

# LES NEWS DU GIMI

LA NEWSLETTER DE LA MÉDECINE GÉNOMIQUE N°1//1<sup>ER</sup> MAI 2017



## Chers collègues,

Avec la création de GIMI, la newsletter de l'oncogénétique, qui était jusque-là dédiée aux informations concernant l'oncogénétique constitutionnelle, disparaît. Dans cette première newsletter de transition, la majorité des informations resteront en lien avec l'oncogénétique constitutionnelle, puis s'étoffera afin d'élargir les informations à diffuser. En effet, le Groupe d'Intérêt Scientifique GIMI a été signé en janvier 2017 entre le CHU de Dijon, le Centre Georges-François Leclerc, le CHU de Besançon et l'EFS, afin de fédérer les forces dans le domaine dans la région Bourgogne Franche-Comté et permettre de se positionner comme l'un des acteurs nationaux de la médecine génomique de demain. Le GIS GIMI a répondu à l'appel d'offre plateforme France Médecine Génomique 2025, et la réponse est attendue pour juin 2017. Nous rechercherons des volontaires pour élargir le comité de rédaction pour avoir des experts en oncologie somatique et immunothérapie lors du premier comité de prospective qui devrait se tenir en juin 2017.

### Bonne lecture et à très bientôt !

*Pr Laurence Olivier-Faivre, médecin coordonnateur & Jérémy SKRZYPSKI, chef de projet*



# GIMI

Le déploiement de la médecine génomique est un enjeu de santé publique majeur révolutionnant les parcours de soin, et donc l'organisation du système de santé. De plus en plus de patients affectés par une maladie rare ou un cancer bénéficieront, grâce au séquençage en routine de leur génome, d'une prise en charge diagnostique et thérapeutique personnalisée. Parallèlement, l'immunothérapie modifie profondément la prise en charge oncologique, avec des traitements nécessitant une stratégie de médecine personnalisée. Dans ce cadre, la définition génomique des tumeurs devient impérative pour pouvoir disposer de manière individualisée dès le diagnostic, d'une cartographie tumorale, qui permettra à terme une optimisation des immunothérapies.

Afin d'entrée dans l'ère de la médecine génomique, les quatre établissements de santé universitaires de Bourgogne Franche-Comté ont décidé de fédérer leurs ressources pour constituer un groupe d'intérêts scientifiques (GIS) « institut de médecine génomique et immunologique personnalisée en Bourgogne Franche-Comté » intitulé GIMI – Genomic and Immunotherapy Medical Institute – permettant de répondre aux enjeux de la médecine génomique :

- En mettre à disposition d'autres établissements hospitaliers des outils pour optimiser le diagnostic et la prise en charge des maladies rares et développer des traitements en oncologie et en immuno-oncologie.

- En formant les acteurs locaux, et en initiant une filière de soins et le public aux enjeux de la médecine de précision.
- En proposant une plateforme de recherche translationnelle impliquée dans le traitement de ces données ayant pour mission de promouvoir l'innovation dans le domaine des biomarqueurs et des thérapies ciblées.

L'avènement de GIMI a été possible grâce au regroupement et la synergie de 3 équipes medicoscientifiques de premiers plans aux niveaux national et international dans la génomique des maladies rares, du cancer ainsi que dans le développement de nouvelles immunothérapies :

- La FHU TRANSLAD en lien avec l'équipe de recherche GAD (Pr Faivre, Pr Thauvin, CHU Dijon).
- Le centre intégré de médecine personnalisée en cancérologie (voir newsletter n°3) en lien avec l'équipe CADIR de l'UMR 866 (Pr Ghiringhelli, CGFL).
- Et l'équipe thérapeutique immuno-moléculaire des cancers (TIM-C) de l'UMR 1098 en lien avec le CIC du CHRU de Besançon (Pr Borg, Besançon).

L'institut s'appuie également sur l'expertise multidisciplinaire de partenaires aux compétences reconnues et complémentaires, fort de l'expérience réussie de collaborations cliniques et biologiques déjà effectives, des liens avec les associations de patients, ainsi que de nouvelles collaborations s'imposant par les problématiques émergentes.

Un site internet a été mis en ligne : <http://www.gimi-institute.org/>

# GENOMICARE :

## la proposition de GIMI à l'appel d'offre France Médecine Génomique 2025

Le projet GENOMICARE est porté par un consortium regroupant l'institut GIMI et un partenaire privé, et a pour objectif de monter une plateforme pilote de séquençage génomique très haut débit pour les maladies rares et le cancer, s'engageant à séquencer un équivalent de 18.000 génomes par an, tel que demandé dans l'appel d'offre plateformes pilotes. La plateforme GENOMICARE serait l'une des 2 plateformes nationales dont l'excellence et l'évaluation permettront de guider le déploiement sur le territoire national des 12 plateformes attendues par la DGOS dans le cadre du plan France Médecine Génomique 2025.

### Le projet présente de nombreux atouts :

- Un gain de temps et d'efficacité grâce à un parcours de soin pionnier, déjà formalisé et efficace, incluant le séquençage haut débit au service des patients atteints de maladies rares et cancer (pipelines bio-informatiques et procédures d'urgence et de ré-analyse déjà opérationnels).
- Un environnement particulièrement porteur grâce à l'intégration des compétences
- Une interaction maladies rares – oncologie, et une forte interaction avec les filières santé maladies rares et cancer de l'ensemble du territoire national.
- La capacité de calcul haute performance du CCUB
- Le soutien des directions.
- Une capacité à couvrir l'ensemble du territoire national via le réseau du partenaire privé

Le projet GENOMICARE comprend une équipe pluridisciplinaire réunie robuste pour mener à bien le projet d'évaluation de la plateforme, intégrant trois dimensions complémentaires : une évaluation organisationnelle, l'analyse des coûts de la plateforme et une évaluation des impacts médico-économiques et sur le parcours de soin ; avec une équipe de méthodologie et deux équipes d'économistes de la santé investies dans les projets de génomique depuis de nombreuses années. Enfin, cette plateforme serait accueillie dans un bâtiment entièrement dédié au projet et soigneusement réfléchi pour être ouvert sur les filières de soins, les patients et le grand public, et permettre un vaste plan de formation et dissémination. Les résultats seront disponibles en juin 2017. 10 dossiers ont été déposés et 2 seront retenus. Un nouvel appel d'offre pour sélectionner les 2 prochaines plateformes devrait être lancé en 2018.

## Une nouvelle organisation pour la recherche de prédisposition génétique au cancer du sein et de l'ovaire

En avril 2016 le laboratoire de biologie moléculaire du CGFL sous l'impulsion de la Direction Générale a mis en œuvre de nouveaux moyens afin de raccourcir les délais d'analyse qui étaient alors de 15 mois. Suite à cet effort les délais ont été ramenés à 4 mois en juillet. Le laboratoire a été réorganisé sur ces nouvelles bases par Monsieur Romain Boidot qui avait piloté la mise en œuvre de l'optimisation des délais, permettant d'abaisser ces derniers à deux mois puis de maintenir cette bonne lancée malgré un surcroît d'activité associé à la prise en charge des prélèvements d'oncogénétique de la Franche-Comté. Dans l'attente d'un remplaçant, Madame Sarab Lizard a maintenu une vacation au CGFL permettant de signer les comptes rendus.

### ANALYSE DES PRÉLÈVEMENTS SANGUINS

*Techniciennes de laboratoire*



### ANALYSE BIO-INFORMATIQUE

*M<sup>me</sup> Caroline Truntzer - bio-informaticienne*



### ANALYSE DES VARIANTS ISSUS DE L'ANALYSE BIO-INFORMATIQUE

*Dr Vincent Goussot (biologiste)  
et M. Valentin Dérangère (pharmacien, PhD)*



### SIGNATURE DES RAPPORTS D'ANALYSE

*M<sup>me</sup> Sarab Lizard*



### EXPLOITATION DES RAPPORTS D'ANALYSE À VISÉE THÉRAPEUTIQUE

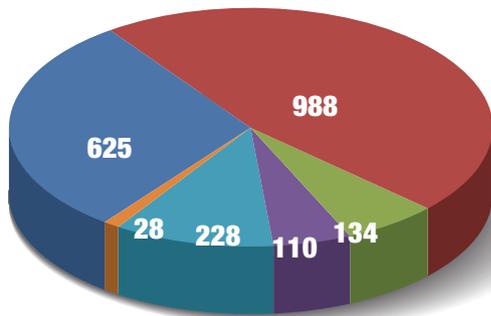
*M. Romain Boidot & Pr François Ghiringhelli*

## Le bilan d'activité 2016 des consultations d'oncogénétique

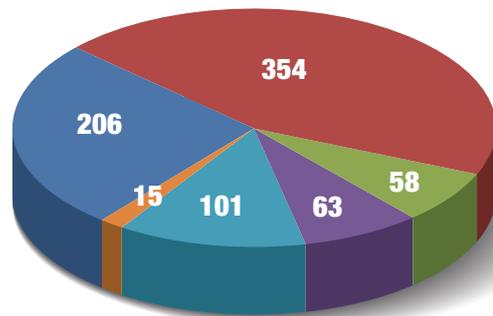
Le bilan d'activité des consultations d'oncogénétique est à rendre pour fin Avril. Cette année, avec 2114 consultations réalisées, l'activité de consultation a augmentée de 17,8 %. Cette augmentation d'activité est en partie secondaire à un raccourcissement très important des délais de rendus des résultats de panel de gènes, suite à une réorganisation de la plateforme de biologie médicale (voir encadré ci-dessous). Les pré-consultations avant prescription d'un exome constitutionnel n'ont pas été comptabilisées, et s'élèvent à 112 pour l'année 2016.

## Détail des consultations d'oncogénétique en 2016

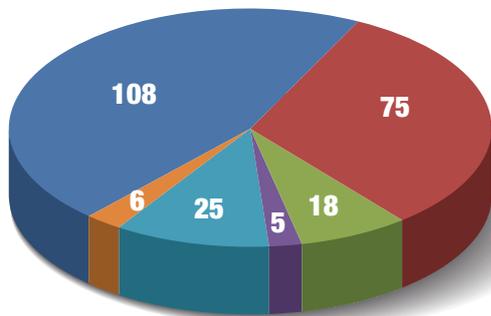
Nombre de **consultation médicales**



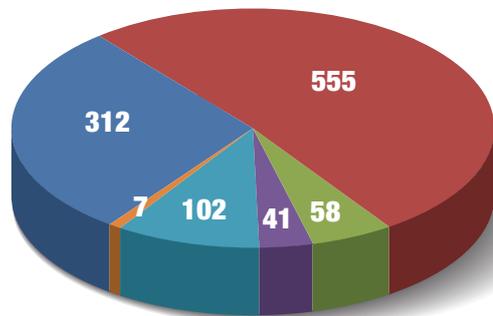
1<sup>re</sup> consultation **pour un cas index**



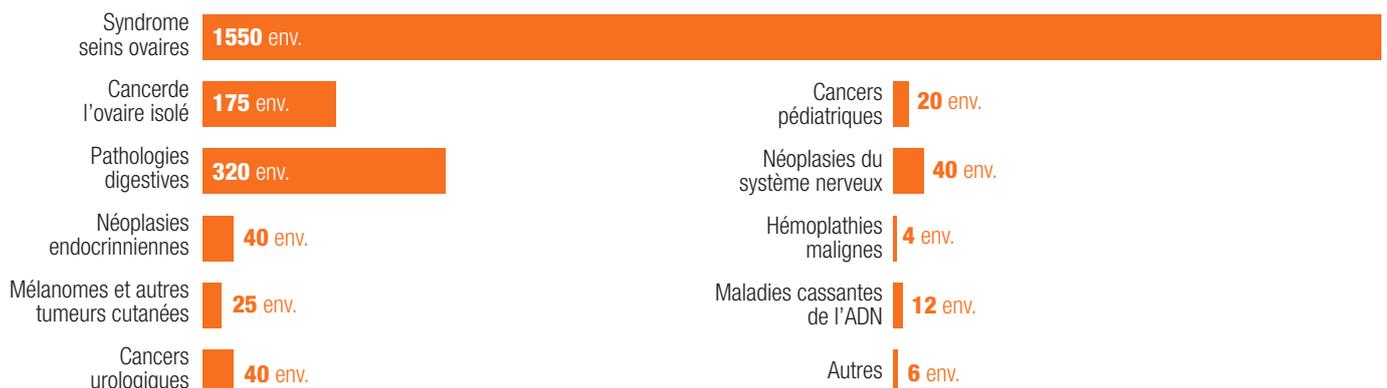
1<sup>re</sup> consultation **pour un apparenté**



Consultation d'annonce **chez un cas index ou apparenté**



## Répartition des indications de consultations



## Les téléconsultations avec le CHU de Nevers

En 2015, l'unité d'oncogénétique a signé une convention avec le CHU de Nevers afin de mettre en place une consultation de télémédecine permettant aux patients et aux professionnels d'éviter de faire 5 heures de trajet aller-retour afin de bénéficier d'un conseil génétique. Après deux ans d'activité, il nous a semblé important d'évaluer cette offre de soin par un questionnaire pour les patients, dont voici les résultats ci-dessous. De façon générale, tous les patients sont très satisfaits ou satisfaits de cette modalité de consultation. Seule la qualité de la connexion est occasionnellement difficile, et un travail est initié avec l'ARS pour améliorer ce point.



## Résultats de l'enquête

64% de répondant • 89% de femme et 11% d'homme

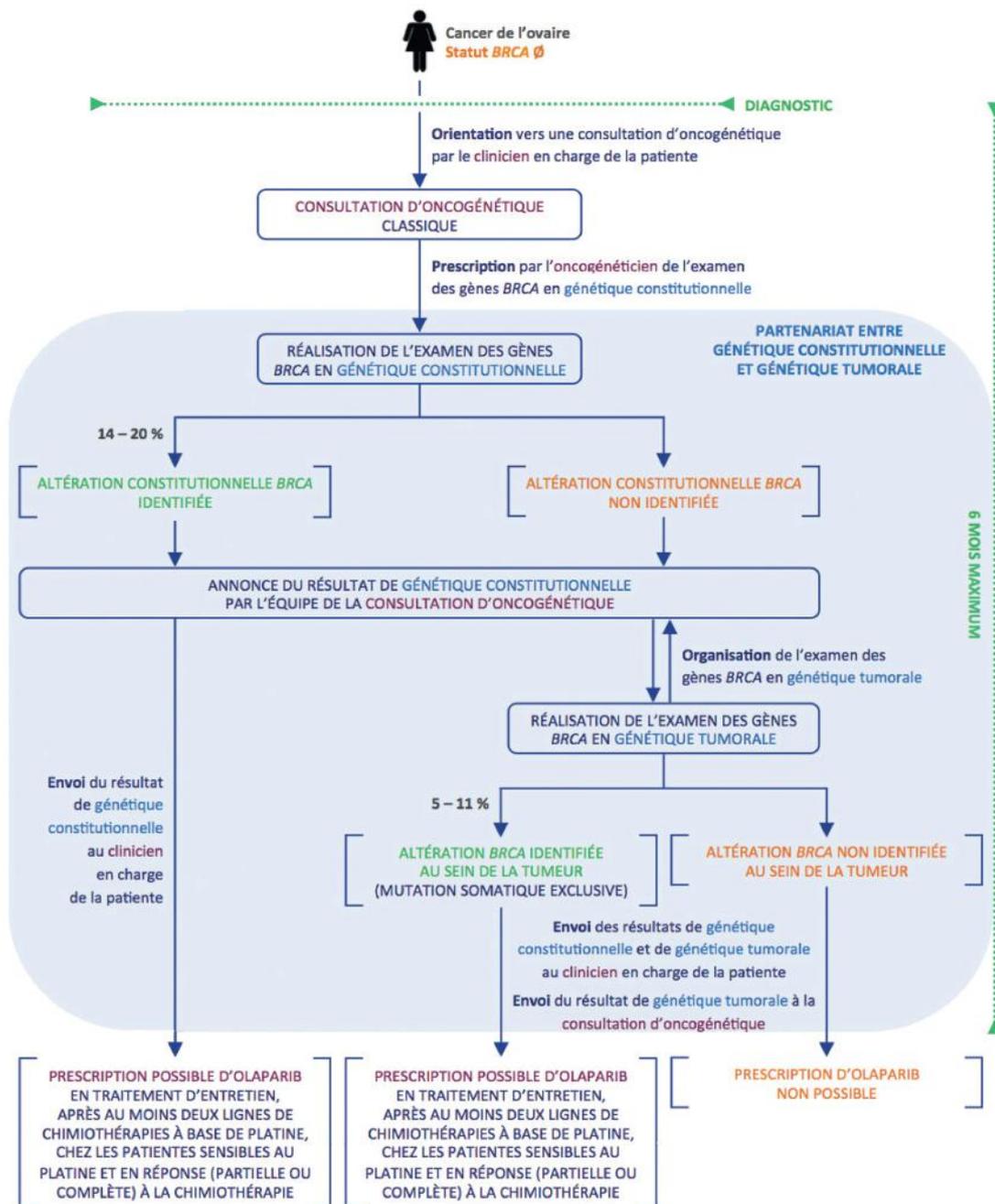


**Focus sur le nouveau document INCa :**

Cancer de l'ovaire et inhibiteur de parp : parcours des patientes en génétique oncologique

# Cancer de l'ovaire et inhibiteur de parp : parcours des patientes en génétique oncologique

En janvier 2017, l'INCa publiait une nouvelle fiche pratique à destination des professionnels de santé en vue de définir le circuit de prise en charge des femmes présentant un cancer de l'ovaire et susceptibles de recevoir de l'Olaparib. Cette fiche pratique replace la consultation d'oncogénétique au centre du dispositif :



À la lecture de ce document, il nous est apparu nécessaire de coordonner le processus d'analyse au-delà de la coordination de l'analyse constitutionnelle, en suivant le transfert des blocs puis des analyses des échantillons somatiques des patients si applicable, pour per-

mettre un résultat dans un délai compatible avec le processus décrit dans la fiche pratique. Dès la sortie des nouvelles recommandations INCa sur la prise en charge des femmes BRCA, une nouvelle réunion sera organisée pour la filière de soins lors du dernier trimestre 2017.

## La participation aux nouveaux projets de recherche

L'équipe va participer au projet TUMOSPEC porté par le Dr Olivier Caron de Gustave Roussy : détermination du spectre tumoral, évaluation de la pénétrance et de l'utilité clinique des mutations constitutionnelles de nouveaux gènes de prédisposition aux cancers du sein et de l'ovaire, du Groupe Génétique et Cancer qui devrait démarrer prochainement.



Aujourd'hui, les gènes BRCA1 et BRCA2, et depuis mi-2015 le gène PALB2 sont analysés en routine chez les femmes dont l'histoire personnelle et familiale est évocatrice de prédisposition au cancer du sein (CS) ou de l'ovaire. L'identification d'une mutation pathogène chez un cas index permet d'offrir à ses apparentés un test ciblé, afin d'en déduire des recommandations personnalisées de prise en charge adaptées au risque de cancer du sein et de l'ovaire. Cependant une mutation pathogène dans l'un de ces deux gènes majeurs du CS n'a été identifiée que chez environ 10% des cas. Une variation de séquence dont la signification biologique, donc clinique, est inconnue (VSI) a été détectée chez environ 8% des cas. L'existence d'une prédispo-

sition génétique au cancer est vraisemblable dans la plupart des familles présentant de nombreux cas de cancers et/ou chez les sujets pour lesquels un cancer a été diagnostiqué à un très jeune âge. Dans ces familles un test BRCA1/2 négatif n'exclut pas la présence d'un risque élevé de cancer et les conseils de prise en charge en sont compliqués. Bien que les études d'épidémiologie génétique récentes aient mis en évidence un certain nombre de « nouveaux » gènes de prédisposition au CS, le bénéfice clinique de l'analyse de la plupart de ces « nouveaux » gènes reste à évaluer. De plus, avec l'essor des technologies de séquençage à haut débit, la découverte d'autres gènes de prédisposition pourrait s'accélérer.

Afin d'évaluer l'utilité clinique de l'identification d'une mutation dans un des gènes de prédisposition au cancer du sein et/ou de l'ovaire récemment identifiés ou d'autres prédispositions comme celles du syndrome de Lynch, où le risque de CS est mal défini, les familles des femmes reçues en consultation d'oncogénétique et auxquelles un test génétique BRCA1/BRCA2 et PALB2 est proposé seront invitées à participer à cette étude. Cette étude permettra d'estimer de façon non biaisée la pénétrance des mutations identifiées dans les gènes du panel TUMOSPEC qui seront analysés en parallèle des gènes BRCA1, BRCA2 et PALB2 dans les laboratoires de diagnostic moléculaire ; cette étude familiale permettra également d'étudier le spectre des tumeurs associé aux mutations dans les gènes du panel.

