



13^E CNRC

Jeudi 9 & vendredi 10 novembre 2023 | Les Salons de l'Aveyron, Paris

L'accès à l'oncogénétique en France

Dominique Stoppa-Lyonnet



Inserm

L'oncogénétique : une préoccupation ancienne



MÉMOIRES DE L'ACADÉMIE ROYALE DE CHIRURGIE.

M É M O I R E
AVEC UN PRÉCIS
DE PLUSIEURS OBSERVATIONS
SUR LE CANCER.

Par M. LE DRAN.

SUR LE CANCER. 35

Dans une Observation qu'il a donnée à l'Académie, il dit qu'une religieuse d'Avignon, âgée de dix-neuf ans, avoit à la mamelle droite un Cancer pour lequel elle craignoit l'extirpation plus que la mort, parce qu'une grand-mère & un grand-oncle maternel qu'elle avoit eus, étoient morts de pareille maladie, (à la vérité, sans qu'on leur eût fait aucune opération.) Ce devoit pourtant être une bonne raison pour qu'elle la fit faire; mais elle concluoit que cette maladie étoit héréditaire, & que son sang étoit vicié par un levain cancéreux naturel dans sa famille, & qu'ainsi l'opération ne la guériroit pas.

Dans le cours d'un an, les douleurs devinrent si intolérables, que la malade même demanda l'opération avec instance. Malgré la contre-indication apparente, M. Manne fit l'opération après une consultation où elle fut décidée; & la malade, qui guérit par ce moyen, a joui ensuite d'une parfaite santé. Il est vrai que quand la suppuration commença à diminuer, il ouvrit à la Religieuse un cautère aux quatre extrémités, dans le dessein de donner un égoût continuels au levain prétendu héréditaire.

Memoire le 7 Avril 1951.

Docteur,

Devant ces unes 5 successives courses par la même terrible maladie, j'ai fini par me demander si ce fleau n'est pas héréditaire au tout au moins si la branche maternelle de ma famille n'offrirait pas des prédispositions.

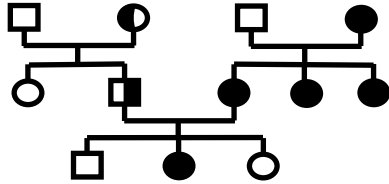
Ayant depuis le 5 février 1949 une fille, exacte reproductrice de ma mère, j'en arrive à craindre pour elle.

Comment dépister cette affreuse maladie et la prévenir. Je ne pense pas qu'il existe de cancérologues au Maroc.

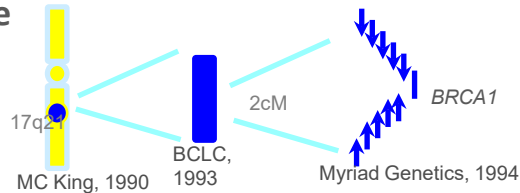
L'oncogénétique : des réponses récentes grâce à la contribution des familles et des personnes atteintes et aux capacités de séquençage de l'ADN

2023 : près de 80 gènes de prédisposition aux cancers identifiés

- Modèles transmission monogénique (mendélien) dominant



- Contribution des familles aux études de liaison génétique



- Etudes cas-témoin à partir de gènes candidats



- 923 cas T sein ; 1 084 témoins
- 10 variants pathogènes **PALB2** cas, 0 témoins
- RR T sein PALB2** : 2,3 (IC: 1.4-3.9)

Rahman et al, 2007

Indications	Gènes
Cancers du sein et de l'ovaire	BRCA1, BRCA2, PALB2, CDH1, TP53, PTEN, RAD51C, RAD51D, MLH1, MSH2 (EPCAM), MSH6, PMS2
Syndrôme de Lynch	MLH1, MSH2 (EPCAM), MSH6, PMS2
Polyposes adénomateuses	APC, MUYH, POLE, POLD1
Cancers digestifs	MLH1, MSH2 (EPCAM), MSH6, PMS2, APC, MUYH, POLE, POLD, PTEN, STK11, BMPR1A, SMAD4, CDH1
Cancers gastriques diffus	CDH1
Tumeurs stromales digestives	KIT, PDGFRA
Polyposes juvéniles	BMPR1A, SMAD4
Peutz-Jeghers	STK11
Mélanome malin	CDKN2A, CDK4
Cancers du rein	VHL, MET, FH, FLCN
Neuroblastome	ALK, PHOX2B
Rétinoblastome	RB1
Médulloblastome	SUFU, PTCH1
Tumeurs rhabdoïdes	SMARCB1, SMARCA4
Syndrôme DICER1	DICER1
Li-Fraumeni	TP53
Néoplasies endocriniennes multiples et syndromes apparentés	MEN1, RET, CDKN1B, CDC73, GNA11
Phéochromocytome, paragangliomes héréditaires	MAX, TMEM127, SDHA, SDHAF1, SDHAF2, SDHB, SDHC, SDHD, EPAS1
Adénome hypophysaire	AIP
Sclérose Tubéreuse de Bourneville	TSC1, TSC2
Neurofibromatoses et schwannomatoses	NF1, NF2, LZTR1, SMARCB1, SPRED1, SMARCE1
Maladie de Cowden	PTEN
Maladie de Fanconi et syndromes apparentés – transmission récessive	FANCA, FANCB, FANCC, FANCD1 (BRCA2), FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, FANCI, FANCI (BRIP1), FANCL, FANCN (PALB2), FANCO (RAD51C), FANCP (SLX4), FANCO (ERCC4), FANCR (RAD51), FANCS (BRCA1), FANCT (UBE2T), FANCU (XRCC2), FANCV, FANCW (RFWD3), FAN1, BLM, NBN
Ataxie-Télangiectasie et apparentés	ATM, MRE11A, RAD50, NBN
Xeroderma Pigmentosum	XPA, XPC, ERCC2, ERCC3, ERCC4, ERCC5, DDB2

Plaidoyer pour l'accès aux tests en oncologie, février 2021
Ligue nationale contre le Cancer, Unicancer, AP-HP, CNPath, FHP, GFCO, GGC, SFMPP

Oncogénétique, SAISON 1 : une médecine de précision à visée de prévention

- **La médecine de précision repose sur l'identification de sous-groupes de patients**, souvent définis par des **caractéristiques génétiques communes**, sous-groupes stratifiés sur un pronostic, une réponse ou une toxicité à un traitement alors qu'au départ les patients paraissent présenter la même maladie.
- **La médecine de précision concerne aussi la médecine predictive préventive.** Il s'agit d'estimer pour une personne, le plus souvent indemne, le risque qu'elle développe une maladie donnée.
- La légitimité de la médecine prédictive repose sur le fait que **“savoir”** doit permettre de prendre **des mesures de prévention et de diminuer l'impact de la maladie annoncée.**
- **L'oncogénétique : paradigme de la médecine predictive** du fait de la fréquence des modes de transmission dominant et des capacités de prévention et de dépistage.

Oncogénétique, SAISON 1 : une médecine de précision à visée de prévention

- **La médecine de précision repose sur l'identification de sous-groupes de patients**, souvent définis par des **caractéristiques génétiques communes**, sous-groupes stratifiés sur un pronostic, une réponse ou une toxicité à un traitement alors qu'au départ les patients paraissent présenter la même maladie.
- **La médecine de précision concerne aussi la médecine predictive préventive.** Il s'agit d'estimer pour une personne, le plus souvent indemne, le risque qu'elle développe une maladie donnée.
- La légitimité de la médecine prédictive repose sur le fait que **“savoir”** doit permettre de prendre **des mesures de prévention et de diminuer l'impact de la maladie annoncée.**
- **L'oncogénétique : paradigme de la médecine predictive** du fait de la fréquence des modes de transmission dominant et des capacités de prévention et de dépistage.

Le Dispositif oncogénétique mis en place par l'INCa

Oncogénétique coordonnée et financées depuis 2003 par l'INCa avec le soutien du ministère de la Santé. Situation en 2019 (dernier rapport en 2022 sur l'activité 2020)

146 sites de consultation

- 101 villes
- 87 367 consultations (+ 9% vs. 2018)

25 laboratoires publics

- ~ 32 prédispositions explorées
- ~ 80 gènes (*BRCA1/2*, *MMR+++*)
- 34 4953 cas index (+ 14 % vs. 2018)
- 13 868 apparentés (+ 9% vs. 2018)

17 centres de suivi (recueil et suivi) des personnes à haut risque : essentiellement sein-ovaire et digestif

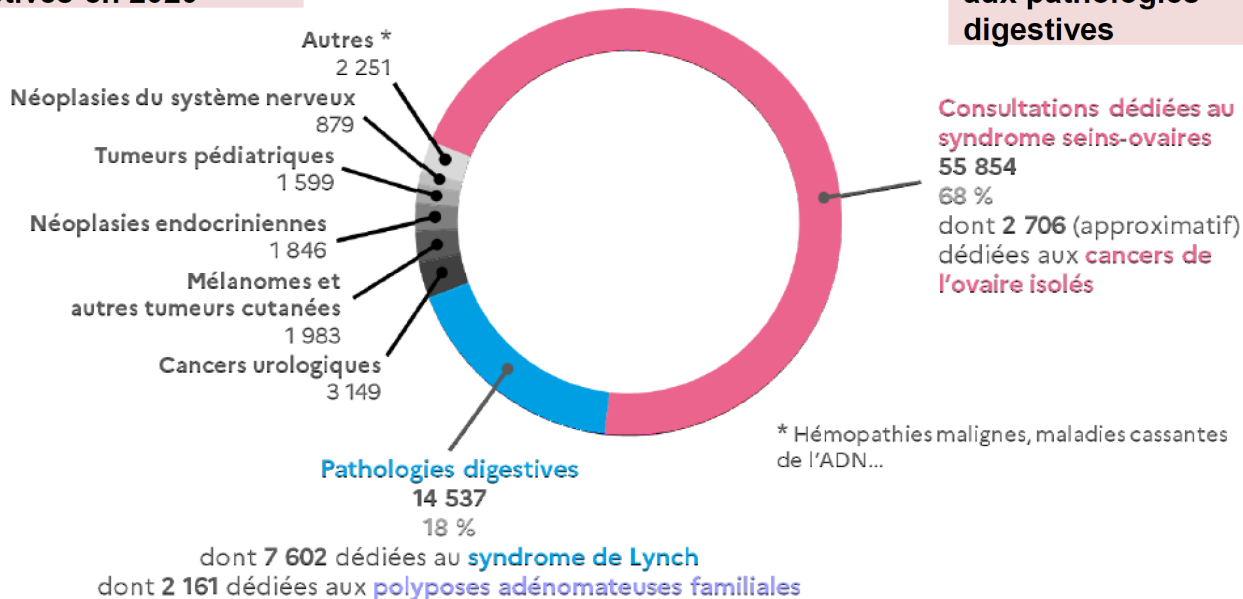


Le Dispositif oncogénétique mis en place par l'INCa

86% de l'ensemble des consultations pour le syndrome seins-ovaires et les pathologies digestives en 2020



2 consultations sur 3 dédiées au syndrome sein-ovaires
1 consultation sur 5 aux pathologies digestives



* Hémopathies malignes, maladies cassantes de l'ADN...

Annuaire régionale des consultations d'oncogénétique



► Annuaire des différents sites de consultations d'oncogénétique

▼ ANNUAIRE RÉGIONAL ▼

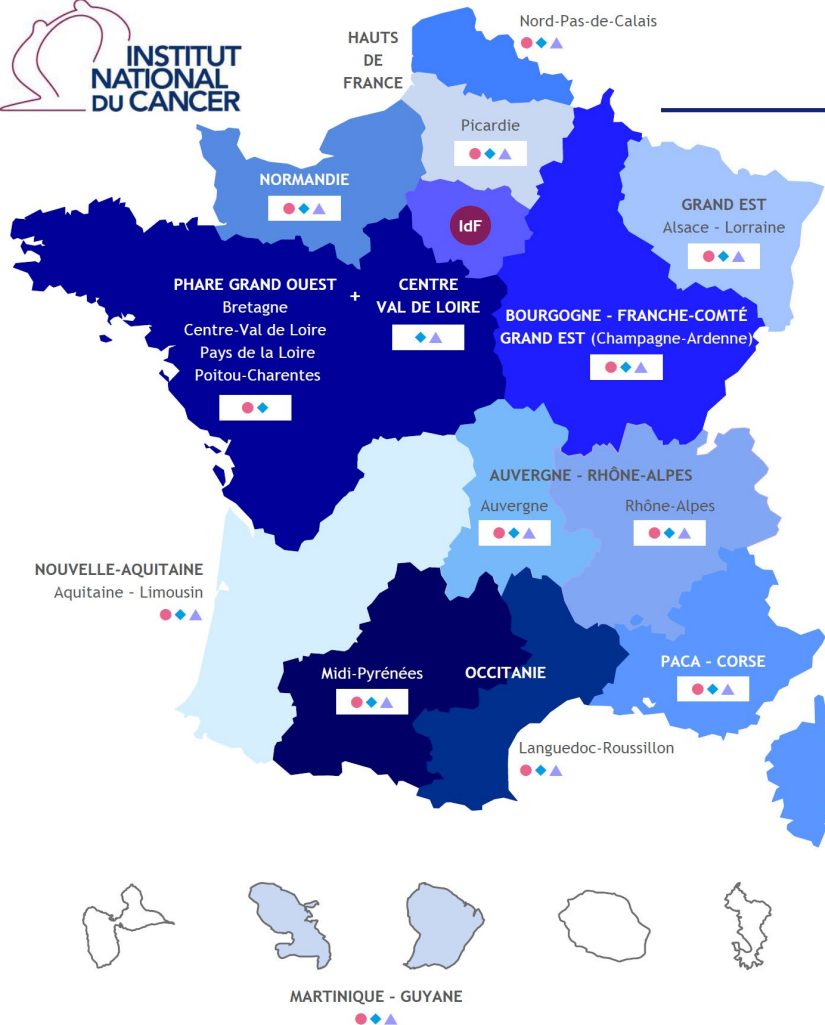
[AUVERGNE – RHÔNE-ALPES](#)
[BOURGOGNE – FRANCHE-COMTÉ](#)
[BRETAGNE](#)
[CENTRE – VAL DE LOIRE](#)
[GRAND EST](#)
[HAUTS-DE-FRANCE](#)

[ÎLE-DE-FRANCE CENTRE](#)
[ÎLE-DE-FRANCE NORD](#)
[ÎLE-DE-FRANCE SUD](#)
[ÎLE-DE-FRANCE EST](#)
[ÎLE-DE-FRANCE OUEST](#)
[NORMANDIE](#)

[NOUVELLE – AQUITAINE](#)
[OCCITANIE](#)
[PAYS DE LA LOIRE](#)
[PACA – CORSE](#)
[DOM - TOM](#)

<https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/L-organisation-de-l-offre-de-soins/Oncogenetique-et-plateformes-de-genetique-moleculaire/Le-dispositif-national-d-oncogenetique>

AUVERGNE – RHÔNE-ALPES		
ANNECY (consultation avancée du CHU de GRENOBLE)		CH
Centre hospitalier Annecy Genevois 1 avenue de l'Hôpital 74370 ÉPAGNY METZ-TESSY 04 50 63 63 63	Dr LEGRAND Clémentine Dr POP Oana 04 76 76 84 67	
ARNAS		PRIVÉ
Polyclinique du Beaujolais 120 ancienne route de Beaujeu 69400 ARNAS 0 826 10 81 81	Dr MARTIN-DENAUV Tanguy 04 78 76 62 39	
AURILLAC (consultation avancée du CLCC de CLERMONT-FERRAND)		CH
Centre hospitalier Henri Mondor 50 avenue de la République 15000 AURILLAC 04 71 46 56 56	Dr CAVAILLÉ Mathias Dr GAY-BELLILE Mathilde 04 71 46 47 79 04 73 27 80 50	
CHAMBÉRY (consultation associée au CHU de GRENOBLE)		CH
Centre hospitalier Métropole Savoie Place Lucien Biset 73000 CHAMBÉRY 04 79 96 50 50	Dr FERT-FERRER Sandra Dr BERTHELET Olivier 04 79 96 56 61	
CLERMONT-FERRAND		CLCC
Centre Jean Perrin 58 rue Montalembert 63011 CLERMONT-FERRAND 04 73 27 80 80	Pr BIGNON Yves-Jean Dr GAY-BELLILE Mathilde Dr PETIT Marie-Françoise 04 73 27 80 50	
CLERMONT-FERRAND (consultation associée au CLCC de CLERMONT-FERRAND)		CHU
Hôpital Estaing 1 place Lucie Aubrac 63100 CLERMONT-FERRAND 04 73 75 07 50	Pr CORNELIS François Dr SCANZI Julien 04 73 17 79 64	
GRENOBLE		CHU
CHU Grenoble Alpes Avenue des Maquis du Grésivaudan 38700 LA TRONCHE 04 76 76 75 75		
Département de génétique et procréation Hôpital Couple-Enfant	Dr LEGRAND Clémentine Dr DREYFUS Héliène 04 76 76 84 67	
Service d'endocrinologie Pavillon Les Écrins	Pr CHABRE Olivier Dr POP Oana Dr WION Nelly 04 76 76 51 65	



17 programmes de suivi régionaux ou interrégionaux
Projets pilotes en 2009, AAP en 2012 et 2013 : 4,34 M€

Proposer un suivi spécifique multidisciplinaire et facilité à toutes les personnes prédisposées héréditairement au cancer

- Remise d'un **Programme Personnalisé de Suivi** (PPS)
- RCP nationales et/ou régionales

Principales prédispositions concernées

- Syndrome seins-ovaires
- ◆ Syndrome de Lynch
- ▲ Polyposes adénomateuses familiales

En 2020, 95 structures impliquées dans la mise en œuvre des programmes (CHU, CLCC, CH, ESPIC, PRIVE ou RRC)

IdF

APHP ● 8 sites

APHP-CURIE-GR ◆▲ 7 sites

CURIE-GR ● 2 sites

Présentation de la consultation d'oncogénétique pour les patients - mais aussi utile pour les soignants !

SEPTEMBRE 2020

CANCER INFO

FICHES PATIENTS

LA CONSULTATION D'ONCOGÉNÉTIQUE

SOMMAIRE

- | | |
|---|--|
| 03 INTRODUCTION | 10 COMMENT RÉALISE-T-ON UN TEST GÉNÉTIQUE ? |
| 05 QU'EST-CE QU'UN CANCER ? | 11 QUELS SONT LES RÉSULTATS POSSIBLES ? |
| 07 QU'EST-CE QU'UN CANCER HÉRÉDITAIRE ? | 12 CAS INDEX : INFORMER LES PROCHES EN CAS DE RÉSULTAT POSITIF |
| 08 QUI EST CONCERNÉ PAR LA CONSULTATION D'ONCOGÉNÉTIQUE ? | 13 UN SUIVI PERSONNALISÉ |
| 09 EN QUOI CONSISTE LA CONSULTATION D'ONCOGÉNÉTIQUE ? | 14 MÉTHODES ET RÉFÉRENCES |

Oncogénétique, SAISON 1 : des indications de consultation et de test fondées sur les indicateurs cardinaux des prédispositions aux cancers

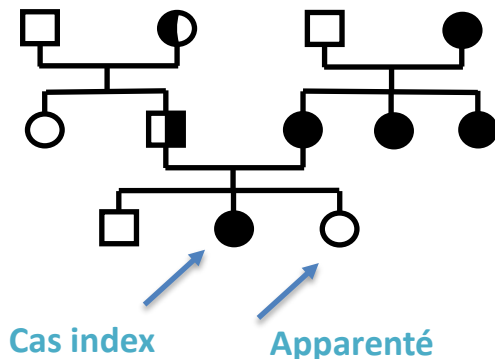
- **Précocité de l'âge au diagnostic par rapport à l'âge moyen**
- **Multiplicité des atteintes : organes paires et localisations tumorales multiples**
- **Histoire familiale positive : de la même localisation ou associations tumorales récurrentes**
- **Formes syndromiques : maladie associée, présence d'hamartomes**

- **Spécificité et sensibilité des indicateurs variables selon les prédispositions**
 - **D'autant plus spécifiques et sensibles que la prédisposition concerne un cancer rare et que le risque tumoral est élevé, résumés par un risque relatif élevé** : rétinoblastome, 1 enfant atteint sur 15 000, 90% de risque de rétinoblastome si prédisposition -> RR de 13 500

 - **D'autant moins spécifiques et sensibles que la prédisposition concerne un cancer fréquent et que le risque tumoral est faible (les deux sexes confondus)** : cancer du sein , 10% des femmes atteintes au cours de leur vie, 70% de risque T sein si *BRCA1/2* altérée, soit RR de 7 -> il existe des histoires familiales fortuites ; et il existe des histoires familiales négatives (car hommes porteurs)

Oncogénétique, SAISON 1 : Indications de consultation d'oncogénétique (et de tests) en vue du diagnostic de prédisposition aux cancers du sein et de l'ovaire pour un cas index

Test cas index (séquençage d'un panel de gènes) : être dans la meilleure situation pour repérer un facteur génétique de risque et proposer **un test de qualité** (ciblé sur le VP identifié) **chez un apparenté** indemne : le rassurer si non porteur



CALCUL DU SCORE D'EISINGER ET CONDUITE À TENIR

Mutation BRCA1/2 identifiée dans la famille	5
Cancer du sein chez une femme avant 30 ans	4
Cancer du sein chez une femme entre 30 et 39 ans	3
Cancer du sein chez une femme entre 40 et 49 ans	2
Cancer du sein chez une femme entre 50 et 70 ans	1
Cancer du sein chez un homme	4
Cancer de l'ovaire avant 70 ans	4

RÉSULTATS

3 ou + :
consultation d'oncogénétique

Inférieur à 3 :
dépistage organisé

Source : Cancer du sein - Quelles modalités de dépistage, pour quelles femmes ? (INCa, septembre 2015)

- Au moins 3 sujets atteints de cancer du sein et/ou de l'ovaire chez des apparentés du premier ou deuxième degré si transmission paternelle, dans la même branche parentale
- 2 cas de cancer du sein chez des apparentés du premier degré (ou du deuxième degré si la transmission est paternelle), si l'un d'eux est diagnostiqué avant 45 ans
- Cancer du sein et cancer de l'ovaire chez des apparentés du premier degré ou deuxième degré en passant par un homme
- Adénocarcinome de l'ovaire, de la trompe ou primitif péritonéal (hors tumeurs borderline et germinales) avant 70 ans, ou **séreux de haut grade quel que soit l'âge**
- Cancer du sein avant 41 ans
- Cancer du sein triple négatif avant 61 ans
- Cancer du sein chez l'homme quel que soit l'âge
- Cancer du sein bilatéral (première localisation avant 51 ans)
- Situations évocatrices de formes syndromiques : maladie de Cowden (*PTEN*), syndrome de Li-Fraumeni (*TP53*), association cancer gastrique diffus et carcinome lobulaire infiltrant du sein (*CDH1*).
- *Toute autre histoire familiale ou individuelle à caractère particulier : prendre un avis préalable auprès de l'équipe d'oncogénétique*

Oncogénétique, SAISON 2 : l'enjeu théranostique en cas d'inactivation tumorale bi-allélique de *BRCA1/2*

- Une avancée de rupture : la majoration des difficultés de la cellule à réparer les cassures double-brins de l'ADN en bloquant la voie du Base Excision Repair avec un inhibiteur de PARP
- Deux publications majeures, « back-to-back » d'Alan Ashworth



Specific killing of *BRCA2*-deficient tumours with inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase.

Bryant et al. *Nature*. 2005;434:913-7.
4286 citations in September 2020

Targeting the DNA repair defect in *BRCA* mutant cells as a therapeutic strategy.

Farmer et al. *Nature*. 2005;434:917-21
4323 citations in September 2020

- Identification d'un variant pathogène (VP, classe 5) ou vraisemblablement pathogène (classe 4) constitutionnel (sein, pancreas) ou tumoral (ovaire, prostate) selon les AMM actuelles alors prescription d'un PARPi

Oncogénétique, SAISON 2 : l'enjeu théranostique, inactivation *BRCA1/2* et cancers de l'ovaire

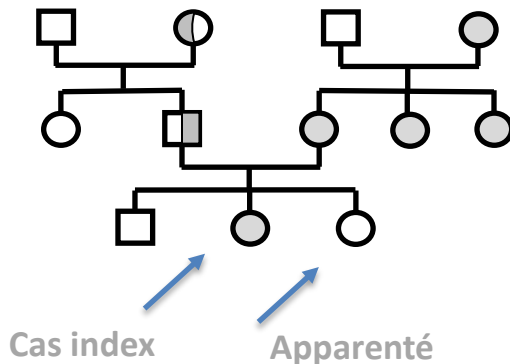
- Des études tumorales qui révèlent une probabilité élevée de prédisposition

316 carcinomes ovariens haut grade	Séquençage tumoral <i>BRCA1-BRCA2</i>	Nb alterations/ Nb tumeurs	Altérations somatiques (acquises)	Altérations constitutionnelles
	<i>BRCA1</i>	38/316 (12%)	11 (3%)	27 (9%)
	<i>BRCA2</i>	35/316 (11%)	10 (3%)	25 (8%)
TCGA, Nature 2011	<i>BRCA1/2</i>	73/316 (23%)	21 (6%)	52 (17%)

- **73 VP *BRCA1/2* identifiés sur les 316 tumeurs étudiées**
 - **21, soit 29% (21/73) strictement tumoraux** : ils sont somatiques, acquis
 - **52, soit 71% (52/73) constitutionnels**
- **Ne pas oublier que le génome tumoral est d'abord celui du patient. Il est plus adapté de dire "test tumoral" plutôt que "somatique"**
- **-> Avec 71% de VP constitutionnels lors d'un test tumoral, celui-ci devient aussi un test de prédisposition ! Importance de l'anticipation de la signification de l'identification d'un VP *BRCA1/2* tumoral (cf loi de bioéthique 2021)**

Oncogénétique, SAISON 2 : Indications de consultation d'oncogénétique (et de tests) en vue du diagnostic de prédisposition aux cancers du sein et de l'ovaire pour un cas index

Test cas index (séquençage d'un panel de gènes) : être dans la meilleure situation pour repérer un facteur génétique de risque et proposer **un test de qualité** (ciblé sur le VP identifié) **chez un apparenté** indemne : le rassurer si non porteur



CALCUL DU SCORE D'EISINGER ET CONDUITE À TENIR

Mutation BRCA1/2 identifiée dans la famille	5	RÉSULTATS
Cancer du sein chez une femme avant 30 ans	4	
Cancer du sein chez une femme entre 30 et 39 ans	3	3 ou + : consultation d'oncogénétique
Cancer du sein chez une femme entre 40 et 49 ans	2	
Cancer du sein chez une femme entre 50 et 70 ans	1	Inférieur à 3 : dépistage organisé
Cancer du sein chez un homme	4	
Cancer de l'ovaire avant 70 ans	4	

Source : Cancer du sein - Quelles modalités de dépistage, pour quelles femmes ? (INCa, septembre 2015)



- Au moins 3 sujets atteints de cancer du sein et/ou de l'ovaire chez des apparentés du premier ou deuxième degré si transmission paternelle, dans la même branche parentale
- 2 cas de cancer du sein chez des apparentées du premier degré (ou du deuxième degré si la transmission est paternelle), si l'un d'eux est diagnostiqué avant 45 ans
- Cancer du sein et cancer de l'ovaire chez des apparentées du premier degré ou deuxième degré en passant par un homme
- Adénocarcinome de l'ovaire, de la trompe ou primitif péritonéal (hors tumeurs borderline et germinales) avant 70 ans, ou **séveux de haut grade quel que soit l'âge**
- Cancer du sein avant 41 ans
- Cancer du sein triple négatif avant 51 ans
- Cancer du sein chez l'homme quel que soit l'âge
- Cancer du sein bilatéral (première localisation avant 51 ans)
- Situations évocatrices de formes syndromiques : maladie de Cowden (*PTEN*), syndrome de Li-Fraumeni (*TP53*), association

- **Identification tumorale d'un VP (ou classe 4)**
- **Indication théranostique cancer du sein avancé HER2-**
- **Indication théranostique cancer du sein, tous les TN**

Oncogénétique, SAISON 2 : l'enjeu théranostique. Quelle organisation des tests *BRCA1/2* à visée théranostique qu'ils soient tumoraux ou constitutionnels ? Plusieurs questions, plusieurs réponses avec des avantages et des inconvénients

Le choix organisationnel dépend des situations locales

- Disponibilité d'une équipe d'oncogénétique sur site ? Ou accès à une consultation d'oncogénétique
- Capacité pour l'équipe d'oncogénétique de rencontrer toutes les patientes ?
- Souhait et capacités des oncologues de prescrire une analyse tumorale, voire une analyse constitutionnelle ? **Et de les adresser à un laboratoire en préservant l'équilibre financier de la structure !**

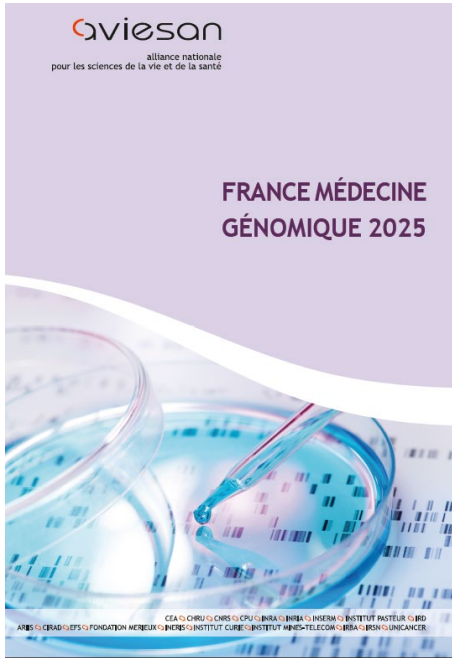
Mais des invariants à respecter !

- Des tests de qualité : interprétation des variants (classification en 5 classes et base de données, problématique des VSI), liens formalisés avec une consultation d'oncogénétique et un laboratoire référent
- Equité d'accès aux tests sur l'ensemble du territoire : en attente décisions HAS et UNCAM sur la sortie des tests *BRCA* et panel HBOC du RIHN

Chez des personnes informées, accompagnées et protégées



- Rôle des conseillers en génétique rattachés aux consultations de génétique +++, documents d'information sur différents supports (papier, video,)

Oncogénétique, SAISON 3 : les études génomiques tous azimuts, des données incidentes, nouvelle entrée dans la prédisposition aux cancers



- « Introduire la génomique dans le parcours de soin des patients atteints d'une maladie rare ou d'un cancer grave »
- Etude génome entier (et exome) constitutionnel (et tumoral si cancer)
- Identification inéluctable de VP dans des gènes « actionnables » sans lien avec la maladie étudiée
- *BRCA1/2*, estimation de la fréquence des VP dans population occidentale : 1/250
- Loi de bioéthique de 2021 : modification du code civil et du code de santé publique pour le retour possible vers la personne testée si consentement de principe anticipé à une information en cas de VP actionnable identifié
- **Orientation vers une consultation d'oncogénétique pour l'information complète du résultat, validation sur un prélèvement indépendant et établissement d'un Programme Personnalisé de Suivi, PPS**

Conclusion

- L'oncogénétique, une discipline relativement récente mais une préoccupation ancienne
- L'oncogénétique, une discipline mixte – clinique et laboratoire – en réseau : Groupe Génétique et Cancer  , base de variants  French OncoGenetics Database
- L'oncogénétique : enfin réunion de la génétique constitutionnelle et de la génétique somatique !
- L'oncogénétique, une discipline qui a besoin d'un exercice multidisciplinaire : radiologie, chirurgie, pathologie, psychologie et oncologie médicale
- Numérisation et réseaux facilitent l'exercice multidisciplinaire (partage expertise, RCP)
- L'oncogénétique, une discipline qui illustre le fil conducteur du CNRC 2023 “Faire tomber les murs : la cancérologie à l'ère du décroisement”