

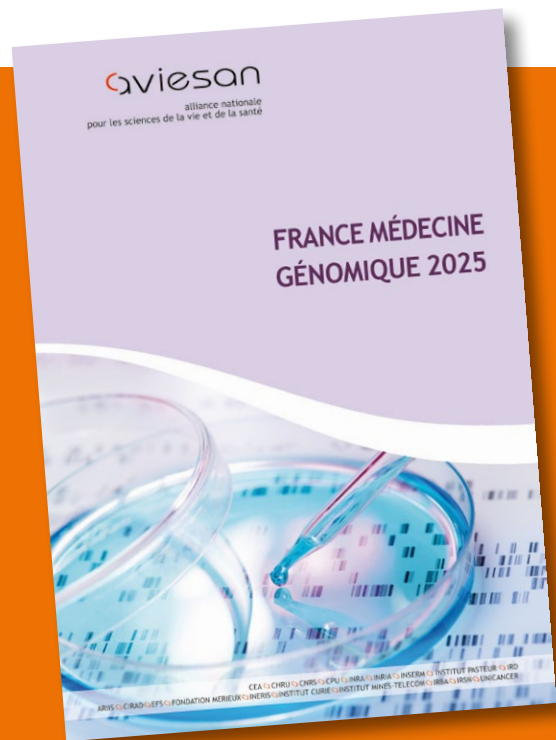


## Arrivée des préindications pour la mise en place des plateformes pilotes du plan France Médecine Génomique 2025

Par le Pr Laurence FAIVRE

Le PFMG 2025 ambitionne le développement d'une filière nationale de la médecine génomique. À cet effet, il propose d'intégrer les analyses génomiques dans la pratique clinique pour des indications validées, en y adossant et encourageant une activité de recherche et développement.

Les 2 plateformes pilotes, AURAGEN en Rhône-Alpes et SeqOIA en Île-de-France, vont prochainement commencer à recevoir les premiers prélèvements. Pour une mise en marche progressive, des pré-indications ont été sélectionnées. Pour cela, un groupe de travail, coordonné par la Haute Autorité de Santé (HAS), a été mis en place fin 2018. Il a rédigé et diffusé fin décembre 2018 un questionnaire pour interroger les filières maladies rares et les laboratoires de l'Inca sur les pré-indications qu'ils préconisent. En particulier, l'intérêt diagnostique, les contraintes techniques, les volumes attendus et la littérature scientifique devaient être exposés. Les réponses recueillies devaient permettre à la HAS de proposer un premier set de pré-indications, étant entendu que ce set évoluerait au cours du temps pour tenir compte des progrès techniques et des besoins.



Le dépouillement des réponses reçues début janvier 2019 a permis à la HAS d'identifier 12 pré-indications dès janvier 2019 et des pré-indications à instruire, en lien avec le Centre de référence, d'innovation, d'expertise et de transfert (CRefiX) et les plateformes de séquençage, pour une nouvelle proposition d'ici fin 2019.

Douze pré-indications ont été retenues dans la première vague, et transmises par un communiqué d'Aviesan du 15 février 2019, comprenant également un état d'avancement de 14 mesures annoncées par le PFMG 2025.

**Vous pouvez télécharger ce communiqué en cliquant sur le logo ci-dessous.**



# GIMI

GENOMIC AND IMMUNOTHERAPY  
MEDICAL INSTITUTE



## Les pré-indications sont les suivantes :

NOM DE PRÉ-INDICATION	POPULATION MAJORITAIRE	MORBIMORTALITÉ PRINCIPALE	BÉNÉFICE STHD SUR PRISE EN CHARGE
Cancer, pathologie maligne en situation de maladie réfractaire ou de rechute avec échec de traitement curateur	Enfant et adolescent	Survie globale à 5 ans inférieure à 20 %	Orientation vers des essais thérapeutiques
Patients atteints de cancers dans un contexte d'antécédents familiaux sévères évocateurs de prédispositions et pour lesquels les analyses en panel de gènes sont normales	N.R	Pronostic dépend de la localisation tumorale	Mise en place de mesure de prévention, prise en charge des apparentés
Oncogénétique : cas extrêmes sporadiques	N.R	Pronostic dépend de la localisation tumorale	Mise en place de mesure de prévention, prise en charge des apparentés
Maladies osseuses constitutionnelles	Pédiatrique	Handicap sévère	Diagnostic prénatal, limitation exploration radiologique irradiante, choix thérapeutique
Maladies mitochondriales d'une particulière gravité	Néonatale, pédiatrique, adulte jeune	Atteinte neurologique => handicap voire décès	Conseil génétique, limitation d'examen invasif (biopsie), orientation vers régimes spécifiques
Anomalies sévères de la différenciation sexuelle d'origine gonadique et hypothalamo-hypophysaire	N.R	Altération de l'identité de genre, sexualité et fertilité	Diagnostic étiologique permettant de détecter d'autres morbidités présymptomatiques
Insuffisance ovarienne primitive	Pédiatrie, adulte jeune	Infertilité, ostéoporose	Accès à traitement et à la préservation de la fertilité
Maladies héréditaires du métabolisme avec profil biochimique atypique	N.R	Pronostic vital menacé, nombreuses comorbidités neurologiques	Meilleure orientation thérapeutique
Néphropathie chronique d'origine indéterminée	Pédiatrie et adulte <45 ans	Insuffisance rénale terminale, complications cardiovasculaire => greffe rénale	Adaptation thérapeutique, Conseil génétique, Diagnostic prénatal, mesure de prévention précoce chez apparentés
Maladies inflammatoires et autoimmunes monogéniques	N.R	Insuffisance rénale, déficit neurosensoriel, décès par poussée inflammatoire ou infection invasive	Ciblage thérapeutique en fonction de l'anomalie génétique (immunosuppresseur)
Cardiomyopathie dilatée familiale	N.R	mortalité: 30-50%, insuffisance cardiaque	Orientation vers prise en charge spécifique (médicale et interventionnelle)
Leucodystrophies	N.R	Handicap moteur et cognitifs	Diagnostic prénatal, et essais thérapeutiques en thérapie génique

*Parmi ces préindications figurent les patients atteints de cancers dans un contexte d'antécédents familiaux sévères évocateurs de prédispositions et pour lesquels les analyses en panel de gènes sont normales, ainsi que les cas extrêmes sporadiques de cancer, sujets d'intérêt de l'institut GIMI, et concernés par le projet EXTRICAN. L'institut GIMI reste attentif au déploiement des mesures du PFMG2025, et continuera à communiquer sur ce plan dans ces différentes newsletters.*

*L'équipe maladies rares est particulièrement impliquée dans la mesure 5 du plan, visant à lever les verrous technologiques, cliniques et réglementaires rencontrés sur le parcours, dans le projet pilote DefiDiag (voir article page 7), visant à étudier la faisabilité et efficacité du séquençage du génome en première intention pour le diagnostic étiologique des déficiences intellectuelles. Ce projet national, dont AVIESAN est le promoteur, est coordonné par le CIC du CHU de Dijon, membre de GIMI.*

SOIN

## Mise en place de consultations de groupe en oncogénétique

Par Allan Lançon

Actuellement un patient vu pour la première fois (cas index) est reçu en consultation d'oncogénétique sur un créneau de 45 minutes. Cette consultation alterne entre **phases d'informations générales et phases de sollicitation du patient**. Les informations générales concernent l'apport de notions sur la génétique, les mutations, l'hérédité, les prédispositions génétiques aux cancers, l'intérêt du test et enfin les implications possibles en fonction du résultat d'analyse qui sera obtenu. Le patient est ponctuellement sollicité durant cette consultation lorsqu'il faut réaliser la synthèse de son histoire personnelle et familiale du cancer, et lui proposer, ou non, une analyse génétique avec signature du consentement le cas échéant. Parfois, il faut également lui proposer de participer aux études de recherche en cours, et encore une fois, lui proposer de signer le consentement s'il accepte d'y participer.

Dans un objectif d'amélioration de la prise en charge des patients, nous pensons qu'il est possible d'apporter une meilleure qualité d'information durant nos consultations. Une piste travaillée actuellement réside dans l'organisation de consultations de groupes pour les cas index, à l'instar de ce que propose déjà à leurs patients l'institut Curie ou l'institut Gustave Roussy. L'idée est de **rassembler une dizaine de patients**, orientés dans le cadre d'une indication identique, afin de leur délivrer en groupe toutes les **informations générales à l'aide d'un diaporama et répondre à leurs questions (estimation 45 minutes)**. Dans un second temps, chaque patient serait ensuite reçu individuellement pour une consultation raccourcie de **15 à 20 minutes maximum**.

Nous comptons d'abord tester cette approche au CGFL 1 fois par mois, de septembre à décembre, avec 8 à 10 patientes orientées dans le cadre d'une recherche de prédisposition génétique aux cancers du sein et de l'ovaire. Nous questionnerons leur satisfaction afin de mesurer l'intérêt du dispositif du côté patient. Le processus pourra ensuite monter en puissance si soignants et patients trouvent un bénéfice à cette approche.

### POINTS POSITIFS ATTENDUS

Présentation générale visuelle et imagée par diaporama / Effet de synergie du groupe : chaque patient bénéficiera des réponses aux questions soumises par les autres / Possibilité d'augmenter le débit de patients.

### POINTS NÉGATIF :

Attente variable pour les patients avant leur consultation individuelle (d'aucune attente à 1 heures 40 maximum) / Organisation logistique plus complexe des rendez-vous.



SOIN

## Projet de consultation par télémedecine

(en lien avec l'ARS Bourgogne Franche-Comté)

Par Allan Lançon



La télémedecine est une nouvelle pratique médicale, se déployant à distance au travers des technologies de l'information et de la communication. Elle permet aujourd'hui de répondre aux enjeux démographiques, épidémiologiques et organisationnels. Les agences régionales de santé soutiennent le déploiement de projets de télémedecine dans le cadre de 5 actes complémentaires : la télé-consultation, la télé-expertise, la télé-surveillance, la télé-assistance et la régulation médicale.

L'organisation de consultations avancées nécessite la mobilisation, le déplacement et l'accueil de personnel du CHU/CGFL dans les CH périphériques. Cette mise en place, relativement complexe et couteuse, ne permet malheureusement pas aujourd'hui d'accueillir tous les patients qui doivent en bénéficier, dans des délais raisonnables. Ces délais pourraient être raccourcis en optimisant les CS avancées à l'aide de la télémedecine. Nous souhaitons ainsi innover et utiliser le potentiel de la téléconsultation pour entrer en contact avec les patients directement à leur domicile. Nous pensons que cet effort soutenu par l'ARS permettra de maintenir et de favoriser l'accès aux consultations des personnes les plus fragilisées et éloignées du système de santé, tout en économisant du temps de déplacement ainsi que les frais associés du personnel médical impliqué. Le dispositif prévoit que ces consultations sont facturables uniquement lorsque le patient est connu du service (au moins déjà vu une fois en consultation physique). Ainsi, concrètement et dans un premier temps, les consultations de télémedecine sont envisagées **au domicile du patient, uniquement pour les rendus de résultats négatifs**. Des réunions de faisabilité sont en cours d'organisation avec les établissements.

## SOIN Problématique de facturation des analyses génétiques (RIHN)

Par Allan Lançon



Jusqu'à récemment les analyses NGS réalisées n'étaient pas facturées par les centres, ceux-ci étant par ailleurs financés directement pour cette activité par la DGOS.

À présent, une réorganisation nationale engagée en 2018, contraint les « établissements effecteurs » de l'analyse à facturer les « établissements prescripteurs ».

*Les règles de facturation applicables au RIHN sont celles décrites dans l'instruction DGOS/PF4/DSS/1A/2018/101 du 16 avril 2018 relative aux actes de biologie médicale et d'anatomopathologie hors nomenclatures éligibles au financement au titre de la mission d'intérêt général d'enseignement, de recherche, de rôle de référence et d'innovation G03, aux règles de facturation de ces actes et aux modalités de délégation associées.*

Ces changements majeurs ont induit une charge financière pour les établissements hospitaliers périphériques accueillant des consultations avancées d'oncogénétique.

## SOIN

# Bilan INCA des consultations d'oncogénétique 2017

Par Allan Lançon

Ce rapport, publié en février 2019 par l'Institut, 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 **148 sites de consultation** répartis dans **104 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**. (Cf Tableau)

Depuis 2003, le nombre de consultations progresse chaque année. **Il atteint en 2017 son niveau le plus élevé avec 77 478 consultations**. Cet accès accru aux consultations concerne principalement des cas index (30 442 vus en consultation en 2017).

**Au niveau des régions**, la moyenne du nombre de consultations progresse à **105 pour 100 000 habitants** (99 en 2016, 84 en 2015, 76 en 2014). **La Bourgogne-Franche-Comté** quant à elle se positionne en **6<sup>e</sup> place avec 124 consultations pour 100 000 habitants**.

On constate par ailleurs une meilleure maîtrise des délais pour l'obtention d'un premier rendez-vous en consultation ou pour la réponse des laboratoires dans un contexte de suspicion de syndrome seins-ovaires ou de syndrome de Lynch (responsable d'environ 2 à 3 % des cancers colorectaux).

**Si 88% des consultations sont dédiées au syndrome seins-ovaires et aux pathologies digestives** (syndrome de Lynch et polyposes adénomateuses familiales principalement), le rapport pointe cependant que l'accès au dispositif national d'oncogénétique des personnes susceptibles d'être atteintes par un syndrome de Lynch reste à améliorer. **Enfin, il est rappelé que les malades et leurs apparentés doivent être accompagnés tout au long de leur parcours en oncogénétique**, de l'identification de la prédisposition génétique jusqu'au suivi spécifique, multidisciplinaire et facilité, en passant par l'accès à des traitements innovants lorsque cela est possible.

**Plus d'infos sur le site internet de l'INCA en cliquant sur ce logo :**

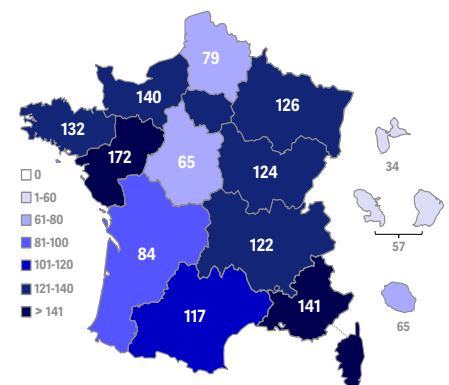


### L'oncogénétique en 2017

	148	26	32
	SITES DE CONSULTATIONS	LABORATOIRES	SYNDROMES PRINCIPAUX
	77 478	105	
	CONSULTATIONS	CONSULTATIONS/100 000 HABITANTS	
	2016 ► 2017: + 8 %	2016 ► 2017: + 6 %	
CAS INDEX	30 442	12 SEMAINES	
	VUS EN CONSULTATION	POUR OBTENIR UN RENDEZ-VOUS	
	2016 ► 2017: + 7 %	2016 ► 2017: - 2 SEMAINES	
APPARENTÉS	29 404	22 SEMAINES	
	TESTÉS	POUR UN EXAMEN COMPLET*	
	2016 ► 2017: + 4 %	2016 ► 2017: - 2 À 4 SEMAINES	
APPARENTÉS	11 317	6 SEMAINES	
	VUS EN CONSULTATION	POUR OBTENIR UN RENDEZ-VOUS	
	2016 ► 2017: - 2 %	2016 ► 2017: - 1 SEMAINE	
APPARENTÉS	11 744	6 SEMAINES	
	TESTÉS	POUR UN EXAMEN CIBLÉ*	
	2016 ► 2017: + 14 %	2016 ► 2017: =	
SYNDROME SEINS-OVAIRES	18 180	6 653	≈ 4 APPARENTÉS
	CAS INDEX TESTÉS	APPARENTÉS TESTÉS	TESTÉS/FAMILLE
	2016 ► 2017: + 2 %	2016 ► 2017: + 4 %	2016 ► 2017: + 0,3
SYNDROME DE LYNCH	2 035	1 823	≈ 5 APPARENTÉS
	CAS INDEX TESTÉS	APPARENTÉS TESTÉS	TESTÉS/FAMILLE
	2016 ► 2017: - 17 %	2016 ► 2017: + 5 %	2016 ► 2017: + 1,2

### Consultation d'oncogénétique par région

Nombre de consultations pour 100 000 habitants



### Évolution du nombre de consultations

En l'espace de 15 ans, la progression a été constante et régulière. Entre 2003 et 2017 le nombre de consultations a été **multiplié par 6**.

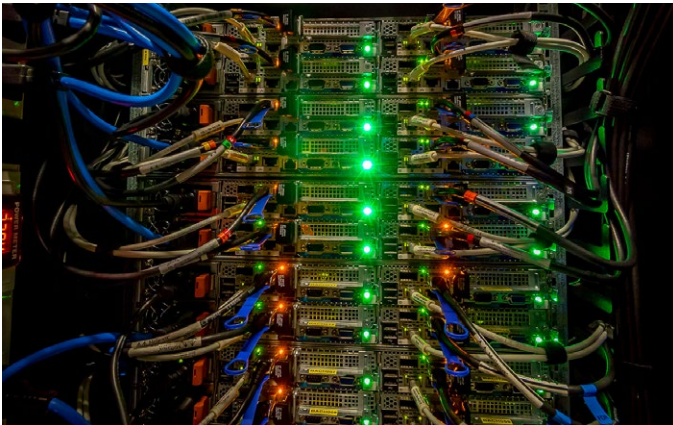
**12 700 consultations en 2003 et 77 500 en 2017.**

## SOIN/RECHERCHE

# Plateforme BIOME labellisée « plateforme Grand Campus »

Par Yannis Duffourd

La plateforme de Bioinformatique Médicale (BIOME) de l'institut GIMI a été labellisée le 26 septembre 2018 comme plateforme Grand Campus, par le comité d'orientation scientifique (COS) des plateformes de l'Université de Bourgogne.



Cette plateforme regroupe et structure les compétences en bioinformatique médicale des instituts composant GIMI. Comme recommandé par le COS, celle-ci est codirigée par un binôme composé d'un ingénieur et d'un chercheur : M. Yannis Duffourd, et Pr Christel Thauvin. Le rôle de cette structure est donc de permettre aux différentes équipes et chercheurs du grand campus et aux acteurs de l'industrie d'accéder à la bioinformatique médicale, sous la forme de compétences, de projet de recherche ou de services d'analyse bioinformatique de données de séquençage à haut-débit (SHD).

La plateforme s'est également dotée d'un comité de pilotage se réunissant chaque année, permettant d'orienter les choix technologiques et scientifiques de la plateforme. Ce comité est composé de chercheurs et d'utilisateurs de la plateforme.

Vous pouvez donc d'ores et déjà soumettre vos projets d'analyse ou de développement bioinformatique à BIOME, ces projets seront évalués par un comité d'évaluation de projets, afin de déterminer la faisabilité des projets, ainsi que les ressources nécessaires à leurs réalisations. La plateforme propose un éventail de services variés dans le cadre de la bioinformatique médicale, parmi ceux-ci figurent :

- Analyse bioinformatique de données de SHD.
- Contrôle qualité de données de SHD.
- Développement de logiciels d'analyse bioinformatique.
- Développement de nouvelles méthodes d'analyse bioinformatique.

La plateforme s'appuie également sur les ressources du Centre de Calcul de l'Université de Bourgogne qui héberge les serveurs de calculs et de stockage nécessaires à la réalisation des analyses bioinformatiques de données issues de SHD, ainsi que sur la SATT SAYENS pour permettre la valorisation de ses activités auprès des acteurs de l'industrie.

## SOIN/RECHERCHE

# Nouveau « pipeline » bioinformatique de recherche et d'annotation de variants génétiques somatiques en oncologie

Par Cyril Fournier, Caroline Chapusot et le Pr Mary Callanan

Dans le cadre du déploiement clinique du séquençage nouvelle génération (NGS) au service des patients atteints de tumeurs solides / hémopathies malignes au CHU de Dijon, l'unité d'innovation en génétique et épigénétique oncologique - en étroite collaboration avec la plateforme BIOME - développe un nouveau pipeline bioinformatique d'analyse de données NGS cliniques (exomes et panel de gènes ciblés, selon les recommandations de l'Institut National du Cancer) ceci à la recherche de mutations génétiques somatiques d'intérêt diagnostique, pronostique ou thérapeutique ('actionnables'). Cette stratégie d'analyse a pour but de fournir des données génomiques fiables de très haute qualité pour l'interprétation clinico-biologique par les praticiens spécialistes de la génomique oncologique (« RCP moléculaire ») afin d'adapter la prise en charge thérapeutique au profil génétique de la tumeur / leucémie chez le patient.

Les examens de NGS sont réalisés sur le séquenceur NEXT-seq 500 de la plateforme hospitalo-universitaire de biologie et de pathologie du CHU de Dijon.

### Les étapes de l'analyse bioinformatique sont les suivantes :

#### ÉTAPE 0

Récupération des données de séquençage issues du séquenceur NEXT-seq 500 après démultiplexage, représentant in fine 3-5Go de données par échantillon.

#### ÉTAPE 1

Évaluer la qualité des lectures et les filtrer via des outils d'analyses (FastQC) et de trimming (correction et filtre de lectures: Trimmomatic), consistant à supprimer les adaptateurs Illumina persistant sur certaines lectures, supprimer les lectures non pairées et les débuts et fins de lectures de mauvaises qualité.

SUITE PAGE SUIVANTE ►►►

### ÉTAPE 2

Alignement des lectures sur un génome de référence (en l'occurrence hg19) avec l'outil BWA, utilisant la transformée de Burrows-Wheelers, un procédé de réorganisation de données performant pour l'alignement de lectures courtes.

### ÉTAPE 3

Normalisation des données, consistant d'une part en la recherche de duplicats de PCR, et d'autre part en la recalibration du score de qualité des bases. Les duplicats sont des lectures provenant d'une même molécule d'ADN ayant été lues plusieurs fois dans différents clusters. La recalibration du score de qualité des bases consiste à réévaluer la qualité de chacune des bases alignées, car le score attribué par le séquenceur est sujet à différentes sources d'erreurs menant à une sur- ou sous-estimation du score de qualité.

### ÉTAPE 4

Identification des variants, 8 outils en cours de test pour évaluer leur sensibilité, spécificité et vitesse de calcul.

### ÉTAPE 5

Annotation des variants détectés via les outils SnpEff et SnpSift, le premier apportant des informations générales comme la localisation génomique ou l'effet codant de la mutation, et le second des informations provenant de différentes bases de données comme ClinVar, COSMIC, GnomAD, OMIM, ExAc ou encore DBNSFP.

### ÉTAPE 6

Sélection des variants fiables, en se basant sur une succession de filtres bioinformatiques et biologiques, comme la profondeur minimale couvrant la référence et l'allèle alternatif, la fréquence allélique seuil ou encore l'effet codant ou non de la mutation.

### ÉTAPE 7

Visualisation des variants avec IGV, permettant une dernière étape de vérification humaine.

À l'issue de ce pipeline nous obtenons une liste très réduite de variants somatiques susceptibles d'informer la prise de décision diagnostique / thérapeutique et d'éclairer sur les causes de la formation de la tumeur chez le patient. Pour ce dernier la modélisation fonctionnelle est une étape clé (Cf. article sur la plateforme génomique fonctionnelle des cancers – Romain Aucagne).

Ce pipeline a été testé sur des données générées par le consortium Genome In A Bottle (GIAB), mettant à disposition un génome tumoral composé à 30 % du génome NA12878 possédant des mutations somatiques, et à 70 % du génome NA24385 sain, et un génome normal composé à 100 % du génome NA24385. Ainsi le GIAB a pu générer un set de variants vérifiés sur lequel nous avons pu nous baser pour effectuer des tests de performances avant de passer aux données réelles de patients.



ÉVALUER QUALITÉ DES READS

ALIGNEMENT DES READS

NORMALISATION

IDENTIFICATION DES VARIANTS

ANNOTATION

SÉLECTION

VISUALISATION

## RECHERCHE

# Projets de recherches CARDIOTOX et PHARMACOGÉNÉTIQUE

Par Juliette Albuissou

Le CGFL se positionne depuis plusieurs années comme l'un des premiers centres à proposer le séquençage d'exome (ensemble des gènes du génome d'une personne) pour ses patients, dans le cadre de son objectif de développement de la médecine personnalisée.

Dans ce contexte, plus de 1000 patients atteints de cancers et ayant bénéficié d'une thérapeutique anticancéreuse, ont fait l'objet d'un séquençage d'exome constitutionnel (leur patrimoine génétique) et somatique (le profil génétique de la tumeur). Ayant au départ un objectif théranostique, ces analyses ont produit des données secondaires qui peuvent être analysées a posteriori. Les projets CARDIOTOX et PHARMACOGÉNÉTIQUE ont pour objectif de déterminer si les potentiels effets toxiques des traitements reçus par les patients pouvaient être prédits par l'analyse de leur patrimoine génétique. Les données actuelles de la pharmacogénétique sont incomplètes car elles ne reposent que sur l'aspect métabolique de l'effet indésirable du traitement. Or parmi les traite-

ments anticancéreux couramment employés tels les anthracyclines, les inhibiteurs de Tyrosine Kinase de 1<sup>re</sup> et 2<sup>e</sup> génération, et les immunothérapies, les toxicités cardiaque et vasculaire sont courants (par exemple l'allongement de l'intervalle QT responsable de troubles du rythme).

L'impact de ces données sur la prise en charge de ces patients sera évalué rétrospectivement, et le design de ces études tire parti de données existantes à l'échelle de centaines de patients. Cependant du fait de la rareté des variations retenues, peu de patients seront concernés par l'étude des dossiers cliniques, ce qui rend la seconde phase de ces études relativement courtes.

Les résultats de ces études permettraient de proposer la mise en place systématique d'analyses préliminaires aux traitements des patients afin d'anticiper sur le risque d'effets secondaires et d'optimiser les combinaisons thérapeutiques qui leur sont proposées.

## RECHERCHE

# Projet Pilote DEFIDIAG

## Étude Pilote des différentes stratégies de séquençage haut débit du génome pour le diagnostic génétique des patients atteints de déficience intellectuelle.

Par Marie-Laure Humbert Asensio

Le projet pilote DEFIDIAG s'inscrit dans le cadre du Plan France Médecine Génomique 2025 et porte sur l'apport du séquençage haut débit dans la Déficience Intellectuelle (DI), cause la plus fréquente de recours aux centres génétiques pédiatriques. Promu par l'Inserm, ce projet est coordonné par le Professeur Hélène DOLLFUS (U 1112, service de Génétique Clinique à Strasbourg).

L'hypothèse est que le séquençage à très haut débit du génome pourrait permettre au moins un doublement (voir un triplement) du rendement diagnostique et améliorer ainsi l'accès aux soins les plus adaptés des patients atteints de DI.

Pour définir les contours de cette étude ainsi que ses aspects méthodologiques et pratiques, l'Inserm a fait appel à l'expertise de plusieurs équipes dijonnaises.

Le Centre d'Investigation Clinique et d'Épidémiologie Clinique de Dijon (Inserm CIC 1432) représenté par le Professeur Christine BINQUET est

ainsi en charge de la méthodologie de l'étude. La conception et la coordination de l'étude médico-économique sont quant à elles assurées par le Docteur Catherine LEJEUNE, maître de conférences en Économie de la Santé.

Le CIC aura également en charge la coordination pratique de l'étude, la gestion des données (programmation de l'eCRF et analyses statistiques) ainsi que le monitoring de l'étude.

Le service de Génétique du CHU Dijon Bourgogne est également largement impliqué dans ce projet pilote. Le Professeur Laurence OLIVIER-FAIVRE fait ainsi partie du Comité de Pilotage du projet et travaille depuis plus de 2 ans maintenant aux réunions de préparation de l'étude et aux groupes de travail mis en place. L'équipe de Génétique des Anomalies du Développement (UMR Inserm-UB 1231 GAD) est également impliquée dans le groupe de travail Bioinformatique mis en place dans le cadre du projet, par le biais de Yannis DUFFOURD.

À la mise en place de l'étude DEFIDIAG, le

service de génétique médicale du CHU Dijon Bourgogne fera partie des centres recruteurs. Le GAD sera quant à lui en charge de l'interprétation en trio des données du génome des patients inclus à Dijon et à Nantes, mais également de l'interprétation en solo du génome des patients inclus à Lille et à la Pitié Salpêtrière. Le projet DEFIDIAG prévoit l'inclusion de 1275 cas index (et leur 2 parents) sur une durée de 12 mois. 12 centres participeront aux inclusions et 6 laboratoires seront en charge des interprétations. Les premières mises en place sont envisagées pour l'été 2019.

À côté de l'objectif de faisabilité et d'efficacité du séquençage du génome en première intention pour le diagnostic étiologique des déficiences intellectuelles, l'étude visera également à évaluer l'impact du déploiement du WGS sur l'errance diagnostique des familles, la modification de leur prise en charge et de son coût, et d'en identifier les avantages/difficultés pour les patients et leur famille.

RECHERCHE

# Projet de génomique oncologique fonctionnelle (CRISPR-Cas9)

Par Romain Aucagne et le Pr Mary Callanan

La technologie « CRISPR-Cas9 » représente une vraie révolution dans l'étude fonctionnelle du génome puisque elle permet la manipulation à façon et à l'échelle nucléotidique des gènes, à l'aide d'un système à deux composants : un ARN guide « CRISPR » reconnaissant spécifiquement la séquence génique d'intérêt dans le noyau cellulaire et une enzyme capable de couper (édition) spécifiquement cette même séquence via sa capacité à interagir avec l'ARN « guide ». L'approche « CRISPR-Cas9 » est particulièrement puissante et rapide pour disséquer le rôle des mutations pathogènes dans les cancers ou d'autres maladies génétiques. Elle permet aussi l'étiquetage à façon des protéines pour l'étude interactomique des complexes de signalisation assemblés par les protéines mutantes.

Avec l'arrivée du séquençage de nouvelle génération à très haut débit et la montée en puissance de la bio-informatique, le nombre de mutations / « lésions » épigénétiques décrites dans les cancers augmentent de façon exponentielle. Pour beaucoup d'entre elles, l'impact fonctionnel dans les cancers y compris sur la réponse thérapeutique n'est pas connu.

Parallèlement, le nombre de traitements anticancéreux ciblés ne cesse d'augmenter (in-

hibiteurs de voies de signalisation, anticorps monoclonaux, traitements CAR-T / immuno-oncologiques...). Toutefois, les biomarqueurs précoces de réponse ou de résistance ne sont pas encore bien caractérisés, d'où l'importance de la démarche fonctionnelle.

Le CHU de Dijon a investi très tôt dans le domaine de la génomique et de la bioinformatique (maladies rares et plus récemment cancers), d'où sa position de force pour passer à l'étape suivante, la génomique fonctionnelle. Ainsi, se met en place une nouvelle plateforme de génomique fonctionnelle des cancers s'articulant autour de la technologie « CRISPR-Cas9 ».

Le projet de création d'une plateforme de « genome editing » en oncologie découle de la volonté des acteurs de la recherche en oncologie / onco-hématologie du CHU de Dijon avec ses collaborateurs au centre CGFL / Unité INSERM 1231 de mener à bien une recherche (épi)génomique fonctionnelle de calibre international, alliant les recherches clinique, translationnelle et cognitive, au service de l'innovation thérapeutique auprès des patients atteints de cancers / hémopathies malignes de notre région. Le Dr Romain Aucagne (PhD) et le Pr Mary Callanan coordonneront cette plateforme.

RECHERCHE

# Point EXTRICAN, CPP et prévision ouverture des centres

Par Allan Lançon

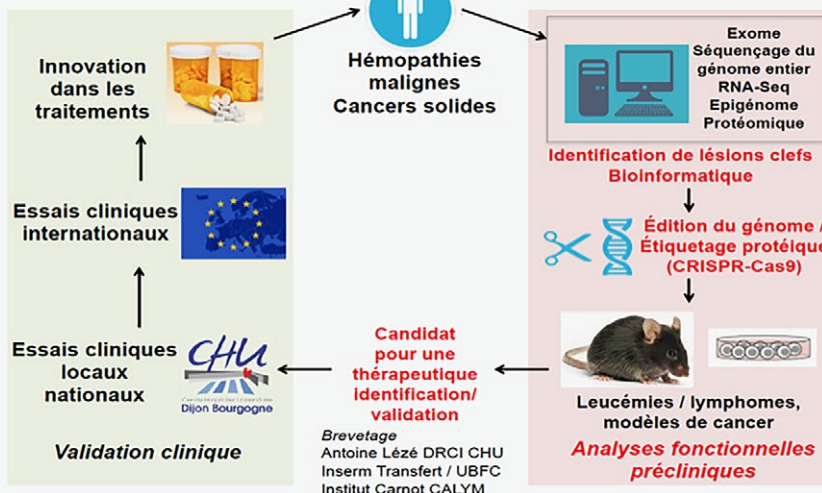
Le 30 janvier 2019, le comité de protection des personnes Nord-Ouest II à Amiens a émis un avis favorable pour notre projet de recherche EXTRICAN. Il nous reste encore à finaliser et à valider le cahier d'observation électronique et à produire les documents nécessaires à l'investigation. Nous pouvons estimer que les premières ouvertures de centre pourront être réalisées au CGFL et au CHU de Dijon dans un premier temps, en juin 2019. Si aucune difficulté n'est rencontrée, l'étude pourra ensuite être déployée sur les autres centres participants dans l'interrégion Nord-Ouest, durant le 3<sup>e</sup> ou 4<sup>e</sup> trimestre 2019.

# Etude FASTGEN

Par Arthur Sorlin

Le projet FastGen, coordonné par le Dr Arthur Sorlin, a été retenu au PHRC-I 2018. Il a pour objectif d'évaluer l'intérêt diagnostique d'une analyse « rapide » du génome, pour des enfants hospitalisés en réanimation, et de mesurer l'impact de cette analyse sur leur prise en charge. De l'inclusion au rendu de résultat, les équipes des centres inclueurs, du CNRGH et du laboratoire GAD se mobilisent pour réaliser un séquençage de génome complet en trio en moins de 50 jours. Les inclusions de la phase pilote de faisabilité, à partir de 15 patients, ont débuté fin décembre 2018. Au total, 78 patients seront inclus.

## Projet de création d'une plateforme génomique fonctionnelle CHU / UBFC / INSERM





## RECHERCHE

# Etude FAMCAP

Par Allan Lançon

**« Efficacité de la coloscopie, de la capsule colique et du test immunologique fécal pour le dépistage du cancer colorectal en population à haut risque de cancer colorectal : un essai contrôlé randomisé ».**



Cette étude est coordonnée par le Pr Jean-Christophe Saurin des Hospices Civils de Lyon. Elle a pour objectif de tester la non-infériorité de la capsule colique et du test immunologique fécal (FIT) vis-à-vis de la coloscopie pour détecter les néoplasies colorectales avancées chez les patients à haut risque (adénomes > 1 cm ou avec une dysplasie de haut grade ou cancers colorectaux indifféremment de leurs stades). Le service d'oncogénétique apporte son soutien dans l'identification de la population cible :

- personnes ayant des **antécédents au 1<sup>er</sup> degré de cancer colorectal**.
- âgée de **45 ans ou plus**, et
- qui n'a encore **jamais effectué de dépistage** du cancer colorectal.

Les personnes intéressées sont ensuite orientées vers le service d'hépatogastroentérologie et cancérologie digestive du CHU de Dijon (l'un des 18 hôpitaux impliqués), auprès du Pr Sylvain Manfredi.

## DERNIÈRES FORMATIONS

### 5<sup>e</sup> conférence GIMI

10/12/2018

au CHU de Besançon

- Les biomarqueurs innovants en immunothérapie (Pr Christophe BORG, Besançon)
- Profilage des lymphocytes infiltrant tumoraux et immunothérapie des cancers (Dr Alexandre HARARI, Lausanne)
- Vaccin thérapeutique ciblant les lymphocytes T auxiliaires CD4 pour l'immunothérapie du cancer (Pr Olivier ADOTEVI, Besançon)

### 6<sup>e</sup> conférence GIMI

19/03/2019 au CHU de Dijon,  
destinée au grand public

**Avec Laëtitia Mendès :**

**« Hérité & cancer : parlons-en ! »**

Pour une première, cette conférence destinée au grand public et plus particulièrement aux patients porteurs de prédispositions génétiques aux cancers et à leur famille a été un grand succès. Plus de 200 personnes de la région ont en effet participé à l'évènement. Une année aura été nécessaire pour organiser conjointement avec l'association Généticancer ce moment particulier de partage au gré de

témoignages de patients ou de leur famille. Au regard des attentes importantes manifestées par le public, nous envisageons d'ores et déjà de réitérer l'expérience l'année prochaine.

### Retour de l'enquête de satisfaction

des 30 ans de l'oncogénétique

Cet évènement organisé pour la première fois le 20 novembre 2018 au CHU de Dijon a rassemblé 85 personnes. L'enquête de satisfaction montre au travers des 44 questionnaires retournés, que le programme, le temps de discussion après les exposés, l'organisation globale de la réunion et la qualité de la réception étaient considérés satisfaisant ou très satisfaisant

### Réunion scientifique Astrazeneca

20/03/2019 à Dole :

**« Évolution de la prise en charge des cancers de l'ovaire BRCA1/2 dès la 1<sup>re</sup> ligne. Actualité et perspectives en 2019 »**

**Agenda**

**17/04/2019**  
**CONFERENCE ASTRAZENECA-MSD**  
**19H AU NOVOTEL DE BEAUNE**  
Actualité dans le cancer de l'ovaire  
Regards croisés sur le circuit de recherche  
des mutations des gènes BRCA1/2  
en pleine mutation

**04/06/2019**  
**7<sup>e</sup> CONFERENCE GIMI**  
**18H A 20H AU CHU DE DIJON**  
avec Jean-François Deleuze : « Séquençage  
haut débit, médecine personnalisée et plan  
France Médecine Génomique 2025 »