

Chers collègues,

Cette nouvelle année 2016 va être marquée par un rapprochement entre la génétique constitutionnelle et la génétique somatique. Jusqu'à présent gérées par des équipes bien distinctes, ces spécialités se réunissent autour d'un outil commun, l'introduction du séquençage haut débit dans le soin. Utilisé par les équipes de génétique constitutionnelle pour réduire les délais d'analyse et élargir le nombre de gènes testés, et par les équipes de génétique somatique pour aboutir au concept de médecine personnalisée, impliquant d'utiliser les données de génomique pour adapter le traitement des patients qui ont épuisé ou sont en passe d'épuiser les options thérapeutiques classiques, il existe maintenant une convergence. En effet, dans un but de médecine personnalisée, l'association du séquençage du génome tumoral comparativement au génome constitutionnel est devenue nécessaire pour distinguer les mutations propres au génome tumoral. Cela implique une information préalable des patients compte tenu de la possibilité d'identifier une variation constitutionnelle qui serait pertinente en terme de conseil génétique. La première initiative dans la région a été la création d'un centre intégré de médecine personnalisée au CGFL, auquel l'équipe régionale d'oncogénétique est associée (voir article page 2). Nous poursuivrons notre cycle de réunion interrégionale en organisant pour le second semestre 2016 un workshop autour de cette thématique.

Bonne lecture et à très bientôt !

Pr Laurence Olivier-Faivre, médecin coordonnateur et Jérémy Skrzypski, chef de projet

L'ANNÉE 2015 EN QUELQUES CHIFFRES

La Formation

- Organisations de 2 réunions interrégionales en collaboration avec le Cancéropôle Grand Est
- La participation et la co-organisation à la réunion annuelle de l'association HNPCC Lynch
- La participation à 3 journées de formation de l'ADÉMAS
- L'organisation en partenariat avec le laboratoire AstraZaneca d'une réunion d'information autour de l'arrivée des thérapeutiques ciblées dans le domaine de l'oncogénétique
- La participation à 2 réunions du réseau Oncobourgogne

La Communication

- La présentation de 2 communications affichées à l'ASHG et au SABCS.
- La production de 3 nouvelles plaquettes à destination des patients ou des médecins

Le Soin

- Avec plus de 1700 consultations, l'activité de soin en 2015 a encore progressé de 37 % par rapport à 2014.



FOCUS

Enquête de satisfaction du Centre universitaire de suivi des femmes à haut risque de cancer du sein et de l'ovaire.

Après un an de fonctionnement, nous avons interrogé les femmes ayant bénéficié d'un suivi dans le cadre de ce centre. Avec un taux de satisfaction générale de 91,3%, le centre va être reconduit à l'identique.

Pour rappel ce centre permet aux femmes asymptomatiques connues de la consultation d'oncogénétique de réaliser sur une journée l'ensemble des examens radiologiques et de rencontrer l'ensemble des professionnels impliqués dans leur suivi.

FONCTIONNEMENT DU CENTRE DE SUIVI DES FEMMES À HAUT RISQUE DE CANCER DU SEIN ET DE L'OVAIRE



TAUX DE SATISFACTION

- 91,7%** Principe de fonctionnement du centre
- 100%** Gestion secrétariat Oncogénétique
- 100%** Possibilité de réaliser tout ses examens radiologique sur une journée
- 81,7%** Possibilité de rencontrer des médecins/gynécologues
- 90,9%** Possibilité de rencontrer des conseillers en génétique
- 82,4%** Possibilité de rencontrer en psychologue
- 91,3%** Horaire de passage
- 87%** Réponses aux interrogations
- 90,9%** Utilité de la plaquette d'information

SATISFACTION GÉNÉRALE

91,3%

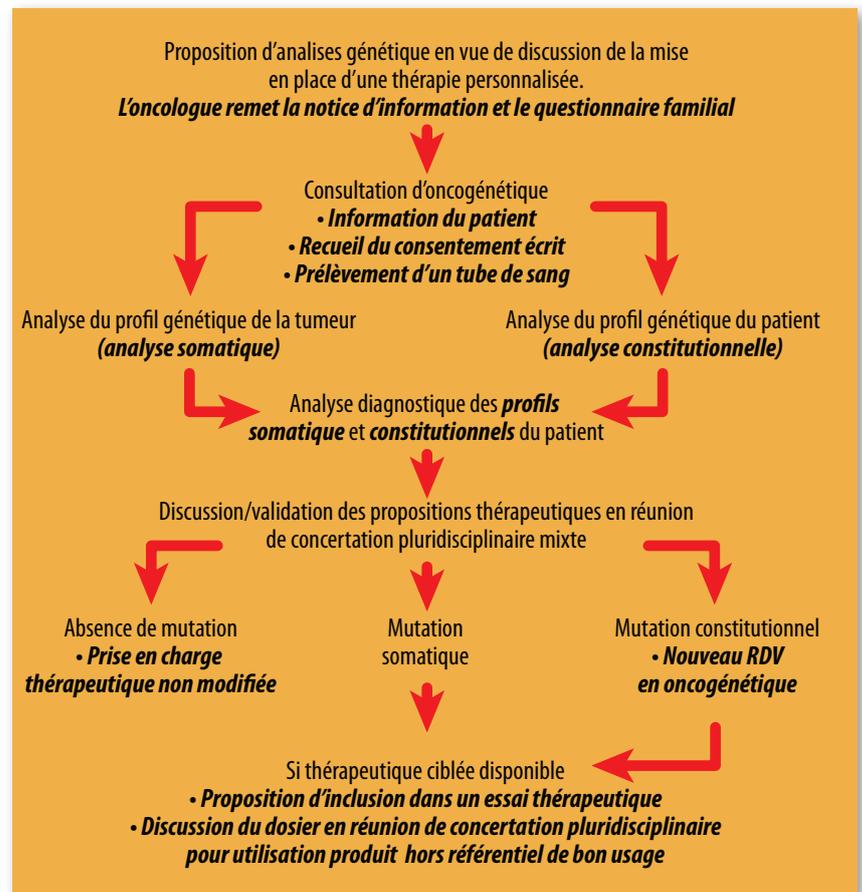
LE CGFL CRÉE UN CENTRE INTÉGRÉ DE MÉDECINE PERSONNALISÉE EN CANCÉROLOGIE

Par le Pr François GHIRINGHELLI



L'équipe d'Oncogénétique a participé à la mise en place d'un centre intégré de médecine personnalisée en cancérologie en collaboration avec la Plateforme de Transfert en Biologie Cancérologique animée par le Pr GHIRINGHELLI. Ce centre propose la réalisation d'analyse de l'exome tumoral et constitutionnel, avec une lecture ciblée sur 146 gènes d'intérêt, pour les patients ayant épuisé les options thérapeutiques classiques, dans le but d'identifier une thérapie personnalisée. Dans ce cadre, l'équipe d'Oncogénétique assure l'information légale préalable au prélèvement sanguin qui servira à l'analyse de l'exome constitutionnel en parallèle de l'exome tumoral. En effet, réaliser ces 2 analyses en parallèle permet de mieux identifier les modifications génétiques propres à la tumeur, mais peut par la même occasion déterminer d'éventuelles prédispositions génétiques qui seraient actionnables pour le patient et sa famille. Ce centre a également mis en place une RCP dédiée. Ce centre émergent va se structurer et se développer dans les années à venir, pour permettre la mise en place de médecine génomique en oncologie.

Le parcours du patient :



Au cours des vingt dernières années, la recherche a identifié des mutations génétiques qui exposent l'individu à un risque élevé du cancer du colon et de l'utérus.

Lorsqu'une mutation de prédisposition au cancer est identifiée chez une première personne : le cas-index, il est important que cette même mutation puisse être recherchée chez l'ensemble des membres de sa famille : les apparentés, afin qu'ils puissent avoir accès au test de dépistage et aux mesures de prévention/suivi médical en cas de résultat positif.



PARCOURS FAMILIAL APRÈS UN RENDU DE RÉSULTAT POSITIF POUR LE SYNDROME DE LYNCH

Texte élaboré à partir de la communication orale présentée par M^{mes} Lorraine JOLY et Marie-Claire Vassileiou lors de la journée HNPCC Lynch qui s'est tenue à Dijon le 10 octobre 2015.

En oncogénétique, c'est au cas-index recevant un résultat d'analyse positif pour le syndrome de Lynch ou par procuration au médecin qu'il incombe de contacter les membres de sa famille pour informer de son résultat et de la possibilité d'entreprendre des tests prédictifs (Décret n°2013-527 du 20 juin 2013 relatif aux conditions de mise en œuvre de l'information de la parentèle dans le cadre d'un examen des caractéristiques génétiques à finalité médicale). Ceux-ci sont alors invités à se rendre à une consultation d'oncogénétique, sans que leur soient dévoilés, ni le nom de la personne ayant fait l'objet de l'examen, ni l'anomalie génétique détectée, ni les risques qui lui sont associés, source de forte angoisse pour les apparentés. Pour le patient qui devient messager, cette situation implique bien souvent des difficultés et problématiques personnelles, puisque d'une part son résultat vient objectiver son statut d'être à risque une nouvelle fois pour le cancer, et d'autre part, il devient le messager auprès de la famille induisant des enjeux relationnels par rapport aux autres membres de la famille et des conséquences pour ceux-ci. C'est pour cette raison que des psychologues sont à disposition des patients et de leur famille dans les consultations d'oncogénétique.

L'ANALYSE INITIALE CHEZ LE «CAS-INDEX»

L'«analyse initiale» correspond à la première étape de la réalisation d'une analyse génétique. Après demande des antécédents médicaux personnels et familiaux, réalisation de l'arbre généalogique de la famille, explication de la mutation recherchée, demande la motivation de cette démarche, signature du consentement lors d'une consultation spécialisée d'oncogénétique et prélèvement sanguin, elle consiste à chercher une mutation dans les gènes MMR chez le «cas-index» (personne atteinte d'un cancer colorectal ou de l'endomètre) car son histoire personnelle ou familiale est évocatrice d'un syndrome de Lynch.

La demande de conseil génétique chez les cas-index est souvent motivée par l'existence d'une multitude de personnes atteinte d'un cancer dans la famille, les craintes qu'ils inspirent pour eux, mais aussi pour les autres membres de leur famille, afin de leur épargner un destin comparable au leur. Pour d'autres l'initiative provient du médecin, qui adresse le patient du fait des caractéristiques de son cancer et/ou d'antécédents familiaux découverts lors de la consultation médicale ou par rapport à la proposition d'un éventuel traitement. Le rendu d'un résultat positif implique pour le cas-index des conséquences en termes de santé, nécessitant une soumission à des actes de surveillance à vie/chirurgies prophylactiques souvent génératrices d'anxiété. Chez certains cette annonce pourra avoir un impact sur les projets de vie, perçue telle une fatalité, celle de ne pas échapper à la maladie et au destin familial, celle de transmission éventuelle d'un risque.

D'autres donneront une explication, une raison au développement de cette maladie. D'autres percevront des bénéfices au «savoir» du risque personnel car il permet de donner une surveillance personnalisée et adaptée afin de se protéger et de protéger au mieux les membres de leur famille. En plus d'être lui-même patient, il est nécessaire qu'il ait bien compris la signification de son résultat, du mécanisme de transmission, de prise en charge et de l'importance que cela peut avoir pour ses proches afin de pouvoir les informer au plus juste. Pour les accompagner dans cette démarche, le compte-rendu de la consultation, ainsi que des lettres types d'information peuvent être données au patient.



La diffusion de cette information peut répondre à des exigences contradictoires : informer les apparentés dans le but de les protéger (pouvoir jouer un rôle de prévention) et à l'inverse la crainte de les inquiéter (transmission d'une mauvaise nouvelle). Cette démarche occasionne bien souvent des sentiments de culpabilité, anticipée ou induite au regard de ce que cette information va occasionner dans la famille avec l'activation d'inquiétudes diverses : remettre un passé douloureux, réactiver des peines par rapport à la maladie autant pour soi que pour les autres, voire des réactions parfois vives de certains (refus, reproches, agressivité).

LE TEST PRÉSYPMTOMATIQUE CHEZ LES APPARENTÉS

Une personne apparentée d'une personne porteuse de la mutation HNPCC peut entreprendre la démarche de test présymptomatique. Cette démarche va lui permettre de répondre à la question suivante : « *Suis-je moi-même porteuse de la mutation ? Dois-je entreprendre une surveillance ?* »

Le protocole de passation du test se déroule en trois temps :

- RDV médical +/- prise de sang
- Entretien psychologique + 2^e prise de sang
- Rendu de résultat auprès du consultant de départ. Sollicitation de la psychologue autant que nécessaire.

L'entretien psychologique systématique permet l'anticipation du rendu de résultat.

Les personnes que nous rencontrons ne se présentent pas toutes dans le même état d'esprit. Certaines découvrent leur risque dans un courrier d'un apparenté éloigné. D'autres connaissent l'histoire familiale parfaitement et la manière dont le cancer en a touché les membres, ils perçoivent leur propre risque de longue date. L'anticipation peut alors aider à se préparer à la passation du test.

Dans un premier mouvement la plupart des personnes cherchent à se rassurer : « *J'espère que je ne suis pas porteuse* ». Dans la discussion que nous amorçons, cela se transforme en : « *Quel que soit le résultat, positif ou négatif, en quoi ce résultat va-t-il être une aide à vivre pour moi ?* ». Dans la grande majorité des cas, au-delà de l'angoisse d'avoir pu le transmettre à sa descendance, les personnes rencontrées se disent que si elles sont porteuses, elles seront suivies et prises en charge. Les dimensions individuelles et familiales s'entremêlent. Vient très vite ensuite, par exemple, la discussion sur leur vécu si tous leurs frères et sœurs n'ont pas le même statut : comment l'anticiper, le vivre, le parler ? De manière paradoxale, certains patients peuvent attendre d'être porteurs pour se sentir soulagés (recherche de confirmation de paternité par exemple, etc.). Ce sont toutes ces attentes conscientes et inconscientes que nous allons laisser affleurer en entretien psychologique pour permettre au consultant d'accueillir le résultat le plus sereinement possible. Il s'agit de penser cet accompagnement comme une écoute ouverte et réceptive, sans jugement, à bien des trajectoires de vies individuelles et familiales différentes.



EN BREF

Le 25 janvier 2016 s'est tenue la première RCP interrégionale pour les cas difficiles des équipes assurant le suivi des patients à haut risque de cancer du sein et de l'ovaire en Bourgogne, Franche-Comté et Champagne-Ardenne. Sous la forme d'une réunion téléphonique, cette RCP réunissant 6 établissements, a permis de faire le point sur des dossiers complexes, et sera renouvelée tous les 3 mois.

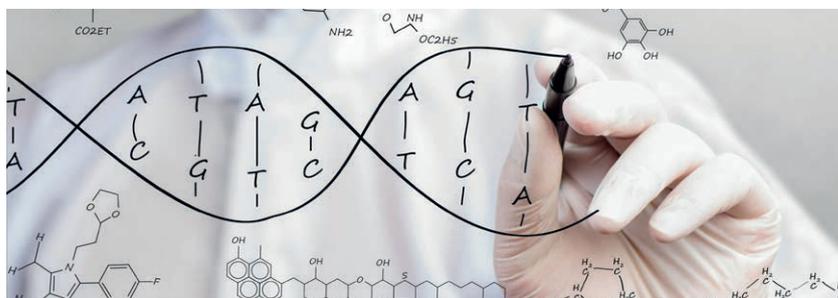


LA RECHERCHE EN ONCOGÉNÉTIQUE EN 2015

LA RECHERCHE RÉGIONALE

La première publication issue des résultats de panel de gènes présentés dans la précédente newsletter est en cours de soumission. L'accent a été principalement mis sur l'actionnabilité des résultats dans les familles porteuses de mutations hors BRCA1/2.

M. Eliade, J. Skrzypski, A. Baurand, C. Jacquot, G. Bertolone, C. Loustalot, C. Coutant, F. Guy, P. Fumoleau, Y. Duffourd, L. Arnould, A. Delignette, M.-M. Padéano, C. Lepage, G. Patru-Raichon, A. Boudrant, M.-C. Bone-Lepinoy, A.-L. Villing, S. Chevrier, F. Vegran, N. Sevent, F. Ghiringhelli, R. Boidot, S. Lizard, L. Faivre. The transfer of multigene panel testing for hereditary breast and ovarian cancer to healthcare: What are the implications for the management of patients and families?



LA RECHERCHE COLLABORATIVE



L'équipe d'oncogénétique a depuis sa mise en place participé aux études nationales du Groupe Génétique et Cancer du groupe UNICANCER. La proposition d'inclusion systématique des patients permet à l'équipe Bourguignonne d'être bien classée parmi les centres d'inclusion.

AINSI EN 2015 :

- Étude Lifscreen : Evaluation de l'intérêt de l'IRM corps entier pour la détection précoce des cancers chez les sujets porteurs de mutation constitutionnelle de p53 dans le cadre d'un syndrome de Li-Fraumeni (Investigateur coordonnateur : Dr Caron, Gustave Roussy) - **2^e rang national des inclusions**.
- Étude de cohorte GEMO : Recherche de gènes modificateurs des risques tumoraux chez les sujets portant une mutation BRCA1 ou BRCA2 (Coordonnateurs nationaux : O. Sininilkova, HCL/ Centre Léon Bérard, Pr Stoppa-Lyonnet, Institut Curie) – **3^e rang national des centres inclueurs**
- Étude de cohorte GENEPSO du groupe génétique et cancer (Investigateur principal : Dr Nogues, Saint Cloud) - **6^e rang national des centres inclueurs**
- Étude Ofely : Observatoire Français pour l'Etude du syndrome de Lynch (Coordonnateur national : Dr Christine Lasset, Centre Léon Bérard) – **12^e rang national des centres inclueurs**

Comité de rédaction : Laurence FAIVRE, Jérémy SKRZYPSKI, Amandine BAURAND, Caroline JACQUOT • Maquette : Ludovic Barbier - Dijon