



JANVIER 2017

APPUI À LA DÉCISION

# ONCOGÉNÉTIQUE EN 2015

## /Consultations et laboratoires

[e-cancer.fr](http://e-cancer.fr)



L'Institut national du cancer (INCa) est l'agence d'expertise sanitaire et scientifique en cancérologie chargée de coordonner la lutte contre les cancers en France.

Ce rapport 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.

Ce document doit être cité comme suit : © Oncogénétique en 2015 / Consultations et laboratoires, collection appui à la décision, INCa, janvier 2017.

Ce document est publié par l'Institut national du cancer qui en détient les droits. Les informations figurant dans ce document peuvent être réutilisées dès lors que : (1) leur réutilisation entre dans le champ d'application de la loi N°78-753 du 17 juillet 1978 ; (2) ces informations ne sont pas altérées et leur sens dénaturé ; (3) leur source et la date de leur dernière mise à jour sont mentionnées.

Ce document est téléchargeable sur [e-cancer.fr](http://e-cancer.fr)

# TABLE DES MATIÈRES

GLOSSAIRE .....	4
CONTEXTE .....	5
ONCOGÉNÉTIQUE EN QUELQUES CHIFFRES.....	6
CONSULTATIONS .....	7
1. ACTIVITÉ NATIONALE .....	8
2. ACTIVITÉ RÉGIONALE .....	9
3. ACTIVITÉ AU SEIN DES ÉTABLISSEMENTS .....	10
4. ACTIVITÉ SELON LE TYPE DE CONSULTATION .....	11
5. DÉLAIS D'OBTENTION D'UN RENDEZ-VOUS.....	12
LABORATOIRES .....	13
1. ACTIVITÉ NATIONALE .....	14
2. ACTIVITÉ AU SEIN DES LABORATOIRES .....	15
3. NOMBRE DE CAS INDEX ET D'APPARENTÉS IDENTIFIÉS PAR PRÉDISPOSITION .....	16
4. IMPLÉMENTATION DU NGS AU SEIN DES LABORATOIRES .....	18
FOCUS SUR LE SYNDROME SEINS-OVAIRES.....	19
FOCUS SUR LE SYNDROME DE LYNCH .....	25
RESSOURCES HUMAINES.....	33
1. CONSULTATIONS .....	33
2. LABORATOIRES .....	34
CONCLUSION ET PERSPECTIVES.....	35

Cette synthèse a été rédigée par :

- ▶ Julien BLIN, chef de projets, Département Biologie, Transfert et Innovations, Pôle Recherche et Innovation, Institut national du cancer
- ▶ Frédérique NOWAK, responsable du Département Biologie, Transfert et Innovations, Pôle Recherche et Innovation, Institut national du cancer

# GLOSSAIRE

APP	Apparenté : personne non malade de la famille d'un cas index chez lequel une altération génétique constitutionnelle a été identifiée
APP+	Apparenté porteur d'une altération génétique constitutionnelle le prédisposant héréditairement à un cancer
ARC	Attaché de recherche clinique
CI	Cas index : personne malade dont les antécédents médicaux, personnels et/ou familiaux, sont évocateurs d'une forme héréditaire de cancer
CI+	Cas index porteur d'une altération génétique constitutionnelle le prédisposant héréditairement à un cancer
DGOS	Direction générale de l'offre de soins (Ministère des Affaires sociales et de la Santé)
DOM	Département d'outre-mer
ETP	Équivalent temps plein
IDE	Infirmier diplômé d'Etat
IHC	Immunohistochimie
MMR	MisMatch Repair : système d'identification et de réparation des mésappariements de l'ADN
MSI	MicroSatellite Instability : instabilité des microsatellites (séquences d'ADN mono, di ou trinuécléotidiques répétées en tandem) généralement révélatrice d'une déficience du système MMR
NB	Nombre
NGS	Next Generation Sequencing : séquençage de nouvelle génération permettant d'étudier plusieurs régions géniques simultanément

## CONTEXTE

Près de 5 % des cancers diagnostiqués sont liés à la présence d'altérations génétiques constitutionnelles et, à ce jour, plus de 80 gènes de prédisposition génétique ont été identifiés. Transmissibles à la descendance, ces altérations peuvent être recherchées chez des personnes dont les antécédents médicaux, personnels et/ou familiaux, sont évocateurs d'une forme héréditaire de cancer.

En France, le diagnostic de ces prédispositions est mis en œuvre dans le cadre du dispositif national d'oncogénétique. Celui-ci s'organise autour de 139 sites de consultation, se répartissant dans 94 villes, sur l'ensemble du territoire (France métropolitaine et départements d'outre-mer). Il se compose, par ailleurs, de 25 laboratoires en charge de la réalisation des tests génétiques prescrits par les consultations. Cette structuration, adossant des laboratoires aux consultations d'oncogénétique, a pour objectif d'identifier les personnes prédisposées héréditairement au cancer, qu'il s'agisse de personnes malades (cas index) ou de membres non malades de leur famille (apparentés).

Ces personnes sont alors orientées vers l'un des 17 programmes régionaux ou interrégionaux de suivi soutenus depuis fin 2012 par la Direction générale de l'offre de soins (DGOS) et l'Institut national du cancer. À travers quatre missions principales, ces derniers doivent leur proposer un suivi spécifique, basé sur la surveillance et/ou la chirurgie préventive, adaptée aux différents risques tumoraux associés à l'altération génétique identifiée :

- ▶ mettre en place un suivi individualisé des personnes prédisposées héréditairement au cancer ;
- ▶ coordonner ce suivi à l'échelle du programme (niveau régional, voire interrégional) ;
- ▶ assurer et faciliter l'accès aux compétences multidisciplinaires, soit au sein de l'établissement (ou des établissements) porteur(s) du projet, soit à l'extérieur ;
- ▶ assurer une activité de recours et d'expertise pour les cas difficiles.

Élaborée à partir des données d'activité transmises par l'ensemble des structures soutenues, cette synthèse constitue un état des lieux détaillé de l'activité des consultations et des laboratoires, permettant de dégager les points forts et les axes d'amélioration du dispositif national d'oncogénétique. L'objectif des actions portées par l'Institut national du cancer, en association avec la DGOS, est d'identifier toutes les personnes présentant un risque héréditaire de cancer en France et de leur garantir ensuite un suivi personnalisé et multidisciplinaire. Ce document s'adresse donc à l'ensemble des professionnels de santé intervenant ou pouvant intervenir dans leur identification et leur suivi ainsi qu'aux décideurs.

# ONCOGÉNÉTIQUE EN QUELQUES CHIFFRES...

	2014	2015
<b>CONSULTATIONS D'ONCOGÉNÉTIQUE</b>		
Nombre de villes avec au moins une consultation d'oncogénétique	90	94
Nombre de sites de consultations d'oncogénétique	130	139
Nombre total de consultations d'oncogénétique réalisées	56 897	63 618
Moyenne régionale du nombre de consultations pour 100 000 habitants	79	87
Nombre de nouvelles familles (cas index)	23 635	26 148
Délai médian d'obtention d'un 1 <sup>e</sup> rendez-vous pour un cas index	13 sem	12 sem
Délai médian d'obtention d'un 1 <sup>e</sup> rendez-vous pour un apparenté	8 sem	7 sem
<b>LABORATOIRES D'ONCOGÉNÉTIQUE</b>		
Nombre total de cas index testés	20 845	24 706
Nombre total d'apparentés testés	9 005	9 252
<b>SYNDROME SEINS-OVAIRES (comprenant les cancers de l'ovaire isolés)</b>		
Nombre total de consultations dédiées au syndrome seins-ovaires	39 133	45 430
Parmi elles, nombre de consultations dédiées aux cancers de l'ovaire isolés	1 642	2 445
Moyenne régionale du nombre de consultations pour 100 000 habitants	55	63
Cas index ayant bénéficié d'un test génétique en lien avec le syndrome seins-ovaires	11 688	14 700
Cas index identifiés comme porteurs d'une mutation en lien avec le syndrome seins-ovaires	1 207	1 610
Délai médian de réalisation du test complet chez un cas index	33 sem	34 sem
Apparentés chez lesquels une mutation en lien avec le syndrome seins-ovaires est recherchée	5 071	5 302
Apparentés identifiés comme porteurs d'une mutation en lien avec le syndrome seins-ovaires	2 087	2 284
Délai médian de réalisation du test ciblé chez un apparenté	4 sem	4 sem
<b>SYNDROME DE LYNCH</b>		
Nombre total de consultations dédiées au syndrome de Lynch	6 357	6 767
Moyenne régionale du nombre de consultations pour 100 000 habitants	9	10
Cas index ayant bénéficié d'un test génétique en lien avec le syndrome de Lynch	1 691	2 027
Cas index identifiés comme porteurs d'une mutation en lien avec le syndrome de Lynch	309	377
Délai médian de réalisation du test complet chez un cas index	31 sem	27 sem
Apparentés chez lesquels une mutation en lien avec le syndrome de Lynch est recherchée	1 266	1 440
Apparentés identifiés comme porteurs d'une mutation en lien avec le syndrome de Lynch	562	626
Délai médian de réalisation du test ciblé chez un apparenté	6 sem	5 sem

# CONSULTATIONS

94

VILLES

139

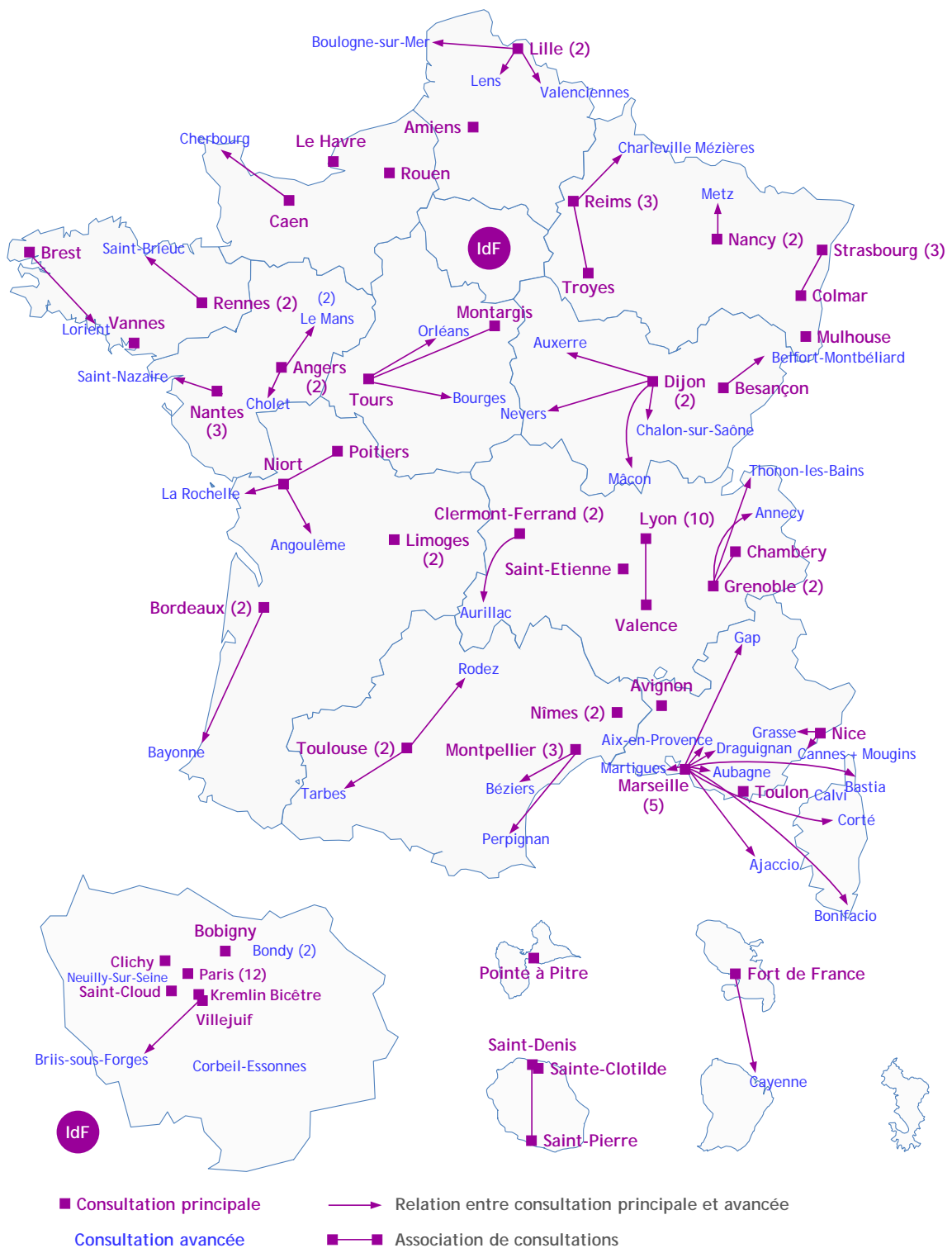
SITES DE  
CONSULTATIONS

En 2015, la France compte :

- 81 consultations principales et 58 consultations avancées,
- réparties dans 94 villes, en France métropolitaine et au sein des départements d'outre-mer.

[ FIGURE 1 ] ► 2015 • Dispositif national d'oncogénétique • Consultations

► Répartition géographique des différents sites de consultations d'oncogénétique ◀



## 1. ACTIVITÉ NATIONALE

# 63 618

CONSULTATIONS EN 2015

- ▶ 63 618 consultations d'oncogénétique ont été réalisées en 2015.
- ▶ Ce chiffre regroupe toutes les nouvelles consultations s'adressant soit à un cas index, soit à un apparenté, les éventuelles consultations ayant lieu durant le déroulement du test génétique ainsi que les consultations dédiées à l'annonce du résultat.

- ▶ Depuis 2003, le nombre global de consultations progresse de façon continue d'une année sur l'autre.

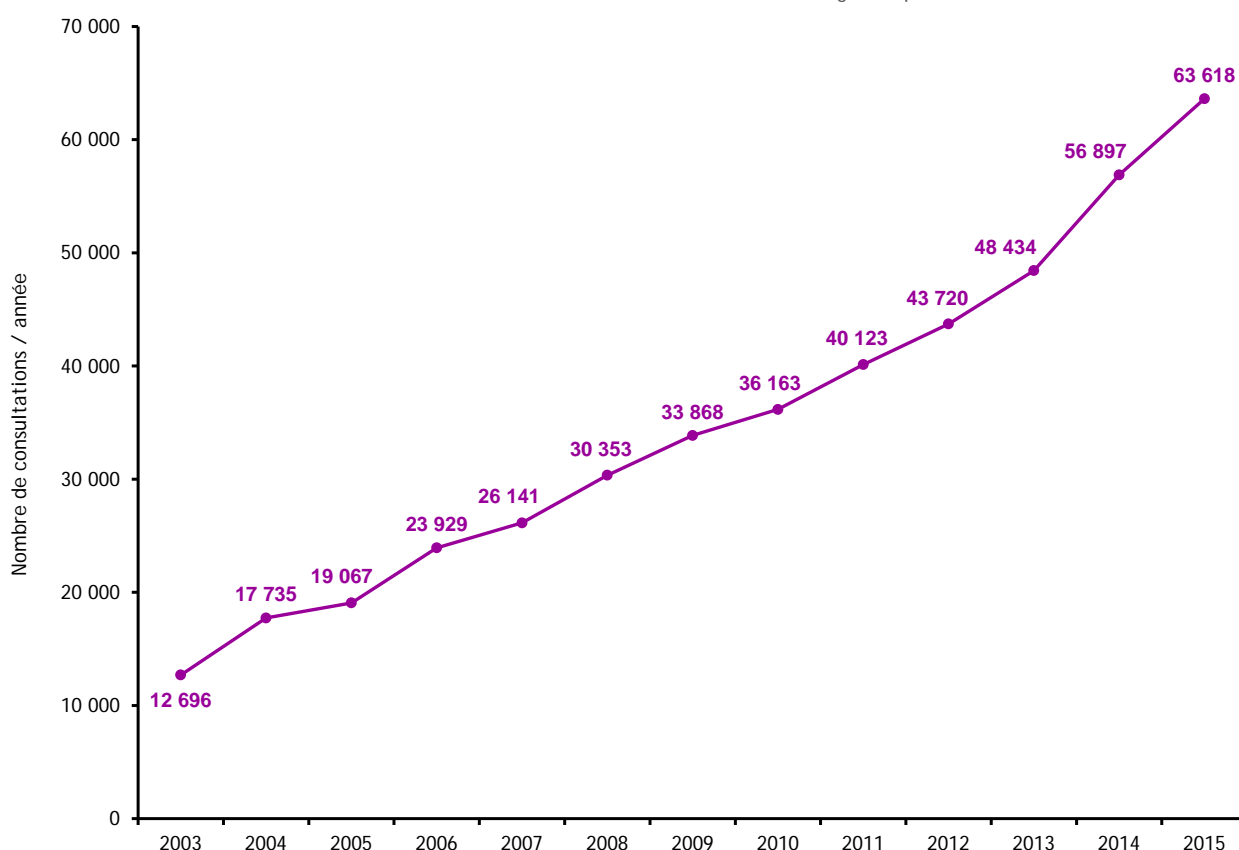
ÉVOLUTION 2014-2015

- ▶ Avec l'évolution de 12 % observée entre 2014 et 2015, le nombre annuel de consultations a pratiquement doublé de 2009 (lancement du Plan cancer II) à 2015 (deuxième année du Plan cancer III), progressant de 33 868 à 63 618.

# + 12 %

[ FIGURE 2 ] ▶ 2003-2015 • Consultations d'oncogénétique • France

▶ Évolution du nombre annuel de consultations d'oncogénétique ◀





## 2. ACTIVITÉ RÉGIONALE

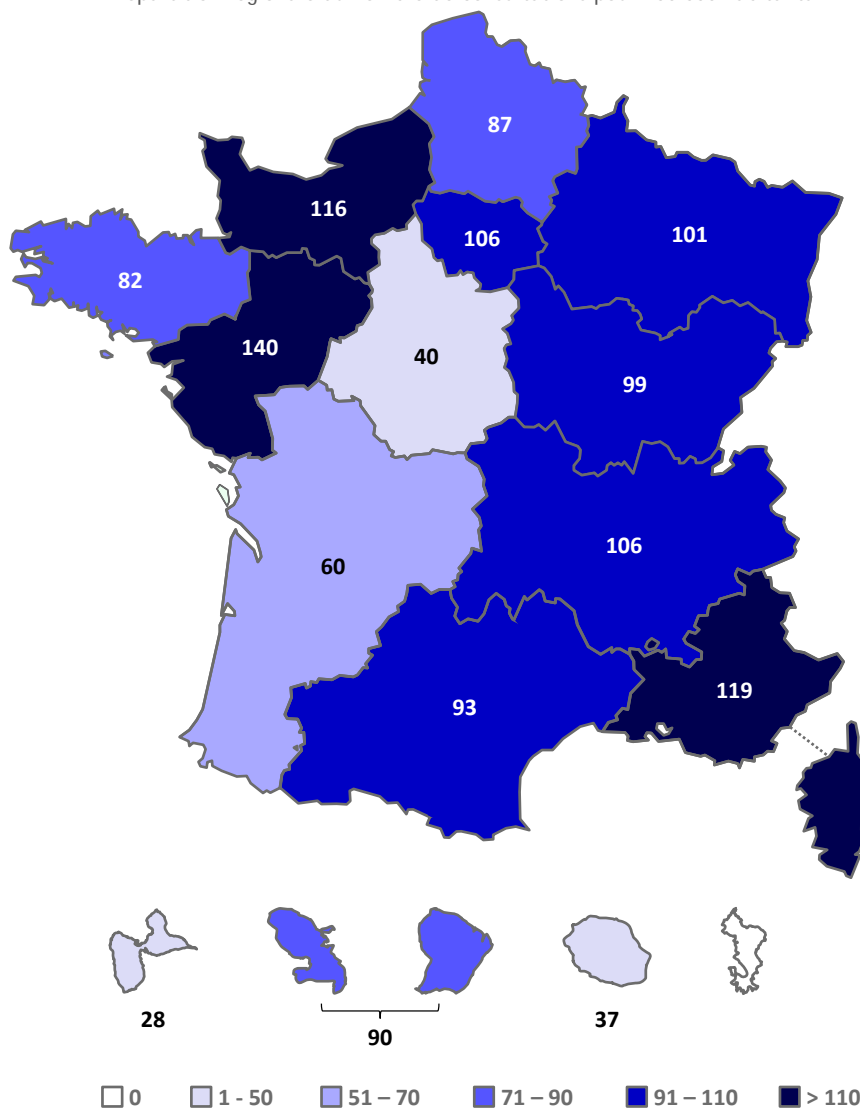
# 87

CONSULTATIONS POUR  
100 000 HABITANTS EN  
MOYENNE PAR RÉGION

- En 2015, la moyenne régionale du nombre de consultations pour 100 000 habitants est de 87 (79 en 2014), variant de 28 pour la Guadeloupe à 140 pour les Pays de la Loire.
- Huit régions réalisent plus de 90 consultations pour 100 000 habitants, contre six en 2014. Seule une région (Centre Val de Loire) et deux DOM (Guadeloupe, La Réunion) restent en deçà de 50 consultations pour 100 000 habitants.

[ FIGURE 3 ] ► 2015 • Consultations d'oncogénétique • Régions

► Répartition régionale du nombre de consultations pour 100 000 habitants ◄



↗ 11

Les niveaux d'activité 2015 et les évolutions observées entre 2014 et 2015 mettent en évidence une structuration régionale régulière et un accroissement de l'accès au dispositif d'oncogénétique avec :

≈ 3

- un nombre de consultations pour 100 000 habitants ayant progressé dans neuf régions et au sein de deux DOM ;

↘ 1

- deux régions (Normandie et Pays de la Loire, mais niveaux d'activité très élevés) et un DOM (Guadeloupe) présentant des niveaux d'activité stables ;
- une seule région ayant vu son activité diminuer (Bretagne).

### 3. ACTIVITÉ AU SEIN DES ÉTABLISSEMENTS

[ TABLEAU 1 ] ► 2015 • Consultations d'oncogénétique • Établissements

► Répartition des consultations réalisées entre établissements ◄

Consultations en 2015	Établissements ou associations d'établissements				
<b>&gt; 2 000</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Institut Curie : 3 656</li> <li>✓ Montpellier CHU-CLCC : 3 442</li> <li>✓ Angers CHU-CLCC : 2 754</li> <li>✓ Villejuif CLCC : 2 572</li> <li>✓ Marseille CLCC : 2 477</li> <li>✓ Lille CHU : 2 327</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ APHP Île-de-France Est : 2 231</li> <li>✓ Grenoble CHU - Chambéry CH : 2 166</li> <li>✓ Lille CLCC : 2 099</li> <li>✓ Toulouse IUCT Oncopole : 2 080</li> <li>✓ APHP Île-de-France Centre et Ouest : 2 055</li> </ul>			
	<b>1 500 - 2 000</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Rouen CHU : 1 999</li> <li>✓ Nancy CHU-CLCC : 1 959</li> <li>✓ Lyon CHU : 1 921</li> <li>✓ Lyon CLCC - Valence CH : 1 833</li> <li>✓ Clermont-Ferrand CLCC : 1 803</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Dijon CHU-CLCC : 1 794</li> <li>✓ Caen CLCC : 1 767</li> <li>✓ Rennes CHU-CLCC : 1 511</li> <li>✓ APHP Île-de-France Nord : 1 510</li> <li>✓ Nice CLCC : 1 501</li> </ul>		
		<b>1 000 - 1 500</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Bordeaux CLCC : 1 330</li> <li>✓ Nantes CHU-CLCC : 1 320</li> <li>✓ Niort CH - Poitiers CHU : 1 306</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Reims CHU-CLCC : 1 271</li> <li>✓ Nantes Centre Catherine de Sienne : 1 120</li> <li>✓ Tours CHU : 1 040</li> </ul>	
			<b>500 - 1 000</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Besançon CHU : 987</li> <li>✓ Marseille CHU : 939</li> <li>✓ Strasbourg CHU - Colmar CH : 910</li> <li>✓ Avignon Institut Sainte Catherine : 873</li> <li>✓ Brest CHU : 839</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Amiens CHU : 819</li> <li>✓ Strasbourg CLCC : 725</li> <li>✓ Saint-Etienne CHU : 592</li> <li>✓ Limoges CHU : 591</li> <li>✓ Toulon CH : 519</li> </ul>
				<b>&lt; 500</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Nîmes CHU : 491</li> <li>✓ Mulhouse CH : 396</li> <li>✓ Reims Polyclinique de Courlancy : 381</li> <li>✓ Fort de France CHU : 341</li> <li>✓ Vannes CH : 337</li> </ul>

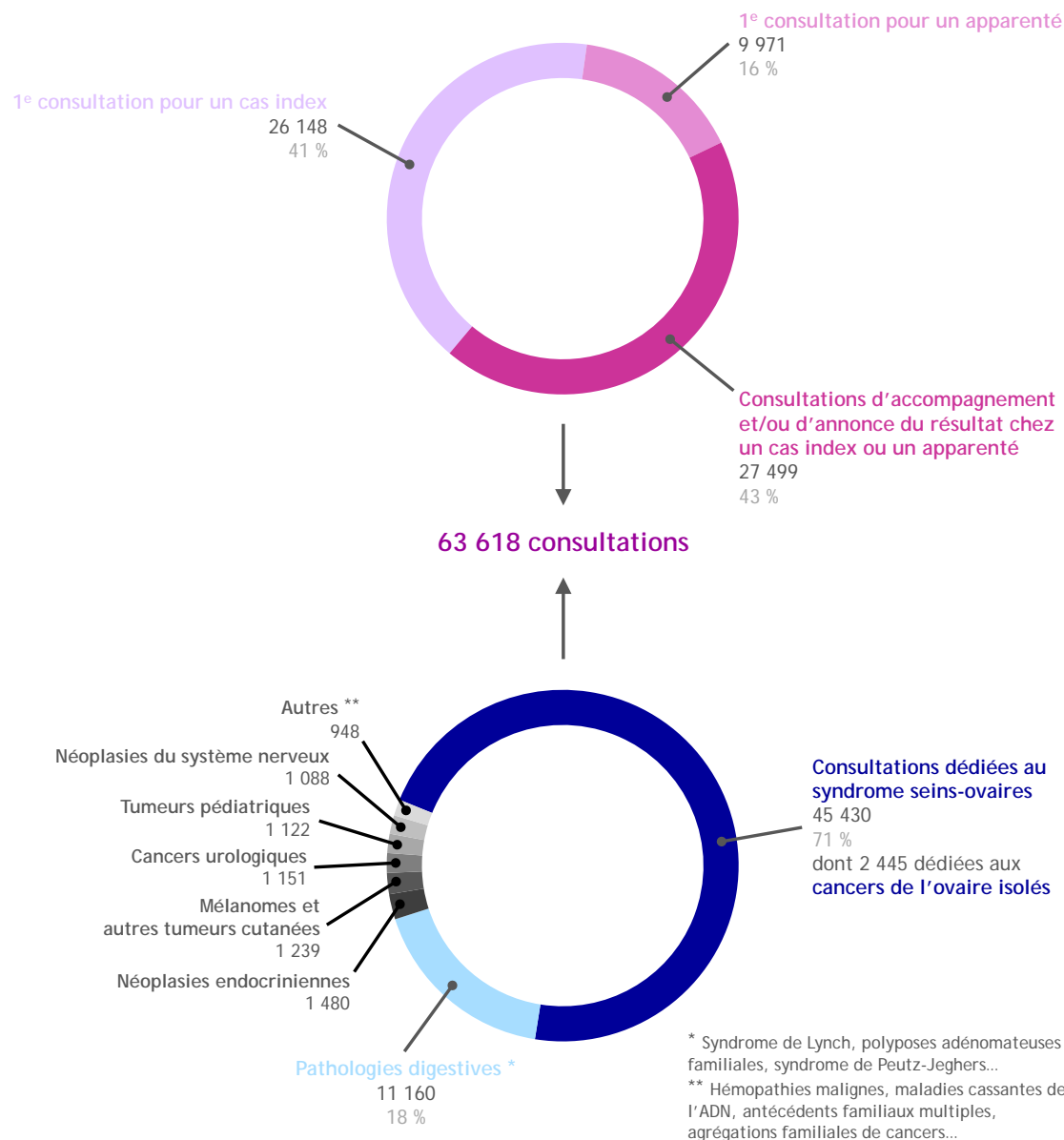
- En 2015, 27 établissements effectuent plus de 1 000 consultations et prennent ainsi en charge un total de 52 844 consultations, soit 83 % de l'activité globale.
- Les 20 autres établissements, indispensables au bon fonctionnement du dispositif d'oncogénétique en permettant notamment un maillage régional cohérent, assurent un nombre cumulé de 10 774 consultations.
- Chaque année depuis 2010, le nombre d'établissements franchissant le palier des 1 000 consultations annuelles s'accroît.

**83 %**  
DE L'ACTIVITÉ GLOBALE  
RÉALISÉE PAR  
27 ÉTABLISSEMENTS

## 4. ACTIVITÉ SELON LE TYPE DE CONSULTATION

[ FIGURE 4 ] ► 2015 • Consultations d'oncogénétique • Types

► Répartition des consultations en fonction de la personne prise en charge / de la finalité de la consultation ou en fonction de l'indication de la consultation ◄



**+ 11 %**

DE CAS INDEX VUS EN  
CONSULTATION EN 2015

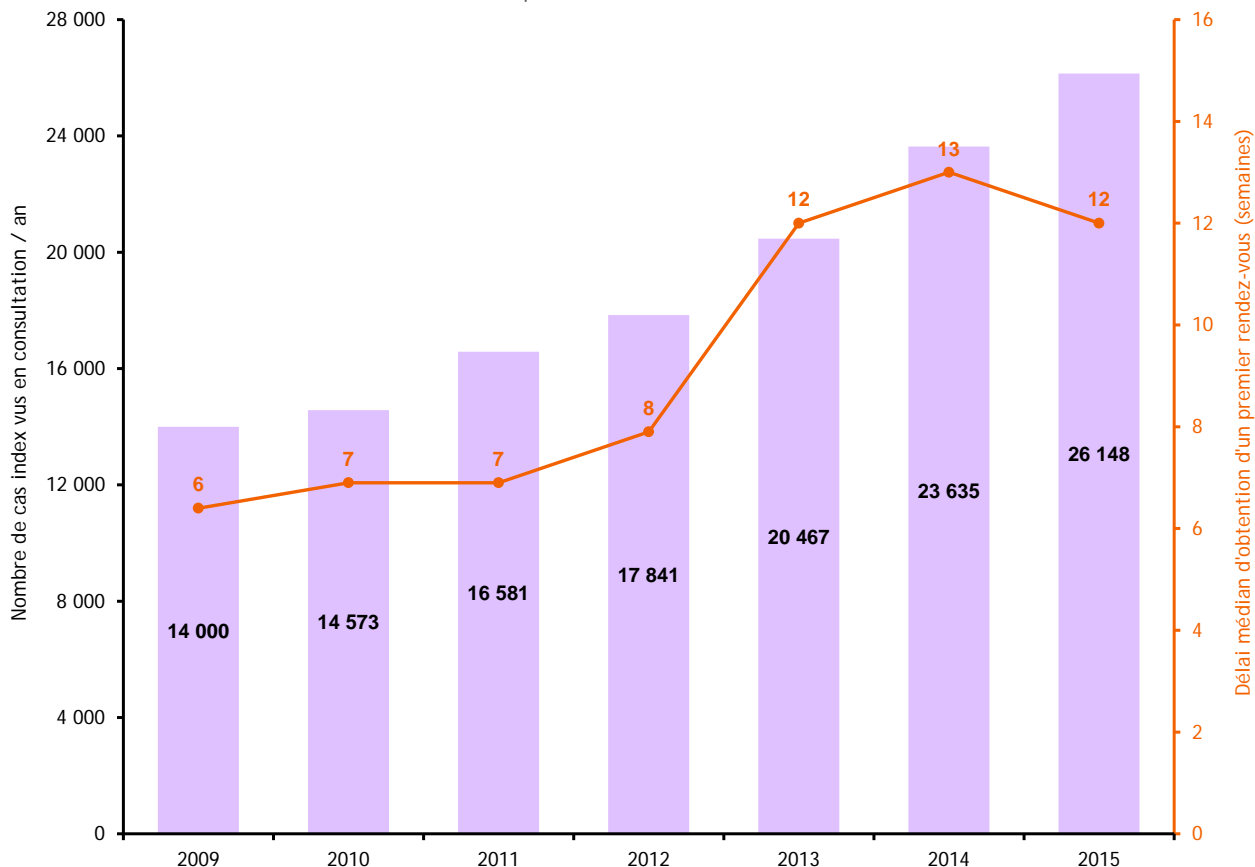
- Le nombre de cas index ayant bénéficié d'une première consultation d'oncogénétique a progressé de 11 % de 2014 à 2015.
- Cette évolution peut s'expliquer par le fait qu'il existe encore des familles prédisposées héréditairement à un cancer non identifiées ou bien par l'élargissement des critères d'accès à une consultation d'oncogénétique.
- Néanmoins, la proportion de ces consultations par rapport au nombre total de consultations reste stable, aux alentours de 40-42 % d'une année sur l'autre.

- Les consultations dédiées au syndrome seins-ovaires et aux pathologies digestives constituent à elles seules 89 % de l'activité totale.

## 5. DÉLAIS D'OBTENTION D'UN RENDEZ-VOUS

[ FIGURE 5 ] ► 2009-2015 • Consultations d'oncogénétique • Délais

► Nombre de cas index vus en consultation (toutes indications confondues) et délais médians d'obtention d'un premier rendez-vous ◀



- En 2015, le délai médian d'obtention d'un premier rendez-vous en consultation d'oncogénétique pour un cas index est de **12 semaines**.
- Alors que ces délais restaient assez stables sur la période 2009-2012, un allongement de quatre semaines a été observé en 2013 et se maintient depuis. Cependant, jamais autant de cas index n'ont accédé à une consultation d'oncogénétique jusqu'à présent : 26 148 en 2015 (toutes indications confondues), soit 1,5 fois plus qu'en 2012 (17 841).
- Parallèlement, un apparenté a été reçu en consultation dans les **7 semaines** suivant la demande initiale (médiane).

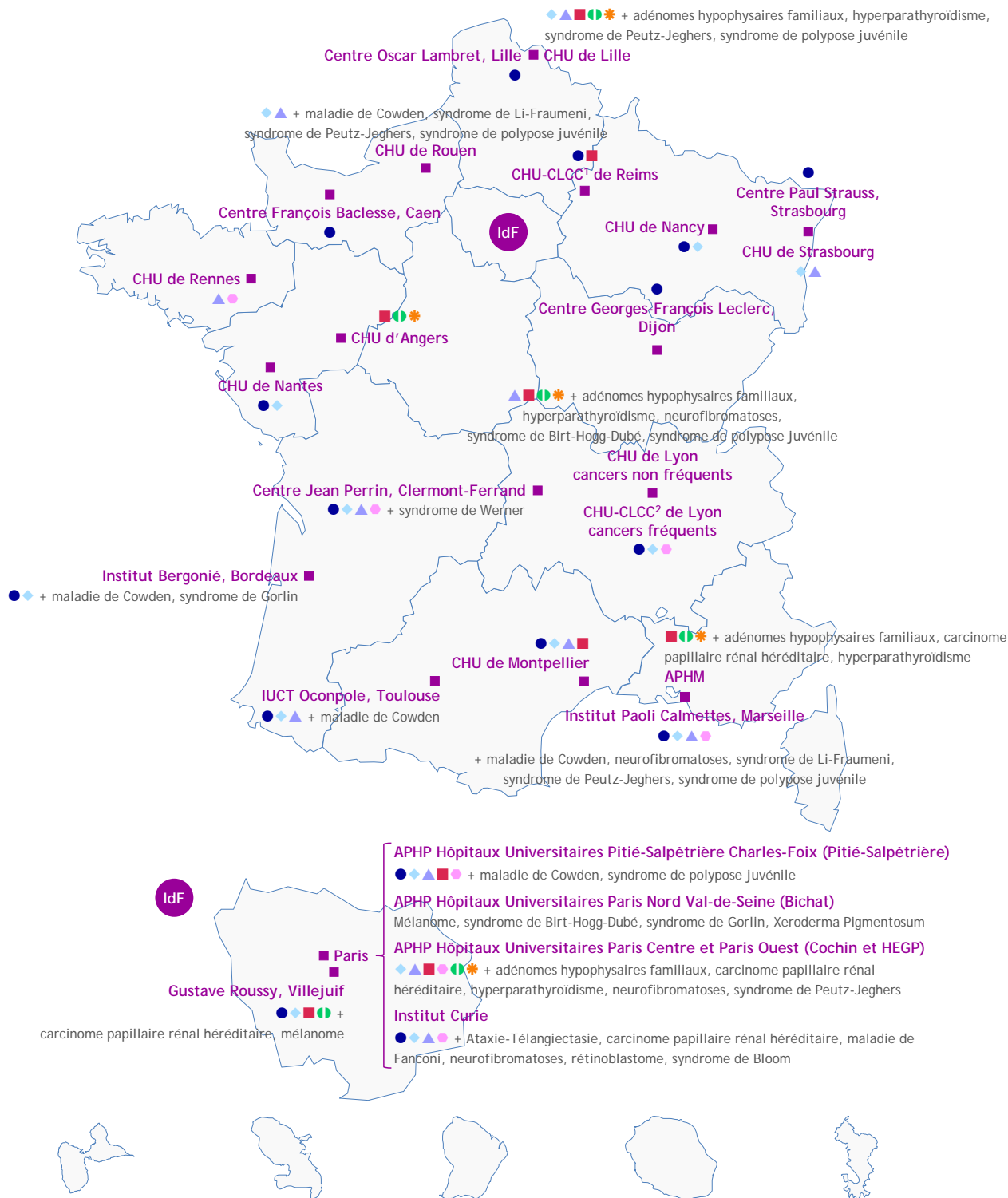
DÉLAI MÉDIAN  
D'OBTENTION D'UN  
1<sup>ER</sup> RENDEZ-VOUS DE

**12** SEMAINES

# LABORATOIRES

[ FIGURE 6 ] ► 2015 • Dispositif national d'oncogénétique • Laboratoires

► Répartition géographique des différents laboratoires d'oncogénétique et principales prédispositions étudiées ◀



- Syndrome seins-ovaires / Cancers de l'ovaire isolés
  - ◆ Syndrome de Lynch
  - ▲ Polyposes adénomateuses familiales
  - Cancer gastrique diffus familial
  - Néoplasies endocriniennes
  - Maladie de Von Hippel-Lindau
  - ✱ Phéochromocytome-paragangliome héréditaire
- <sup>1</sup> Institut Jean Godinot    <sup>2</sup> Centre Léon Bérard

## 1. ACTIVITÉ NATIONALE

# 24 706

CAS INDEX TESTÉS EN 2015

ÉVOLUTION 2014-2015

# + 19 %

- ▶ 24 706 cas index ont été testés en 2015, soit une progression de 19 % entre 2014 et 2015.
- ▶ La très forte progression observée entre 2013 et 2014 (plus fort taux de croissance depuis 2006) se confirme en 2015. Elle est essentiellement due à l'augmentation du nombre de cas index testés dans un contexte de suspicion de syndrome seins-ovaires (+ 3 012 cas index testés ; + 26 %). L'utilisation du séquençage nouvelle génération (NGS) à visée diagnostique par tous les laboratoires (16) réalisant ce test génétique, tout ou partie de l'année 2015, a considérablement accru leur capacité d'analyse.

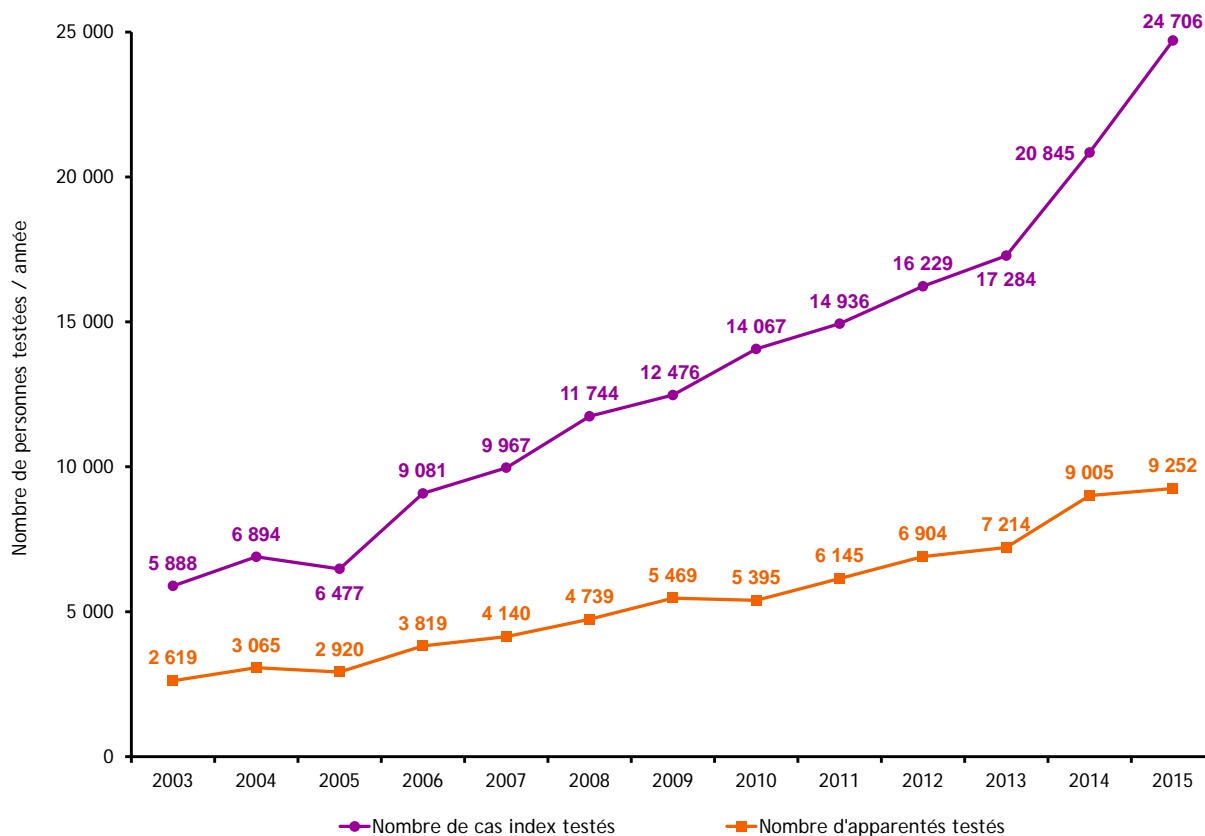
- ▶ Après l'évolution importante de 25 % observée entre 2013 et 2014, le nombre d'apparentés testés est resté stable en 2015, avec 9 252 apparentés testés contre 9 005 en 2014.

# 9 252

APPARENTÉS TESTÉS EN 2015

[ FIGURE 7 ] ▶ 2003-2015 • Laboratoires d'oncogénétique • France

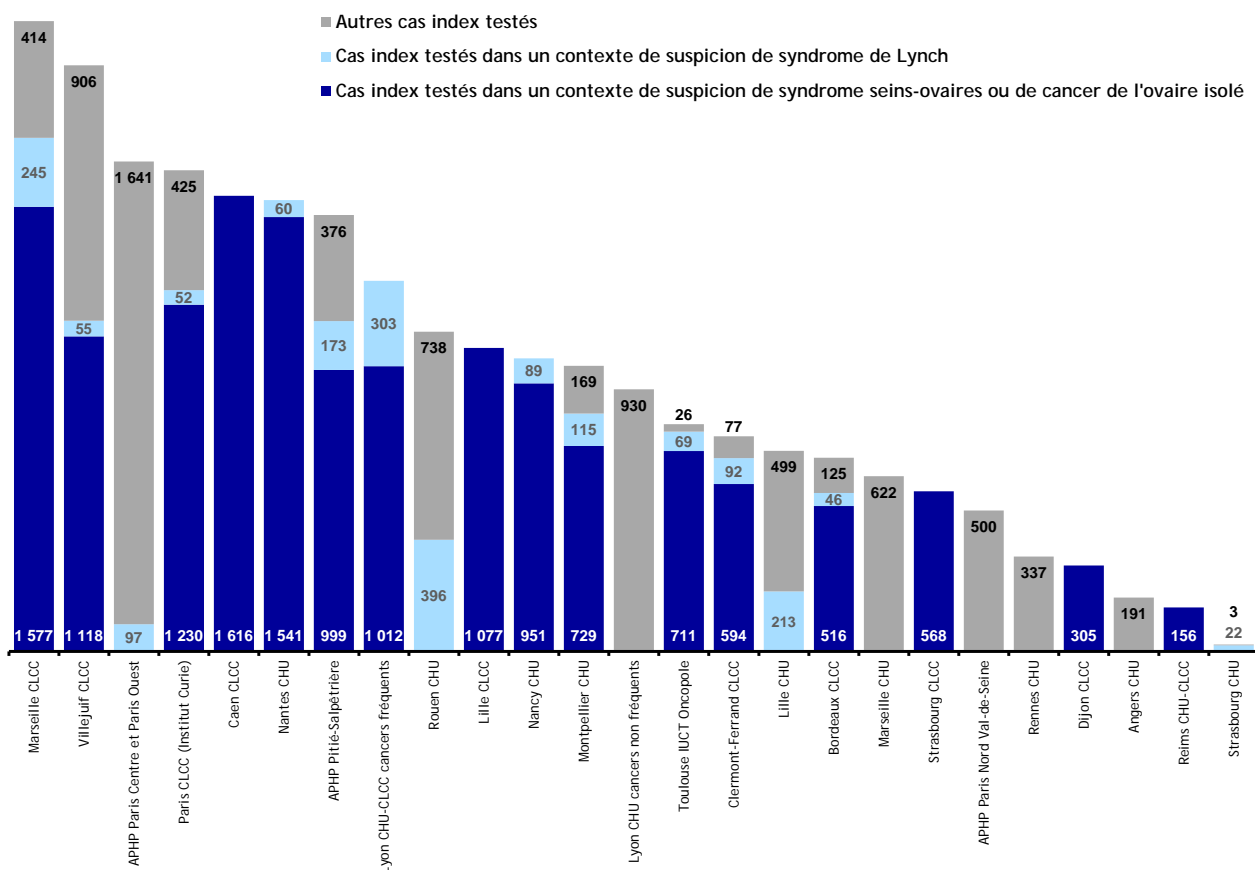
▶ Évolution du nombre annuel de cas index et d'apparentés testés ◀



## 2. ACTIVITÉ AU SEIN DES LABORATOIRES

[ FIGURE 8 ] ► 2015 • Laboratoires d'oncogénétique • Établissements

► Répartition des cas index testés entre laboratoires ◄



# 51 %

DES CAS INDEX TESTÉS  
PAR 7 LABORATOIRES

- Le nombre de cas index testés est très variable d'un laboratoire à un autre, passant de 25 au CHU de Strasbourg à 2 236 au CLCC de Marseille. Ces variations s'expliquent en partie par les niveaux d'activité des consultations auxquelles les laboratoires sont rattachés et par les prédispositions étudiées.
- En 2015, sept laboratoires ont testé plus de 1 500 cas index, prenant ainsi en charge la moitié des patients (12 525, 51 %).
- 59 % des cas index sont des patientes testées dans un contexte de syndrome seins-ovaires.

### 3. NOMBRE DE CAS INDEX ET D'APPARENTÉS IDENTIFIÉS PAR PRÉDISPOSITION

[ TABLEAU 2 ] ► 2015 • Laboratoires d'oncogénétique • Prédispositions

**GÈNES** Nom du (des) gène(s) directement lié(s) à la prédisposition mentionnée et ayant donné lieu à la rédaction d'un compte rendu diagnostique en 2015

**CI +** Cas index identifiés en 2015 comme porteurs d'une altération génétique du (des) gène(s) mentionné(s) (MP ou RGT)

**APP +** Apparentés identifiés en 2015 comme porteurs d'une altération génétique du (des) gène(s) mentionné(s) (MP ou RGT)

PRÉDISPOSITIONS	GÈNES	CI +	APP +
● <b>SYNDROME SEINS-OVAIRES</b> (comprenant les cancers de l'ovaire isolés)	<i>BRCA1</i>	847	1 181
	<i>BRCA2</i>	729	1 092
	<i>PALB2</i>	24	4
	<i>RAD51</i>	10	7
◆ <b>SYNDROME DE LYNCH</b>	<i>MLH1</i>	85	179
	<i>MSH2</i>	153	264
	<i>MSH6</i>	79	118
	<i>PMS2</i>	49	54
	<i>EPCAM</i>	5	6
	AUTRES *	6	5
▲ <b>POLYPOSES ADÉNOMATEUSES FAMILIALES</b>	<i>APC</i>	85	163
	<i>MUTYH</i>	55 <sup>BI</sup> 59 <sup>MONO</sup>	29 <sup>BI</sup> 91 <sup>MONO</sup>
● <b>CANCER GASTRIQUE DIFFUS FAMILIAL</b>	<i>CDH1</i>	17	23
■ <b>NÉOPLASIES ENDOCRINIENNES</b>	<i>MEN1</i>	71	66
	<i>RET</i>	38	89
	<i>CDKN1B</i>	2	0
● <b>MALADIE DE VON HIPPEL-LINDAU</b>	<i>VHL</i>	59	37
* <b>PHÉOCHROMOCYTOME PARAGANGLIOME HÉRÉDITAIRE</b>	<i>SDH</i>	98	110
	<i>TMEM127</i>	2	3
	<i>MAX</i>	1	2
	<i>EPAS1</i>	1	1
ADÉNOMES HYPOPHYSAIRES FAMILIAUX	<i>AIP</i>	11	7
ATAXIE-TÉLANGIECTASIE	<i>ATM</i>	10 <sup>BI</sup> 2 <sup>MONO</sup>	1 <sup>BI</sup> 5 <sup>MONO</sup>
CARCINOME PAPILLAIRE RÉNAL HÉRÉDITAIRE	<i>FH</i>	10	18



PRÉDISPOSITIONS	GÈNES	CI +	APP +
HYPERPARATHYROÏDISME	<i>CDC73</i>	13	8
	<i>CASR</i>	8	0
MALADIE DE COWDEN	<i>PTEN</i>	18	19
	<i>PIK3CA</i>	2	0
MALADIE DE FANCONI	<i>FANC</i>	10 <sup>BI</sup> 7 <sup>MONO</sup>	1 <sup>BI</sup> 10 <sup>MONO</sup>
MÉLANOME MALIN FAMILIAL	<i>CDKN2A</i>	16	22
	<i>MITF</i>	7	0
	<i>BAP1</i>	3	3
	<i>CDK4</i>	1	0
NEUROFIBROMATOSES	<i>NF1</i>	443	85
	<i>NF2</i>	40	11
	<i>LZTR1</i>	30	0
	<i>SMARCB1</i>	8	0
	<i>SPRED1</i>	7	1
RÉTINOBLASTOME	<i>RB1</i>	30	13
SYNDROME DE BIRT-HOGG-DUBÉ	<i>FLCN</i>	55	34
SYNDROME DE BLOOM	<i>BLM</i>	2 <sup>BI</sup> 1 <sup>MONO</sup>	1 <sup>BI</sup> 1 <sup>MONO</sup>
SYNDROME DE CARNEY	<i>PRKAR1A</i>	6	8
SYNDROME DE GORLIN	<i>PTCH1</i>	22	12
SYNDROME DE LI-FRAUMENI	<i>TP53</i>	40	32
SYNDROME DE PEUTZ-JEGHERS	<i>STK11</i>	17	7
SYNDROME DE POLYPOSE JUVÉNILE	<i>BMPR1A</i>	8	4
	<i>SMAD4</i>	3	7
XERODERMA PIGMENTOSUM	<i>XP</i>	2 <sup>BI</sup> 3 <sup>MONO</sup>	0 <sup>BI</sup> 8 <sup>MONO</sup>
		3 310	3 842

<sup>BI</sup> Cas index ou apparentés porteurs de mutations bi-alléliques

<sup>MONO</sup> Cas index ou apparentés porteurs d'une mutation mono-allélique

\* Hyperméthylation constitutionnelle du promoteur du gène *MLH1* notamment

## 4. IMPLÉMENTATION DU NGS AU SEIN DES LABORATOIRES

- ▶ 17 laboratoires ont utilisé le NGS à visée diagnostique tout au long de l'année 2015 dans un contexte de suspicion de syndrome seins-ovaires, de syndrome de Lynch et/ou de polyposes adénomateuses familiales : CHU de Lille, Montpellier, Nancy, Nantes, Rennes et Rouen ; CLCC de Bordeaux, Caen, Clermont-Ferrand, Dijon, Lille, Paris, Strasbourg et Villejuif ; APHP Pitié-Salpêtrière ; APHP Paris Centre et Paris Ouest (Cochin et HEGP) et IUCT Oncopole de Toulouse.
- ▶ Après une phase de mise au point, 5 laboratoires l'ont utilisé en routine une partie de l'année 2015 pour au moins l'une des prédispositions à laquelle ils s'intéressent : CHU de Strasbourg ; CLCC de Marseille ; CHU-CLCC de Lyon (cancers fréquents) et de Reims ; APHP Paris Nord Val-de-Seine (Bichat).
- ▶ La technologie était en cours d'implémentation pour 3 laboratoires : CHU d'Angers, Lyon (cancers non fréquents) et Marseille.

### IMPLÉMENTATION DU NGS AU SEIN DES LABORATOIRES EN 2015

# 17 912

CAS INDEX TESTÉS  
PAR NGS EN 2015

- ▶ En 2015, sur les 24 706 cas index testés, 73 % ont eu accès à la technologie NGS (17 912).

- ▶ Outre le fait de pouvoir étudier plusieurs gènes en une seule manipulation, la technologie NGS contribue à accroître les capacités d'analyse des laboratoires, permettant d'absorber progressivement les files actives actuelles et par conséquent de réduire les délais de rendu des résultats (diminution voire suppression du temps d'attente avant analyse qui peut atteindre jusqu'à 96 % du délai de réponse d'un laboratoire).
- ▶ Dans un contexte de syndrome seins-ovaires, les sept laboratoires utilisant le NGS en routine clinique depuis début 2014 (deux années pleines) ont généralement accentué leurs capacités d'analyse en 2015, testant globalement 1 089 cas index de plus qu'en 2014 (7 158 contre 6 069), tout en stabilisant ou réduisant leurs délais de rendu des résultats.

#### [ TABLEAU 3 ] ▶ 2014-2015 • Laboratoires d'oncogénétique • Tests génétiques et délais

- ▶ Nombre de ces index testés et délais de réponse de la part des laboratoires ayant utilisé le NGS en routine clinique tout au long des années 2014 et 2015 ◀

	Cas index testés dans un contexte de syndrome seins-ovaires		Délais de rendu du résultat (semaines)		
	2014	2015	2014	2015	
Caen CLCC	1 443	1 616	8	5	↘
Nantes CHU	1 154	1 541	47	40	↘
Institut Curie	1 183	1 230	10	15	↗
APHP La Pitié-Salpêtrière	929	999	20	17	↘
Nancy CHU	572	951	59	52	↘
Bordeaux CLCC	442	516	32	30	≈
Dijon CLCC	346	305	45	45	=

## FOCUS SUR LE SYNDROME SEINS-OVAIRES

Le syndrome seins-ovaires est une prédisposition génétique à transmission autosomique dominante principalement liée à une altération génétique constitutionnelle de deux gènes intervenant dans certains mécanismes de réparation de l'ADN :

- ▶ le gène *BRCA1* situé sur le chromosome 17,
- ▶ le gène *BRCA2* situé sur le chromosome 13.

À ce jour, si les gènes *BRCA* sont considérés comme les deux gènes majeurs à l'origine du risque très élevé de cancer du sein et/ou de l'ovaire, d'autres gènes ont été identifiés en lien avec ce syndrome. Ainsi, le rôle du gène *PALB2* dans les prédispositions au cancer du sein et/ou de l'ovaire a été clairement démontré en 2014<sup>1</sup>. En dehors de populations particulières présentant des mutations fondatrices, peu de données ont été publiées sur le nombre de femmes atteintes d'un cancer du sein et porteuses d'une altération génétique constitutionnelle *BRCA* en population générale. Cependant, il est estimé qu'entre 2 et 5 % de ces cancers seraient d'origine génétique, ce taux pouvant atteindre 10 % au sein de certaines populations particulières. Les données sont plus précises concernant les cancers de l'ovaire isolés avec 15 à 20 % des patientes atteintes de ce cancer porteuses d'une altération génétique constitutionnelle *BRCA*.

La présence de cette altération chez une femme accroît le risque de développer :

- ▶ un cancer du sein à un âge précoce ;
- ▶ un cancer sur le sein controlatéral après diagnostic d'un premier cancer ;
- ▶ un cancer de l'ovaire, essentiellement après 40 ans, le risque variant dans ce cas selon le gène touché et l'histoire familiale associée.

Le cancer du sein présentant une incidence élevée au sein de la population générale, les formes héréditaires familiales sont à distinguer des concentrations familiales fortuites. Dans un tel contexte, plusieurs éléments doivent particulièrement motiver le médecin ou le clinicien à recourir à un conseil génétique spécialisé :

- ▶ le nombre de cas de cancers du sein chez des parents de premier ou deuxième degré dans la même branche parentale ;
- ▶ la précocité de survenue du cancer du sein (40 ans ou moins) ;
- ▶ la bilatéralité de l'atteinte mammaire (notamment avant 65 ans) ;
- ▶ la présence de cancer(s) de l'ovaire ;
- ▶ l'observation éventuelle de cancer(s) du sein chez l'homme.

Ces critères permettent d'orienter une personne vers une consultation d'oncogénétique dont le rôle sera de recueillir ses informations médicales, de reconstituer son histoire personnelle et familiale, de construire l'arbre généalogique de la famille, d'estimer la probabilité de prédisposition et, au regard de l'ensemble de ces informations, de prescrire ou non un test génétique.

L'identification des familles prédisposées héréditairement au cancer du sein et/ou de l'ovaire est ainsi mise en œuvre par le dispositif national d'oncogénétique qui comprend :

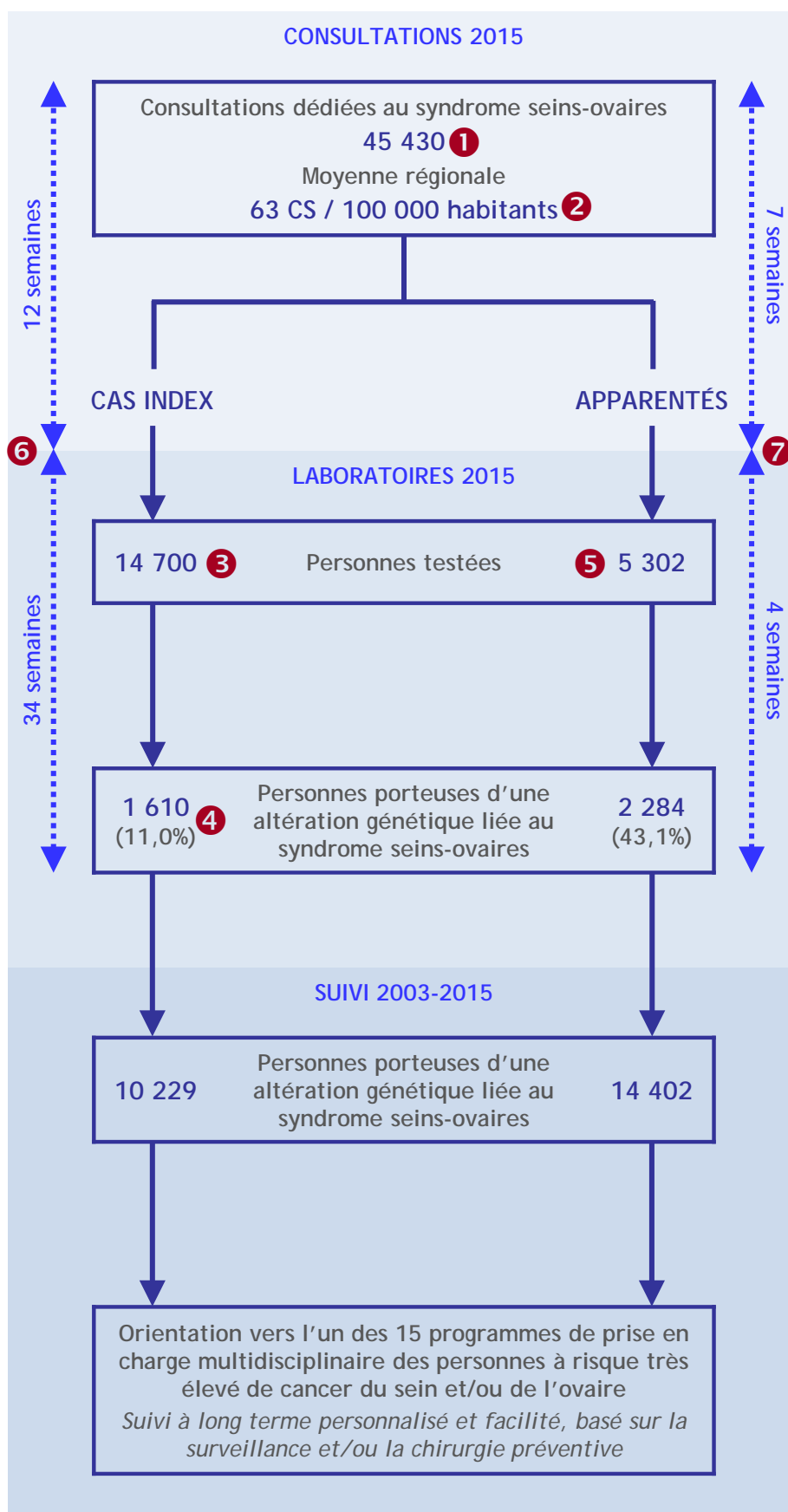
- ▶ 47 établissements ou associations d'établissements réalisant des consultations d'oncogénétique dédiées au syndrome seins-ovaires (comprenant les cancers de l'ovaire isolés) en France métropolitaine et au sein des départements d'outre-mer,
- ▶ 16 laboratoires effectuant des tests génétiques sur les gènes *BRCA1* ou *BRCA2* ou bien sur un panel de gènes en lien avec le syndrome seins-ovaires.

---

<sup>1</sup> Antoniou AC et al. Breast-cancer risk in families with mutations in *PALB2*. *N Engl J Med*. 2014 Aug 7 ; 371(6):497-506.

[ FIGURE 9 ] ► 2015 / 2003-2015 • Dispositif national d'oncogénétique • Syndrome seins-ovaires

► Parcours global des cas index et apparentés dans un contexte de syndrome seins-ovaires ◀



(les numéros **1 2 3 4 5 6 7** désignent des indicateurs qui font l'objet d'une description en accompagnement de la figure 9)

## LES CONSULTATIONS

- 1 En 2015, **45 430** consultations dédiées au syndrome seins-ovaires ont été réalisées, parmi lesquelles **2 445** dédiées aux cancers de l'ovaire isolés. Ce nombre progresse de façon continue d'une année sur l'autre, l'évolution observée entre 2014 et 2015 étant de 16 %.
- 2 La moyenne régionale du nombre de consultations pour 100 000 habitants dédiées au syndrome seins-ovaires est de **63**, variant de 21 pour la Réunion à 94 pour les régions PACA-Corse et Pays de la Loire. Six régions réalisent plus de 70 consultations pour 100 000 habitants (Bourgogne - Franche-Comté, Grand Est, Normandie, Occitanie, PACA-Corse et Pays de la Loire) contre trois en 2014 (Normandie, PACA-Corse et Pays de la Loire). À l'inverse, la Guadeloupe et la Réunion restent en deçà des 30 consultations pour 100 000 habitants (Guadeloupe, Réunion et Centre - Val de Loire en 2014). ► [ FIGURE 10 ]

## LES LABORATOIRES

- 3 La forte progression du nombre de consultations entraîne logiquement une augmentation du nombre de cas index testés (+ 26 %). Un examen des gènes *BRCA1* et *BRCA2* ou d'un panel de gènes en lien avec le syndrome seins-ovaires a ainsi été mené chez **14 700** patientes en 2015.
- 4 En 2015, le taux de mutations en lien avec le syndrome seins-ovaires (*BRCA* très majoritairement, *PALB2*, *RAD51C* et *RAD51D* dans une moindre mesure) identifiées chez les cas index varie de 7,4 % à 18,6 % d'un laboratoire à un autre. Ces variations témoignent d'une hétérogénéité des critères de prescriptions adoptés en amont des laboratoires et interrogent sur la pertinence de certains d'entre eux. L'organisation du dispositif national d'oncogénétique, avec des consultations en amont des laboratoires dans le but de rationaliser les demandes de tests génétiques, doit permettre d'obtenir des taux plus homogènes dans les années à venir. ► [ FIGURE 11 ]

Un accroissement du taux global de mutations détectées (**11,0 %** contre 10,3 % en 2014) est cependant observé, démontrant que l'augmentation d'activité est dans l'ensemble pertinente et justifiée. La conjugaison de ces deux progressions (nombre de tests réalisés et pourcentage de mutations détectées) a permis d'identifier **1 610** cas index porteurs d'une mutation *BRCA1* (847), *BRCA2* (729), *PALB2* (24) ou *RAD51* (10), soit 403 de plus qu'en 2014. ► [ FIGURE 12 ]

- 5 L'identification d'une mutation chez une patiente permet de proposer un test génétique aux membres non malades de sa famille. En 2015, **5 302** apparentés ont été testés dans un contexte de syndrome seins-ovaires. Plus de trois membres d'une même famille (**3,3**) ont ainsi effectué un test génétique suite à l'identification d'une mutation de prédisposition chez un cas index. Ce chiffre était de 4,2 en 2014.

## LES DÉLAIS

- 6 En 2015, le délai médian d'obtention d'un premier rendez-vous en consultation pour un cas index est de **12 semaines**. Alors que ces délais restaient assez stables sur la période 2009-2012, un allongement de quatre semaines a été observé en 2013 et se maintient depuis. Il est dû à l'augmentation continue du nombre de cas index accédant à une consultation d'oncogénétique : 26 148 en 2015, 23 635 en 2014, 20 467 en 2013 et 17 841 en 2012 (toutes indications confondues). ► [ FIGURE 5 ]

Parallèlement et quasiment comme en 2013 et 2014 (33 semaines), l'examen complet des gènes *BRCA* (ou d'un panel de gènes en lien avec le syndrome seins-ovaires) a duré **34 semaines** en 2015 (médiane), soit deux semaines de moins qu'en 2012 alors que 6 384 cas index de plus ont été testés (14 700 en 2015, 8 316 en 2012). Trois laboratoires sur les seize réalisant ce test mettent encore un an ou plus à générer un résultat. ► [ FIGURE 13 ]

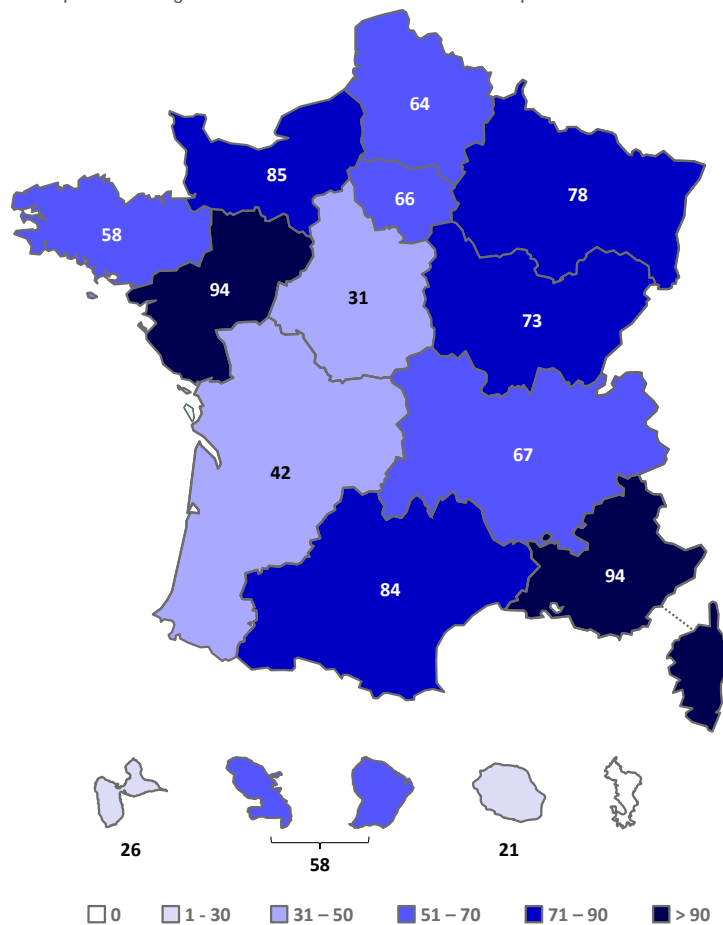
Cette durée est essentiellement due au **temps d'attente avant analyse** qui peut atteindre jusqu'à 96 % du délai global. Correspondant au délai écoulé entre le moment où le prélèvement est réceptionné par le laboratoire et son analyse à proprement parler, il est directement lié à la capacité d'analyse du laboratoire qui ne peut s'accroître de manière significative qu'avec l'utilisation durable du NGS à visée diagnostique.

En outre, lorsque le résultat du test génétique a une incidence directe sur la prise en charge thérapeutique de la patiente (acte chirurgical conditionné par la présence d'une mutation *BRCA* ; inclusion de la patiente en échec thérapeutique dans un essai clinique), consultations et laboratoires ont généralement mis en place des **procédures accélérées**. Dans le cadre du syndrome seins-ovaires (comprenant les cancers de l'ovaire isolés), 2 469 patientes ont ainsi bénéficié d'un tel parcours en 2015 (1 185 en 2014), obtenant en moyenne un rendez-vous en consultation dans les 10 jours suivant la demande initiale (min : 2 jours ; max 21 jours), les laboratoires réalisant l'analyse complète des gènes *BRCA* en 39 jours (min : 13 jours ; max 85 jours).

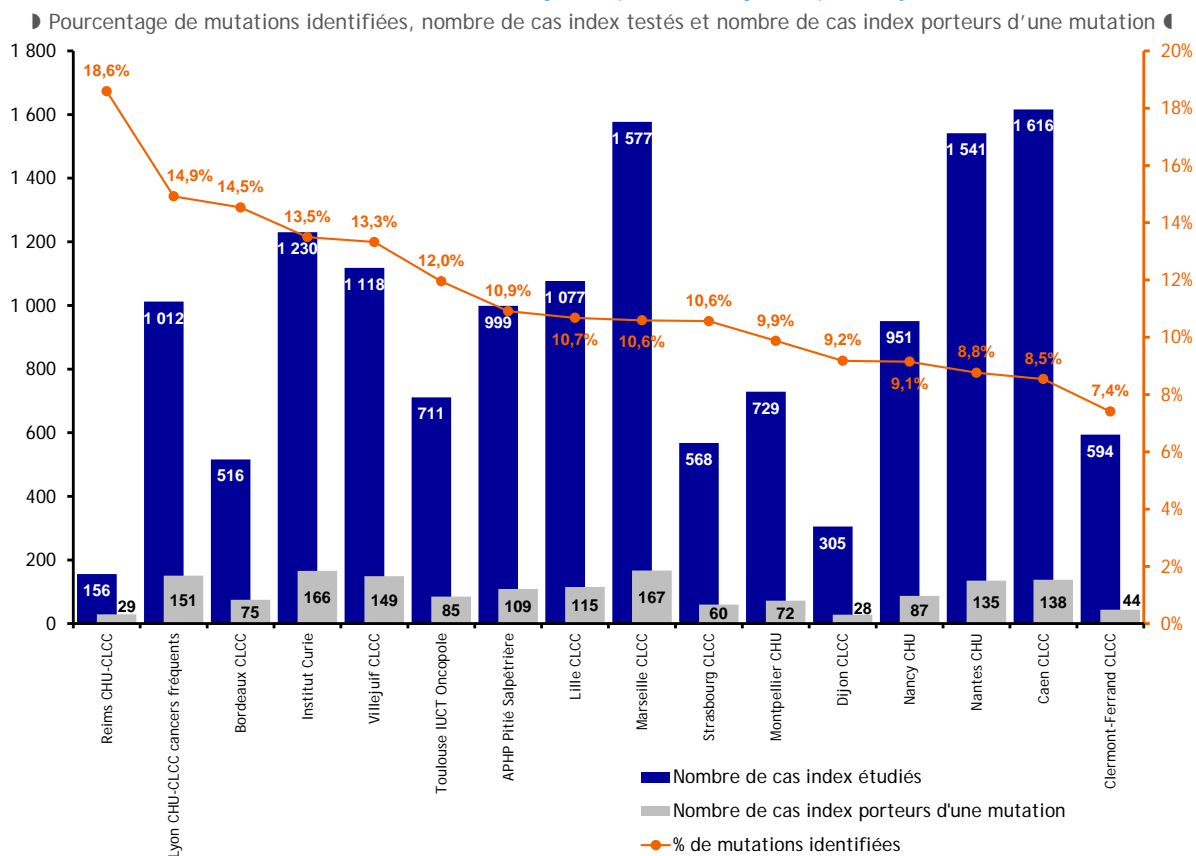
- 7** En 2015, le délai médian d'obtention d'un rendez-vous en consultation pour un apparenté a été de **7 semaines** tandis que les laboratoires ont mis **4 semaines** pour réaliser le test ciblé, à la recherche de l'altération génétique mise en évidence auparavant chez le cas index.

[ FIGURE 10 ] ► 2015 • Consultations d'oncogénétique • Régions • Syndrome seins-ovaires

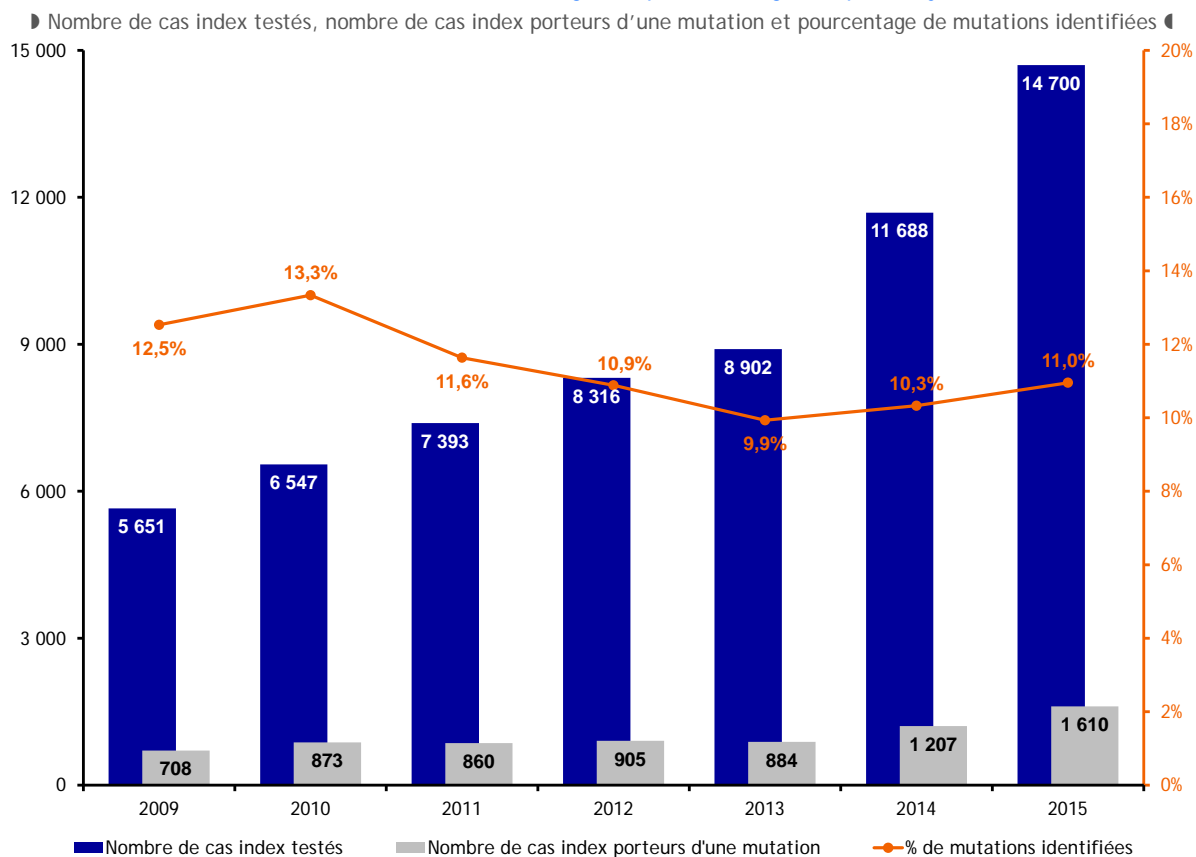
► Répartition régionale du nombre de consultations pour 100 000 habitants ◄



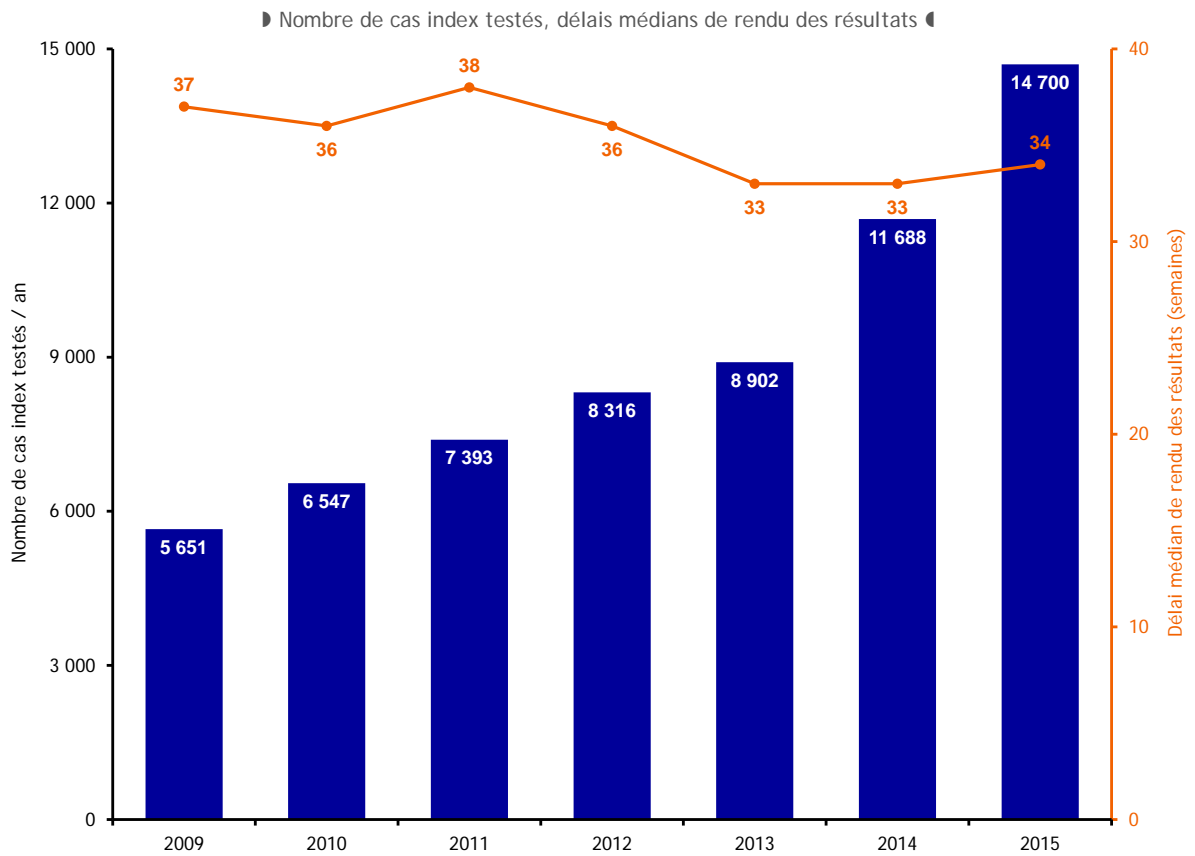
[ FIGURE 11 ] ► 2015 • Laboratoires d'oncogénétique • Tests génétiques • Syndrome seins-ovaires



[ FIGURE 12 ] ► 2009-2015 • Laboratoires d'oncogénétique • Tests génétiques • Syndrome seins-ovaires



[ FIGURE 13 ] ► 2009-2015 • Laboratoires d'oncogénétique • Délais • Syndrome seins-ovaires





## FOCUS SUR LE SYNDROME DE LYNCH

Le syndrome de Lynch est une forme héréditaire non polyposique de cancers colorectaux responsable d'environ 2 à 3 % de l'ensemble des cancers colorectaux. Il s'agit d'une prédisposition génétique à transmission autosomique dominante liée à une altération génétique constitutionnelle d'un gène impliqué dans le système d'identification et de réparation des mésappariements de l'ADN : le système MMR pour MisMatch Repair. Quatre gènes sont essentiellement touchés : *MLH1* et *MSH2*, responsables d'au moins deux-tiers des cas, *MSH6* et *PMS2*, plus rarement impliqués. À l'origine d'un risque accru de cancer colorectal, avec un risque cumulé de 30-48 % avant l'âge de 70 ans, les mutations constitutionnelles des gènes *MMR* peuvent également jouer un rôle dans la genèse de toute une série d'autres cancers touchant un grand nombre d'organes (cancers du spectre du syndrome de Lynch) :

- ▶ endomètre principalement (risque cumulé de 30-54 % avant 70 ans) ;
- ▶ voies biliaires, voies excrétrices urinaires (bassin et uretère essentiellement), ovaires et intestin grêle ensuite ;
- ▶ estomac, tumeurs sébacées (adénomes et carcinomes), tumeurs cérébrales et pancréas dans une moindre mesure.

Les caractéristiques de ces tumeurs ainsi que les données endoscopiques (dans le cas des cancers colorectaux) n'étant pas spécifiquement évocatrices d'un syndrome de Lynch, le diagnostic est évoqué devant :

- ▶ une agrégation de cancers colorectaux et/ou de cancers du spectre du syndrome de Lynch au sein d'une même branche familiale,
- ▶ la précocité de la survenue du cancer,
- ▶ la présence des cancers multiples, synchrones ou métachrones.

Outre ces critères cliniques individuels et familiaux, les tumeurs développées dans le cadre du syndrome de Lynch présentent quasiment toujours une déficience du système MMR révélée par une instabilité microsatellitaire (MSI pour MicroSatellite Instability) et une perte d'expression d'une ou deux protéines MMR. La recherche de cette déficience permet donc d'identifier des patients susceptibles d'être porteurs d'une altération constitutionnelle d'un gène *MMR* et devant de ce fait être orientés vers une consultation d'oncogénétique.

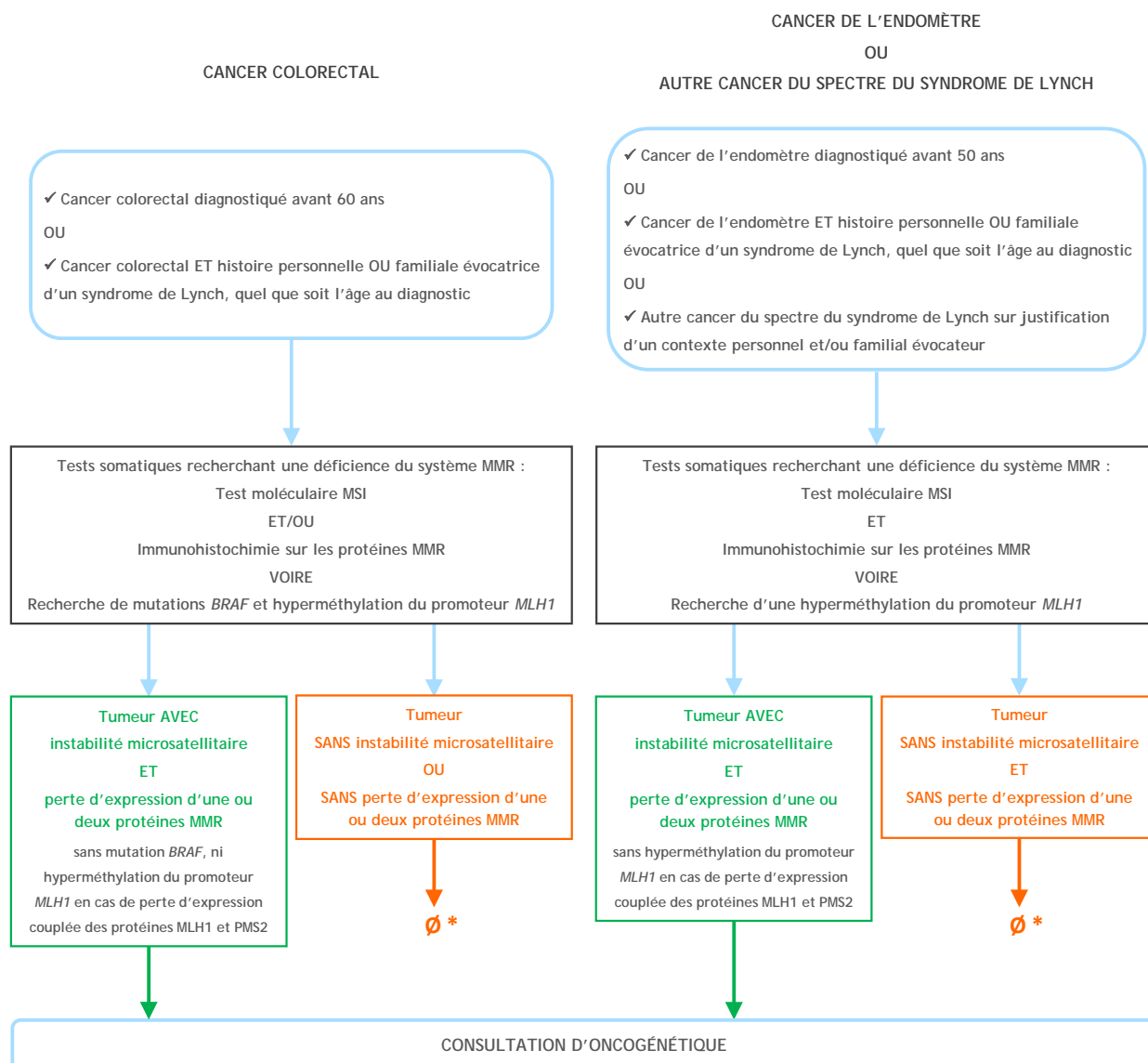
La défaillance du système MMR se traduit en effet par une perte d'expression d'une ou deux protéines MMR et par une augmentation des erreurs lors de la réplication de l'ADN. Celles-ci touchent plus particulièrement les microsatellites, séquences d'ADN mono, di ou trinuécléotides répétées en tandem au sein du génome. Lors du fonctionnement cellulaire normal, les mésappariements engendrés lors de la réplication de l'ADN sont réparés par les protéines du système MMR (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6* et *PMS2*) et les séquences microsatellitaires sont correctement répliquées. À l'inverse, en cas de perte de fonction de l'une de ces protéines du fait d'une altération de l'un des gènes *MMR*, des erreurs s'accumulent particulièrement au sein des séquences microsatellitaires sous la forme d'allèles de taille variable et peuvent donc être détectées.

Certains cancers sporadiques présentent également une instabilité des microsatellites. Cependant, celle-ci n'est pas due à une mutation d'un gène *MMR*, contrairement à ce qui est observé dans les formes héréditaires, mais à une répression épigénétique de l'expression du gène *MLH1* par hyperméthylation de son promoteur. En complément des tests somatiques recherchant une déficience du système MMR, il est donc nécessaire dans certains cas de mettre en œuvre une recherche de méthylation du promoteur du gène *MLH1*, précédée éventuellement d'une recherche de mutation du gène *BRAF* lorsqu'il s'agit d'un cancer colorectal, avant de préconiser l'orientation vers une consultation d'oncogénétique.

En France, au-delà des contextes familiaux très évocateurs d'un syndrome de Lynch (critères d'Amsterdam II), la réalisation de tests somatiques (IHC/MSI) recherchant une déficience du système MMR est préconisée chez les patients de moins de 60 ans atteints d'un cancer colorectal, chez les patientes présentant un cancer de l'endomètre diagnostiqué avant 50 ans (l'examen pouvant se discuter entre 50 et 60 ans) et, au-delà de ces âges, chez les patients avec antécédents personnels ou familiaux (au premier degré) de cancer colorectal ou de cancer(s) du spectre du syndrome de Lynch. Ils peuvent en outre être prescrits à des personnes avec un cancer du spectre du syndrome de Lynch, autre qu'un cancer colorectal ou qu'un cancer de l'endomètre, sur justification d'un contexte personnel et/ou familial évocateur d'un syndrome de Lynch. L'objectif est d'identifier davantage de personnes atteintes d'un syndrome de Lynch. Néanmoins, en l'absence d'une déficience du système MMR mais dans un contexte clinique et/ou familial très évocateur d'une prédisposition génétique à une pathologie autre que le syndrome de Lynch, une consultation d'oncogénétique doit être proposée<sup>2</sup>.

[ FIGURE 14 ] ► Syndrome de Lynch

► Au-delà de contextes familiaux très évocateurs d'un syndrome de Lynch (critères d'Amsterdam II non présentés), critères individuels et familiaux justifiant la réalisation de tests somatiques (IHC/MSI) recherchant une déficience du système MMR ◀

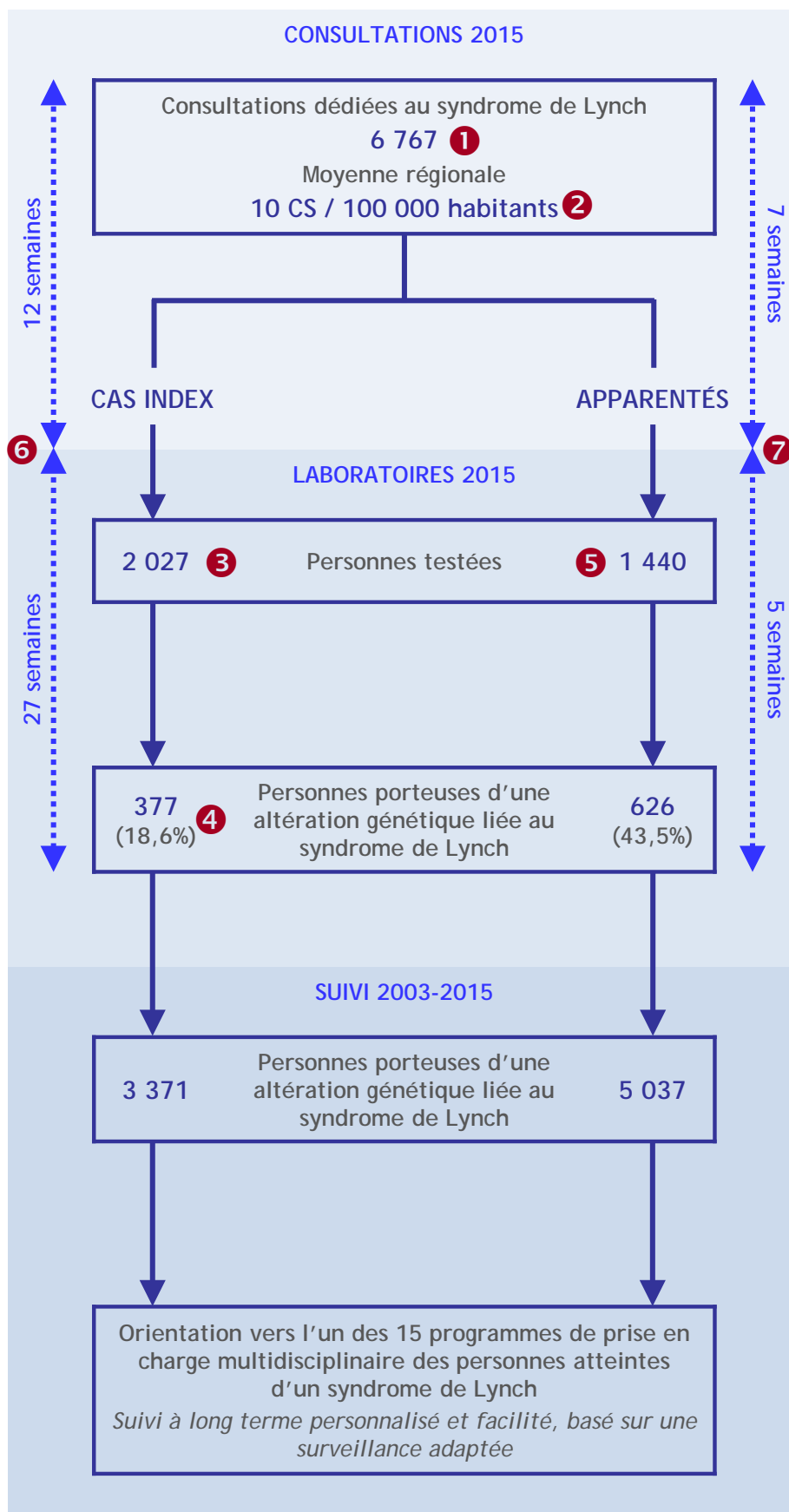


\* Un résultat qui n'est pas en faveur du diagnostic de syndrome de Lynch doit néanmoins être interprété en fonction des données cliniques du patient et de ses antécédents familiaux, particulièrement lorsqu'une prédisposition génétique à une pathologie digestive autre que le syndrome de Lynch est envisagée.

<sup>2</sup> Tests somatiques recherchant une déficience du système MMR au sein des tumeurs du spectre du syndrome de Lynch - Institut National du Cancer - Collection Outils pour la pratique - Juin 2016

[ FIGURE 15 ] ► 2015 / 2003-2015 • Dispositif national d'oncogénétique • Syndrome de Lynch

► Parcours global des cas index et apparentés dans un contexte de syndrome de Lynch ◀



(les numéros **1 2 3 4 5 6 7** désignent des indicateurs qui font l'objet d'une description en accompagnement de la figure 15)

## LES CONSULTATIONS

- 1 En 2015, **6 767** consultations dédiées au syndrome de Lynch ont été réalisées, soit 410 de plus qu'en 2014 et une évolution de 6 %, loin de la progression de 23 % observée entre 2013 et 2014 (6 357 consultations en 2014, 5 171 en 2013, + 1 186 consultations).
- 2 La moyenne régionale du nombre de consultations pour 100 000 habitants dédiées au syndrome de Lynch est de **10**, atteignant un maximum de 24 en région Pays de la Loire. Ce chiffre est à mettre en regard avec le nombre moyen de 63 consultations pour 100 000 habitants réalisées lorsqu'il s'agit du syndrome seins-ovaires, démontrant l'écart d'accès au dispositif national d'oncogénétique entre ces deux syndromes dont les incidences sont pourtant proches. Pour exemple, aucune région (ou DOM) ne réalise plus de 30 consultations pour 100 000 habitants dédiées au syndrome de Lynch alors que treize dépassent ce seuil dans un contexte de syndrome seins-ovaires. ► [ FIGURE 16 ]

La progression des consultations dédiées au syndrome de Lynch est loin d'être suffisante pour rattraper le retard observé et permettre d'identifier de manière optimale les personnes porteuses d'une mutation *MMR*.

## LES LABORATOIRES

- 3 Le nombre de cas index testés dans un contexte de suspicion de syndrome de Lynch n'est pas corrélé au nombre de consultations. En effet, entre 2013 et 2014 puis 2014 et 2015, si les progressions du nombre de consultations ont respectivement été de 23 % et 6 %, l'évolution du nombre de cas index testés est inversée, avec des augmentations observées de 8 % puis 20 %. L'examen des gènes *MMR* et/ou *EPCAM*, voire d'un panel de gènes en lien avec le syndrome de Lynch, a ainsi été mené chez **2 027** patients en 2015, contre 1 691 en 2014 et 1 566 en 2013.
- 4 En 2015, le taux global de mutations *MMR* et/ou *EPCAM* identifiées chez les cas index est de **18,6 %**, variant de 5,4 % à 27,3 % d'un laboratoire à un autre. Ces variations témoignent d'une hétérogénéité des critères de prescriptions en amont des laboratoires. Elles s'expliquent aussi par la place donnée à la recherche d'une déficience du système MMR au sein des tumeurs du spectre du syndrome de Lynch ; étape préalable qui doit permettre d'identifier davantage de personnes atteintes de ce syndrome. Ainsi, le taux de détection de mutations *MMR* et/ou *EPCAM* atteint 33,0 % chez les patients présentant une tumeur avec instabilité microsatellitaire et perte d'expression d'une ou deux protéines MMR (219 / 664). À l'inverse, une altération constitutionnelle n'est identifiée que chez 11,6 % des cas index lorsque les résultats des tests somatiques ne sont pas en faveur du diagnostic du syndrome de Lynch ou lorsque la déficience du système MMR n'a pas été recherchée au sein des tumeurs. ► [ TABLEAU 4 ]

Par ailleurs, en 2015, 11 785 tests moléculaires MSI, accompagnés généralement d'une étude de l'expression des protéines MMR en immunohistochimie, ont été réalisés par les plateformes de génétique moléculaire des cancers et ont conduit à identifier 1 302 patients présentant une tumeur MSI, avec perte d'expression d'une ou deux protéines MMR, sans méthylation du promoteur *MLH1*. Le décalage entre ces 1 302 patients, dont les résultats des tests somatiques sont en faveur du diagnostic de syndrome de Lynch, et les 664 répertoriés par les laboratoires d'oncogénétique démontre que l'orientation vers le dispositif d'oncogénétique des patients les plus susceptibles d'être porteurs d'une altération constitutionnelle *MMR* est insuffisante.

L'organisation du dispositif national d'oncogénétique, avec des consultations en amont des laboratoires dans le but de rationaliser les demandes de tests génétiques, et une orientation systématique vers une consultation d'oncogénétique des patients dont le résultat du screening tumoral (IHC/MSI) est en faveur du diagnostic de syndrome de Lynch doivent permettre d'obtenir des taux de mutations *MMR* plus élevés et plus homogènes dans les années à venir et, par voie de conséquence, d'identifier un plus grand nombre de patients touchés par un syndrome de Lynch. ► [ FIGURE 17 ]

- 5 L'identification d'une mutation *MMR* et/ou *EPCAM* chez un patient permet de proposer un test génétique aux membres non malades de sa famille. En 2015, **1 440** apparentés ont été testés dans un contexte de syndrome de Lynch. Pratiquement quatre membres d'une même famille (**3,8**) ont ainsi effectué un test génétique suite à l'identification d'une mutation de prédisposition chez un cas index. Ce chiffre était de 4,1 en 2014.

### LES DÉLAIS

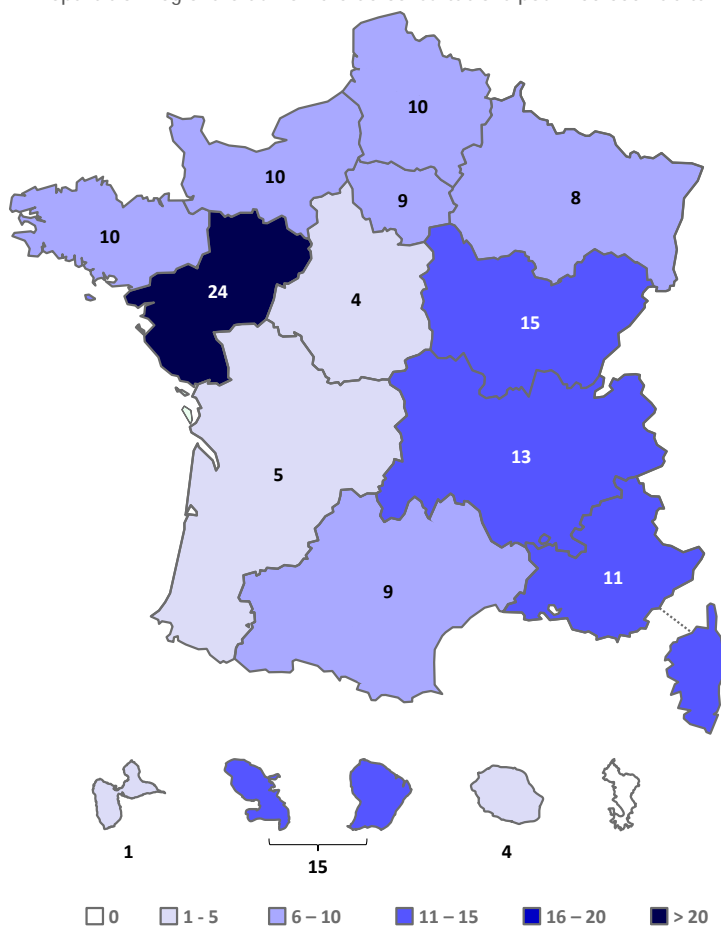
- 6 Comme pour le syndrome seins-ovaires, le délai médian d'obtention d'un premier rendez-vous en consultation pour un cas index est de **12 semaines** en 2015. L'allongement de quatre semaines observé en 2013, et qui se maintient depuis, peut s'expliquer par la forte progression du nombre annuel de consultations réalisées (toutes indications confondues). ► [ FIGURE 5 ]

L'analyse complète des gènes *MMR* et/ou *EPCAM* (ou d'un panel de gènes en lien avec le syndrome de Lynch) a duré **27 semaines** en 2015 (médiane). Après un pic à 31 semaines en 2014, le délai médian de réponse des laboratoires retrouve des valeurs plus habituelles, observées en 2011 et 2012, alors que 400 à 550 cas index de plus ont été testés. ► [ FIGURE 18 ]

- 7 En 2014, le délai médian d'obtention d'un rendez-vous en consultation pour un apparenté a été de **7 semaines** tandis que les laboratoires ont mis **6 semaines** pour réaliser le test ciblé, à la recherche de l'altération mise en évidence auparavant chez le cas index.

[ FIGURE 16 ] ► 2015 • Consultations d'oncogénétique • Régions • Syndrome de Lynch

► Répartition régionale du nombre de consultations pour 100 000 habitants ◄



[ TABLEAU 4 ] ► 2015 • Laboratoires d'oncogénétique • Tests génétiques • Syndrome de Lynch

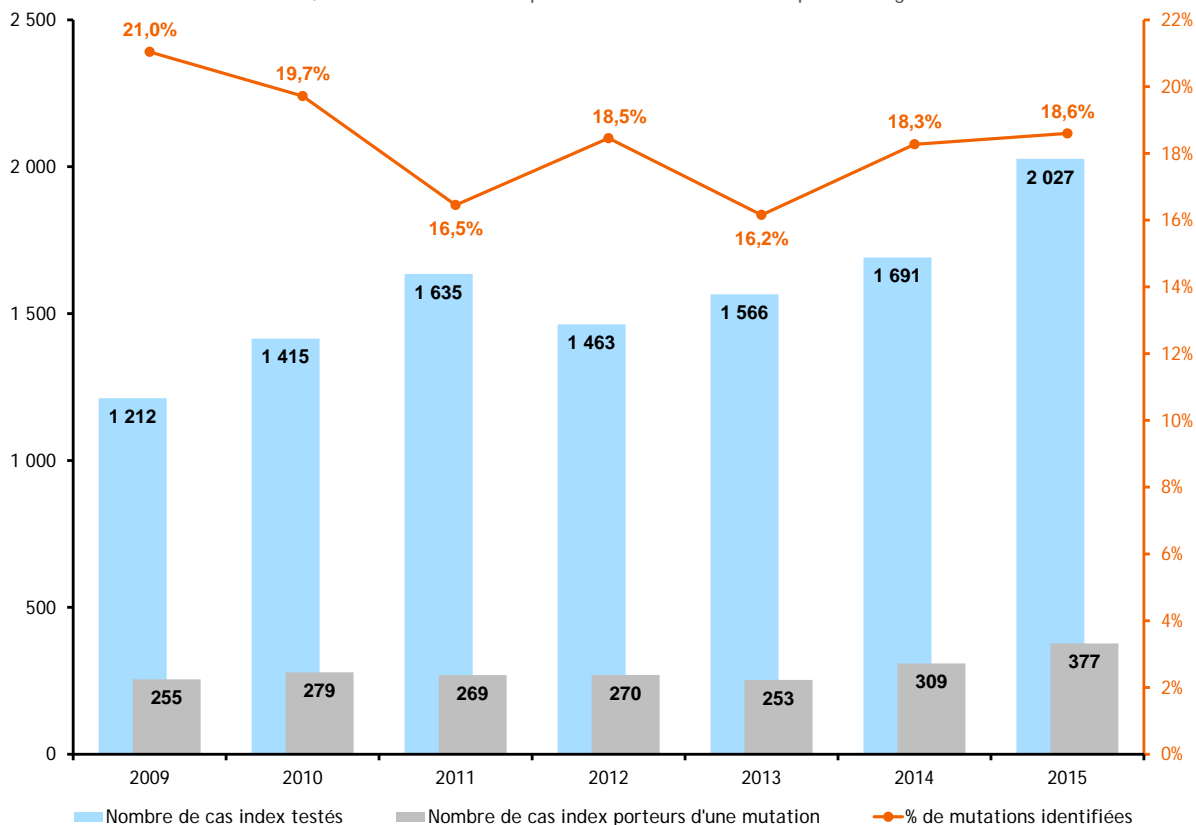
► Taux de mutations *MMR* et *EPCAM* identifiées chez les cas index en fonction du statut de leur tumeur (présence ou absence d'une déficience du système *MMR*, statut indéterminé) ◀

Laboratoires	Cas index totaux			Cas index avec tumeur présentant une déficience du système <i>MMR</i>			Cas index avec tumeur sans déficience du système <i>MMR</i> identifiée ou de statut indéterminé		
	TEST	MUT	%	TEST	MUT	%	TEST	MUT	%
Villejuif CLCC	55	15	27,3 %	8	4	50,0 %	47	11	23,4 %
Strasbourg CHU	22	6	27,3 %	14	4	28,6 %	8	2	25,0 %
Lille CHU *	213	56	26,3 %	56	35	62,5 %	157	21	13,4 %
Lyon CHU-CLCC Cancers fréquents	303	79	26,1 %	179	65	36,3 %	124	14	11,3 %
APHP Paris Centre et Paris Ouest	97	22	22,7 %	/	/	/	97	22	22,7 %
Bordeaux CLCC	46	10	21,7 %	19	5	26,3 %	27	5	18,5 %
Toulouse IUCT Oncopole	69	14	20,3 %	35	13	37,1 %	34	1	2,9 %
Rouen CHU	396	73	18,4 %	245	61	24,9 %	151	12	7,9 %
Nantes CHU	60	11	18,3 %	35	10	28,6 %	25	1	4,0 %
Nancy CHU	89	16	18,0 %	22	5	22,7 %	67	11	16,4 %
Institut Curie	52	8	15,4 %	/	/	/	52	8	15,4 %
APHP Pitié Salpêtrière	173	24	13,9 %	31	8	25,8 %	142	16	11,3 %
Marseille CLCC	245	27	11,0 %	6	0	0 %	239	27	11,3 %
Montpellier CHU	115	11	9,6 %	14	9	64,3 %	101	2	2,0 %
Clermont-Ferrand CLCC	92	5	5,4 %	/	/	/	92	5	5,4 %
<b>TOTAL</b>	<b>2 027</b>	<b>377</b>	<b>18,6 %</b>	<b>664</b>	<b>219</b>	<b>33,0 %</b>	<b>1 363</b>	<b>158</b>	<b>11,6 %</b>

\* Parmi les 213 cas index testés par le laboratoire du CHU de Lille, 62 ont été adressés pour recherche d'une hyperméthylation constitutionnelle du promoteur *MLH1*. Dans ce cas, seuls cinq patients ont été identifiés comme porteurs de cette altération. Ce faible taux de détection (8,1%), qui s'explique par la rareté des hyperméthylations constitutionnelles *MLH1*, impacte le taux global des mutations *MMR* identifiées par le laboratoire.

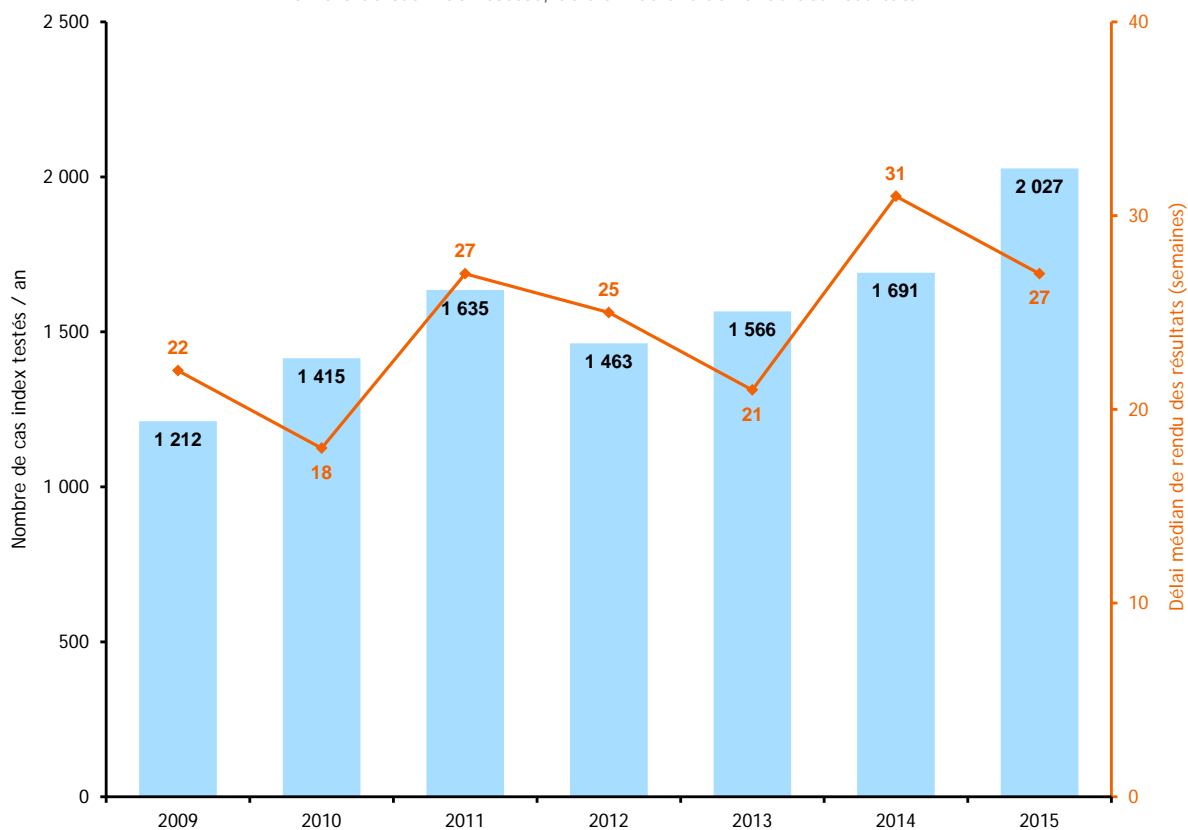
[ FIGURE 17 ] ► 2009-2015 • Laboratoires d'oncogénétique • Tests génétiques • Syndrome de Lynch

► Nombre de cas index testés, nombre de cas index porteurs d'une mutation et pourcentage de mutations identifiées ◄



[ FIGURE 18 ] ► 2009-2015 • Laboratoires d'oncogénétique • Délais • Syndrome de Lynch

► Nombre de cas index testés, délais médians de rendu des résultats ◄





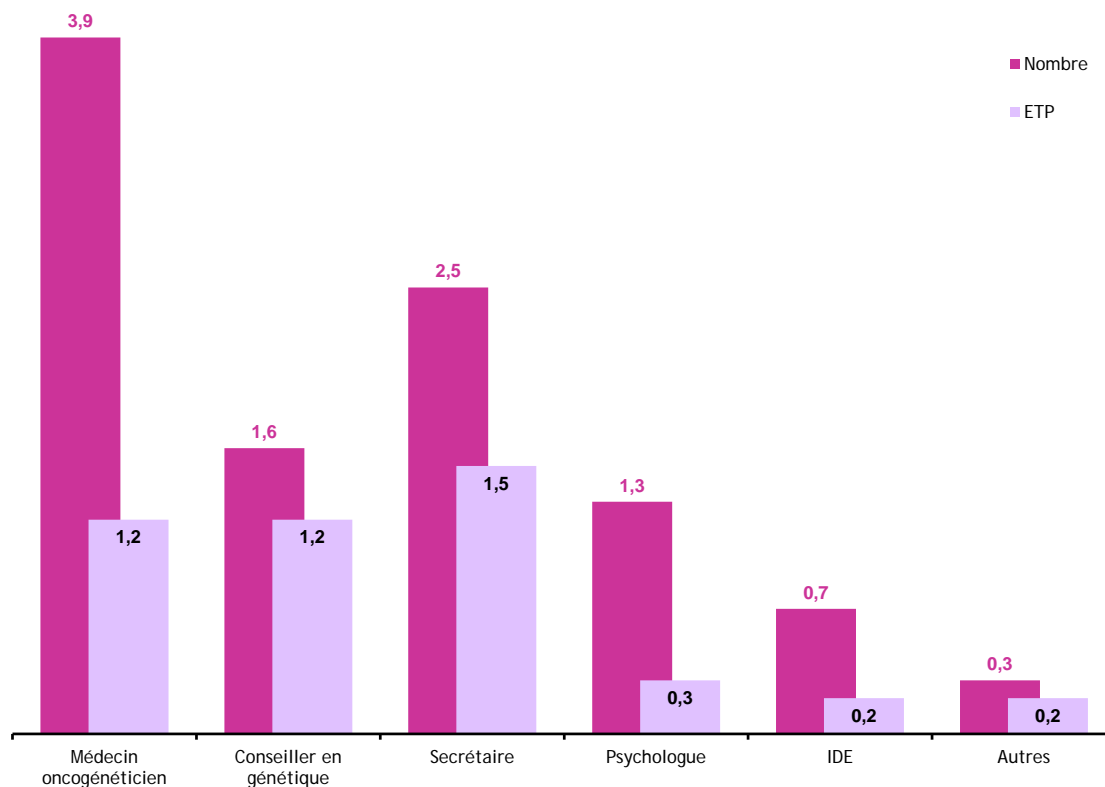


# RESSOURCES HUMAINES

## 1. CONSULTATIONS

[ FIGURE 19 ] ► 2015 • Consultations d'oncogénétique • Ressources humaines

► Répartition moyenne des différentes catégories de personnel entre les consultations ◀



[ TABLEAU 5 ] ► 2015 • Consultations d'oncogénétique • Ressources humaines

► Personnel recruté sur les crédits DGOS ◀

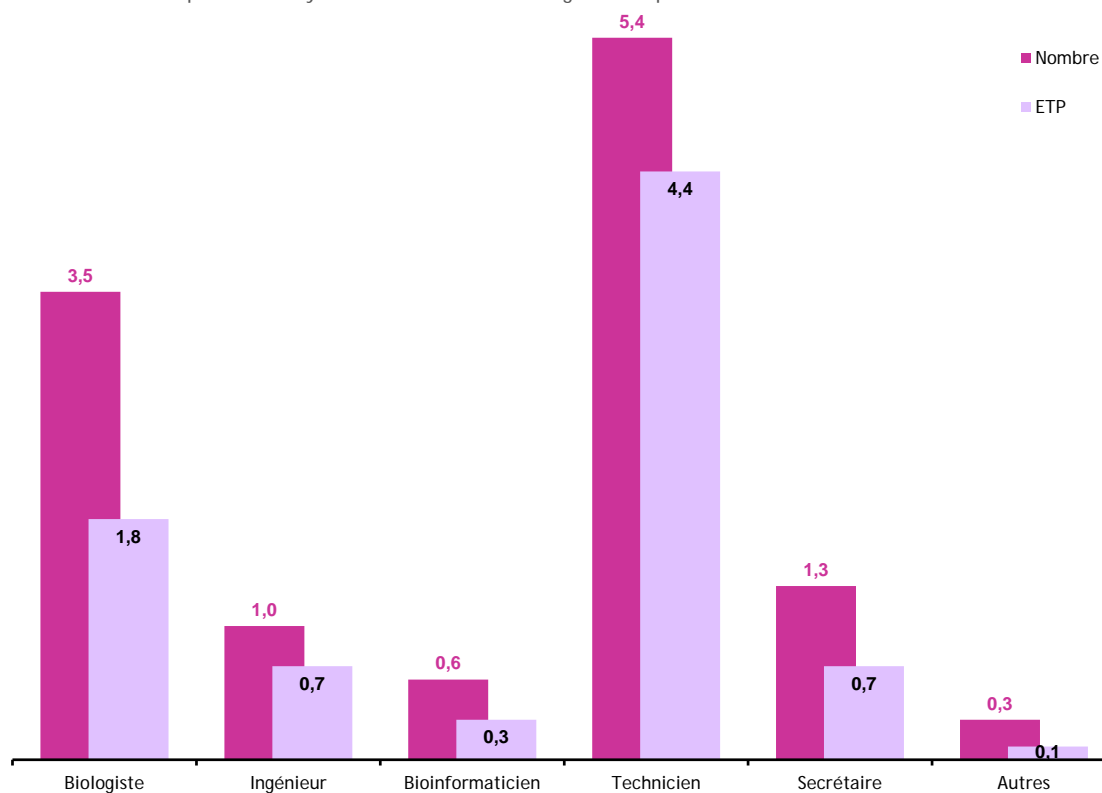
	Personnel en 2015		Personnel recruté sur les crédits DGOS		
	NB	ETP	NB	ETP	Part de renforcement ETP
Médecins oncogénéticiens	182	54,7	61	24,7	45,2 %
Conseillers en génétique	72	57,2	58	46,2	80,8 %
Secrétaires	119	72,4	83	53,4	73,8 %
Psychologues	63	15,6	35	8,6	55,1 %
IDE	34	7,6	13	3,8	50,0 %
Autres	15	8,7	10	5,2	59,8 %
	485	216,2	260	141,9	65,6 %

En 2015, 485 personnes, consacrant 216,2 ETP à l'activité d'oncogénétique, travaillent au sein des consultations. Une équipe de consultation est ainsi composée en moyenne de 10,3 collaborateurs, consacrant 4,6 ETP à l'activité d'oncogénétique et effectuant 1 354 consultations par an. Grâce à différentes vagues de financements depuis 2003, les consultations d'oncogénétique sont soutenues à hauteur de 6 673 950 € annuels. Ces crédits permettent de financer 65,6 % des ETP exerçant au sein des consultations, soit 141,9 ETP sur les 216,2 existants.

## 2. LABORATOIRES

[ FIGURE 20 ] ► 2015 • Laboratoires d'oncogénétique • Ressources humaines

► Répartition moyenne des différentes catégories de personnel entre les laboratoires ◄



[ TABLEAU 6 ] ► 2015 • Laboratoires d'oncogénétique • Ressources humaines

► Personnel recruté sur les crédits DGOS ◄

	Personnel en 2015		Personnel recruté sur les crédits DGOS		
	NB	ETP	NB	ETP	Part de renforcement ETP
Biologistes	87	45,3	21	14,4	31,8 %
Ingénieurs	25	17,7	12	10,4	58,8 %
Bioinformaticiens	16	8,5	7	5,1	60,0 %
Techniciens	134	110,3	77	70,1	63,6 %
Secrétaires	32	16,8	18	12,3	73,2 %
Autres	7	2,9	3	1,5	51,7 %
	301	201,5	138	113,8	56,5 %

En 2015, 301 personnes, consacrant 201,5 ETP à l'activité d'oncogénétique, travaillent au sein des laboratoires. Un laboratoire est ainsi composé en moyenne de 12,1 collaborateurs, consacrant 8,0 ETP à l'activité d'oncogénétique, prenant en charge 988 cas index et 370 apparentés par an. Jusqu'en 2014/2015, grâce à différentes vagues de financements depuis 2003, les laboratoires d'oncogénétique étaient soutenus à hauteur de 11 989 000 € annuels. Outre la contribution aux frais de fonctionnement (réactifs, consommables...), ces crédits permettaient de financer 56,5 % des ETP exerçant au sein des laboratoires, soit 113,8 ETP sur les 201,5 existants. A compter de 2015/2016, les modalités de soutien des laboratoires d'oncogénétique évoluent avec déclaration des tests génétiques réalisés pour une prise en charge *via* le référentiel des actes innovants hors nomenclature (RIHN).

## CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Le développement du diagnostic des prédispositions aux formes héréditaires de cancer, *via* le renforcement du **dispositif national d'oncogénétique** (consultations et laboratoires), est porté par les trois Plans cancer successifs (2003-2007, 2009-2013 et 2014-2019). En 2015, le dispositif d'oncogénétique s'organise autour de **139 sites de consultations d'oncogénétique** et de **25 laboratoires** en charge de la réalisation des tests génétiques prescrits au décours d'une consultation.

En progression régulière depuis 2003, le **nombre global de consultations atteint son niveau le plus élevé en 2015, avec 63 618 consultations** réalisées sur l'ensemble du territoire (France métropolitaine et départements d'outre-mer). Les niveaux d'activité atteints d'une année sur l'autre révèlent une structuration régionale continue et un accroissement durable de l'accès aux consultations d'oncogénétique. Malgré cela, des retards persistent dans certaines régions qui affichent un accès encore trop restreint au dispositif d'oncogénétique.

La progression du nombre global de consultations s'accompagne d'une **augmentation du nombre de cas index testés par les 25 laboratoires d'oncogénétique (24 706, + 19 %)**. À l'inverse, le nombre d'apparentés pris en charge évolue peu entre 2014 (9 005) et 2015 (9 252). Finalement, en 2015, **3 310 cas index (+ 16 %)** et **3 842 apparentés (+ 5 %)** ont été identifiés comme porteurs d'une mutation les prédisposant héréditairement à un cancer (tous gènes confondus).

Alors que les **délais d'obtention d'un premier rendez-vous en consultation** pour un cas index restaient assez stables sur la période 2009-2012, un **allongement de quatre semaines** a été observé en 2013 et se maintient depuis. Parallèlement, les **délais de réponse de la part des laboratoires se stabilisent mais restent cependant élevés** dans un contexte de suspicion de syndrome seins-ovaires (médiane de 34 semaines pour un test génétique complet chez un cas index) ou de syndrome de Lynch (médiane de 27 semaines). Cependant, **jamais autant de cas index n'ont accédé à une consultation d'oncogénétique (26 148 en 2015 (toutes indications confondues) ; 17 841 en 2012 ; x 1,5)** et **n'ont été pris en charge par les laboratoires (24 706 en 2015 (toutes prédispositions confondues) ; 16 229 en 2012 ; x 1,5)**.

En outre, consultations et laboratoires ont mis en place des **procédures spécifiques destinées aux cas prioritaires** permettant de réduire considérablement le délai de rendu des résultats. **2 469 cas index** ont bénéficié d'un tel parcours en 2015 (1 185 en 2014), obtenant en moyenne un **rendez-vous en consultation dans les 10 jours** suivant la demande initiale ; les laboratoires réalisant le **test génétique prescrit en 39 jours**. Il s'agit souvent de patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire chez lesquelles une mutation *BRCA* (constitutionnelle et/ou tumorale) est recherchée afin de savoir si elles sont éligibles ou non à un traitement par inhibiteurs de PARP. L'arrivée sur le marché de ces nouveaux traitements spécifiques contraint en effet les professionnels (cliniciens, oncogénéticiens, biologistes et pathologistes) à obtenir le statut *BRCA* des patientes concernées en respectant un délai compatible avec leur prise en charge thérapeutique.

Malgré cela, compte tenu de la gravité des pathologies et de l'impact des résultats de génétique constitutionnelle sur le dépistage et la prévention des familles à risque très élevé de cancer, il est souhaitable que les délais se réduisent notablement pour l'ensemble des personnes suivies par le dispositif. Dans ce contexte, **l'implémentation du NGS à visée diagnostique qui se généralise**, avec 17 laboratoires sur les 25 l'ayant utilisé tout au long de l'année 2015, devrait aboutir à des avancées significatives en ce sens. Outre le fait de pouvoir **étudier plusieurs gènes en une seule manipulation**, la technologie NGS contribue en effet à **accroître les capacités d'analyse** des laboratoires, permettant d'**absorber progressivement les files actives** actuelles et par conséquent de **réduire les délais de rendu des résultats** (diminution voire suppression du temps d'attente avant analyse qui peut atteindre jusqu'à 96 % du délai de réponse d'un laboratoire). Il est ainsi à noter que les sept laboratoires utilisant le NGS en routine clinique depuis début 2014 (deux années pleines) ont généralement accentué leurs capacités d'analyse en 2015, testant globalement 1 089 cas index de plus qu'en 2014 (7 158 contre 6 069), tout en stabilisant ou réduisant leurs délais de rendu des résultats.

Enfin, il est souhaitable que l'organisation de l'oncogénétique retenue par la France, à savoir la mise en place de consultations en amont des laboratoires dans le but de rationaliser les demandes de tests génétiques, fonctionne de manière optimale afin d'éviter des prescriptions non pertinentes ralentissant le travail des laboratoires et induisant un coût inutile pour la collectivité.

Les consultations dédiées au syndrome seins-ovaires et aux pathologies digestives (syndrome de Lynch et polyposes adénomateuses familiales principalement) représentent plus de 88 % du nombre total de consultations.

Alors que des progressions importantes et régulières sont observées depuis 2003 concernant le syndrome seins-ovaires, l'identification des personnes atteintes par un syndrome de Lynch n'est toujours pas optimale. Depuis 2003, le dispositif d'oncogénétique a en effet permis d'identifier 24 631 personnes porteuses d'une mutation *BRCA* (syndrome seins-ovaires) et seulement 8 408 personnes porteuses d'une mutation *MMR* ou *EPCAM* (syndrome de Lynch), alors que les incidences de ces deux syndromes sont pourtant proches.

Outre l'histoire personnelle et familiale du patient qui permet d'évoquer un syndrome de Lynch, la recherche d'une déficience du système MMR au sein des tumeurs du spectre du syndrome de Lynch concourt à optimiser l'orientation des patients concernés vers une consultation d'oncogénétique. Ces tests somatiques sont réalisés par les laboratoires ou cabinets d'anatomopathologie (IHC) et par les plateformes de génétique moléculaire des cancers (MSI et examens complémentaires éventuels). Le décalage entre le nombre de patients candidats à une consultation d'oncogénétique identifiés par les plateformes (1 302 patients) et ceux parvenant au dispositif d'oncogénétique suite à ce screening tumoral (604) montre que l'orientation en oncogénétique des patients susceptibles d'être porteurs d'une altération constitutionnelle *MMR* reste encore insuffisante.

Pour remédier à ce déficit d'accès, un guide de bonnes pratiques dédié au syndrome de Lynch a été publié en juin 2016<sup>3</sup>. Il a pour objectif d'harmoniser le processus global de réalisation des tests somatiques recherchant une déficience du système MMR, de la prescription au rendu du résultat. Il s'accompagnera de nouvelles actions visant à :

- ▶ mieux informer les professionnels et les patients concernés ;
- ▶ renforcer les interactions entre les professionnels d'une région (cliniciens, oncogénéticiens, biologistes moléculaires et pathologistes).

Les différentes actions portées par les trois Plans cancer et menées par l'INCa doivent permettre de soutenir et d'accompagner chaque étape du parcours des personnes à risque très élevé de cancer, de leur identification à leur suivi spécifique et multidisciplinaire.

---

<sup>3</sup> Tests somatiques recherchant une déficience du système MMR au sein des tumeurs du spectre du syndrome de Lynch - Institut National du Cancer - Collection Outils pour la pratique - Juin 2016

---

**ONCOGÉNÉTIQUE EN 2015**

/Consultations et laboratoires



52, avenue André Morizet  
92100 Boulogne-Billancourt  
France

Tel. +33 (1) 41 10 50 00  
diffusion@institutcancer.fr

Édité par l'Institut national du cancer  
Tous droits réservés - Siren 185 512 777

Conception : INCa  
ISSN 2104-953X  
ISBN : 978-2-37219-262-0  
ISBN net : 978-2-37219-263-7

DEPÔT LÉGAL JANVIER 2017



Pour plus d'informations  
**e-cancer.fr**

Institut National du Cancer  
52, avenue André Morizet  
92100 Boulogne-Billancourt  
France

Tel. +33 (1) 41 10 50 00  
diffusion@institutcancer.fr

ONCOGENCONLAB16

