répartition en 3 groupes des 45 patients stratifiés selon l'âge, le genre et la localisation du cancer :
  - 1 groupe recevra l'information par vidéo seule
  - 1 groupe recevra l'information lors d'une consultation avec un conseiller en génétique
  - 1 groupe recevra l'information par vidéo puis lors d'une consultation avec un conseiller en génétique
- **Etape 5** : entretiens semi-dirigés avec chacun des 45 patients.

## RECHERCHE

# EORTC-QLQ-HCPS

## Développement d'un questionnaire « Qualité de Vie » pour les personnes à risque d'un syndrome de prédisposition génétique au cancer

Le but de cette étude multicentrique internationale, promue par l'Université d'Innsbruck, est de mettre en œuvre la phase de pré-test et de faire une évaluation préliminaire des propriétés psychométriques d'un questionnaire d'évaluation de la qualité de vie chez les personnes à risque de, ou ayant, un syndrome de prédisposition génétique au cancer.

En effet, le vécu des patients qui bénéficient d'un dépistage génétique ou qui vivent avec un cancer héréditaire, ainsi que les procédures préventives mises en œuvre, peuvent impacter la qualité de vie des individus, leur comportement en matière de santé, ainsi que leurs réseaux de soutien familial ou informel. Cela peut engendrer des effets indésirables psychologiques.

Une compréhension approfondie des répercussions du dépistage génétique sur la qualité de vie pourrait apporter un éclairage dans la prise en charge globale des personnes prédisposées au cancer. En particulier, la qualité de vie au long cours devrait être évaluée systématiquement dans les études cliniques futures (impact au long cours des stratégies de prévention ou de l'inquiétude liée au cancer).

Ainsi, le Groupe « Qualité de Vie » de l'Organisation Européenne pour la Recherche et le Traitement du Cancer (EORTC QLQ) est activement impliqué dans le développement d'un questionnaire (EORTC QLQ HCPS) visant à évaluer la qualité de vie des individus à risque d'un syndrome de prédisposition génétique au cancer (avec et sans cancer manifeste).

Une liste de 74 thématiques a été dressée à partir d'une revue systématique de la littérature, ainsi qu'à partir d'entretiens avec un total de 138 patients et 67 professionnels de santé venant de 8 pays européens et de la Jordanie.

Aux côtés de l'Unité de Recherche en Epidémiologie et Qualité de Vie du CGFL, l'équipe d'oncogénétique du CGFL et du CHU de Dijon participe à l'identification de 15 patients éligibles aux phases de test 3a et 3b du questionnaire.



## RECHERCHE

# COSEA

## Étude du syndrome de Cowden et syndromes apparentés chez l'enfant et l'adolescent

L'équipe de génétique du CHU de Dijon participe à l'étude multicentrique COSEA, promue par le service de Génétique du Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière/Hôpital Trousseau pour une durée de 18 mois. Cette étude vise à décrire le phénotype pédiatrique du syndrome tumoral hamartomateux lié au gène *PTEN* (STHP).

Les données disponibles montrent en effet que les critères diagnostiques actuellement utilisés ne permettent pas de faire le diagnostic dans un nombre substantiel de cas. COSEA a pour but de réviser les critères diagnostiques et proposer un diagnostic

précoce du STHP. De nombreuses autres questions restent sans réponse, notamment celle de la nature et de l'intensité des troubles neurodéveloppementaux du STHP et celle des facteurs pronostics de ces troubles (génétiques ou cliniques). L'enjeu du diagnostic précoce est celui d'un accompagnement adapté de l'enfant au cours de son développement et celui du dépistage tumoral chez l'éventuel parent transmetteur. Les investigateurs souhaitent étudier une cohorte internationale (de 50 à 150 individus et leurs parents) constituée au travers d'une collaboration nationale et européenne : Filières de santé Maladies Rares et European Rare Diseases Network ITHACA.

## RECHERCHE **PREDCAP**

### Observatoire national des syndromes de prédisposition aux cancers pédiatriques

Parmi les 2 500 nouveaux cas de cancers annuels de l'enfant et de l'adolescent en France, on estime que 7 à 10 % sont associés à une anomalie génétique prédisposante. À ce jour, plus de 60 syndromes de prédisposition aux cancers et leucémies de l'enfant ont été identifiés, correspondant tous à des pathologies rares. Améliorer les connaissances sur les risques de survenue de tumeur dans le cadre des syndromes de prédisposition aux cancers de l'enfant et de l'adolescent déjà connus ou nouvellement identifiés est indispensable pour mieux guider le conseil génétique familial et la surveillance des individus porteurs. C'est l'objectif fixé par PREDCAP, observatoire national français agrégeant les informations cliniques et génétiques générées par les centres d'oncologie en France. Un outil unique piloté par l'Institut Gustave Roussy, l'Institut Curie et le CHU de Rouen, associant 20 centres français d'hématologie et d'oncologie pédiatrique, dont le CHU de Dijon.

PREDCAP est une base de données française avec un suivi annuel des patients porteurs d'une anomalie génétique prédisposant au cancer, avérée ou probable, adossée à une banque « multi-sites » d'échantillons sanguins ou d'ADN constitutionnel. Dans un premier temps, les informations d'environ 500 enfants atteints d'un cancer dont la cause génétique a été identifiée au cours des 15 dernières années seront collectées de façon rétrospective. La base de données intègrera aussi de manière prospective 100 à 200 nouveaux dossiers par an d'enfants



et adolescents suspectés d'avoir, ou ayant une prédisposition génétique au cancer.

Tous les centres de la Société Française des Cancers de l'Enfant et les services de génétique pourront alimenter la base PREDCAP. Le Plan France Médecine Génomique 2025, qui prévoit le séquençage en routine du génome complet tumoral et constitutionnel permettra d'identifier un nombre plus important d'enfants ou d'adolescents candidats. Les dossiers des patients identifiés seront discutés en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire nationale d'oncogénétique pédiatrique mensuelle, afin de proposer une surveillance adaptée, selon les recommandations internationales si elles existent, et l'inclusion dans PREDCAP.

## RECHERCHE **SarcLYNCH**

### Étude des caractéristiques clinico-biologiques, tumorales et évolutives des sarcomes développés chez les patients atteints de Syndrome de Lynch ou formes annexes.

Les sarcomes correspondent à un groupe de cancers rares, hétérogène tant en termes de localisation, d'histotype (environ 150 entités différentes) que d'agressivité locale ou métastatique, avec un pronostic tout sarcome confondu globalement péjoratif (50% de survie à 5 ans). Si la majorité des sarcomes surviennent de manière sporadique, il existe des facteurs de risque prédisposant à leur développement, tels que la radiothérapie externe, le syndrome de Li-Fraumeni, la Neurofibromatose de type I ou le Rétinoblastome Héritaire. Des données préliminaires de la littérature suggèrent un sur-risque de sarcome chez les patients atteints de syndrome de Lynch. L'association entre un phénotype dMMR et un phénotype d'instabilité avec réarrangements chromosomiques – driver oncogénique de la sarcomatogénèse – tant à l'échelle cellulaire qu'à l'échelle animale, pourrait biologiquement étayer cette hypothèse.

Pour autant, avec seulement 83 patients décrits, principalement dans des cases reports, et seulement 14 patients dans la plus large cohorte prospective (PLSD), les spécificités biologiques des sarcomes des patients atteints de syndrome de Lynch ou forme annexe restent mal connues. En effet, certains de ces sarcomes conservent un phénotype pMMR, quand chez ces mêmes patients, d'autres cancers non sarcomatoïdes développés sont dMMR. De même, il semblerait que 52% des sarcomes développés chez des patients avec syndrome de Lynch soit en lien avec une variation du gène *MSH2*. Enfin, les données concernant l'immunosensibilité de ces sarcomes sont rares et divergentes, nécessitant une plus large cohorte pour évaluer cette variable théranostique. L'équipe de génétique du CHU Dijon participe à l'identification et à l'inclusion d'ici mai 2025, des 50 patients nécessaires à cette étude promue par le CHU de Toulouse.

## RECHERCHE

# ExoCARE

## Exome Cancers Rares de l'Enfant - Recherche par exome de nouveaux gènes de prédisposition aux cancers rares chez l'enfant.



L'équipe de génétique du CHU de Dijon participe à cette étude translationnelle, nationale, multicentrique et prospective de 24 mois promue par le CHU d'Angers. Elle vise à analyser le séquençage de l'exome de 100 enfants, afin d'identifier de nouveaux gènes de prédisposition aux cancers rares pédiatriques. En 2013, la Société Française de lutte contre les Cancers et les leucémies de l'Enfant et de l'adolescent (SFCE) a créé la base de données Tumeur Et Développement (TED) (PI : Pr S. SARNACKI, Necker, Paris), destinée à l'étude du cancer associé à des anomalies congénitales. En fournissant une description systématique des

syndromes de malformation associés au cancer, ce registre vise à mettre en évidence de nouveaux syndromes de prédisposition. TED est un réseau national qui rassemble 30 unités de soins, et est inclus dans la base de données CEMARA (Banque nationale de données maladies rares, Institut Necker). Le groupe TED réunit des chirurgiens, des oncopédiatres, et des généticiens dont l'équipe du CHU de Dijon. Cette base de données compte aujourd'hui près de 500 patients et est accessible aux médecins chercheurs en faisant la demande. Le projet prévoit le séquençage de l'exome constitutionnel et tumoral de 100 patients présentant un retard du développement, sur la base d'un séquençage en trio, soit 300 personnes et 100 tumeurs.

Dans ce contexte, les investigateurs proposent d'examiner une population d'enfants présentant à la fois un retard de développement et un cancer référencé dans la base de données TED. D'autres enfants, non inclus dans TED, mais présentant les critères pourront être inclus à la demande des généticiens des centres de la SFCE. L'utilité clinique du séquençage d'exome constitutionnel et tumoral sera évaluée, ainsi que les choix des oncopédiatres, des généticiens et des parents concernant la présentation des résultats.

## ENSEIGNEMENT

# Interventions et conférences

**Réunion d'optimisation de l'organisation des consultations avancées d'oncogénétique.** Centre Hospitalier d'Auxerre en visioconférence le **28 avril 2023**.

**Conférence Astrazeneca :** « *Quelles attentes pour le traitement du cancer du sein précoce à haut risque HER2-négatif ?* » Présentation de cas cliniques par Manon REDA, **mardi 23 mai 2023 à Dijon**.



**Visioconférence GIMI :** « *Vers des projets pilotes de séquençage haut débit par génome dans le dépistage néonatal : exemple de la Belgique* » **le 20 juin 2023** avec Laurent SERVAIS Professeur de Pathologies Neuromusculaires Pédiatriques à l'Université d'Oxford au Royaume-Uni, et Professeur de Neurologie Pédiatrique à l'Université de Liège en Belgique.

**Réunion nationale sur le gène TP53** à l'Hôpital du Kremlin-Bicêtre à Paris, organisée par le Groupe Génétique et Cancer en partenariat avec la SFCE et Unicancer, **le 6 octobre 2023**

**4<sup>e</sup> rencontre Bourgogne-Franche-Comté :** Partage d'expertise sur différents parcours patients en cancérologie **le 6 octobre 2023** à Beaune

## CONFÉRENCES GRAND PUBLIC

### Prédisposition au cancer : Comment moduler son risque ?

Conférence en format hybride - 8 novembre 2022 - 45 personnes



### Prédisposition au cancer : Connaissez-vous bien vos droits ?

Visioconférence - 3 avril 2023 – 68 personnes

Disponible en replay via les sites web :



# Agenda

Réunion d'optimisation de l'organisation  
des consultations avancées d'oncogénétique  
avec le Centre Hospitalier de Châlon  
Vendredi 10 novembre en visioconférence

Réunion du Groupe Génétique et Cancer  
Lundi 4 décembre à Paris  
Maison des Associations de Solidarité

Assises de Génétique Humaine et Médicale  
du 9 au 12 janvier 2024 à Paris.  
Soumission de 4 abstracts dans la thématique  
oncogénétique par l'équipe de Dijon.

Réunion avec les lieux  
de consultations avancées d'oncogénétique  
Au printemps 2024 en visioconférence

