



Observatoire cancer Institut Curie Viavoice 2018



Connaissances et enjeux autour des cancers héréditaires

Depuis 2012, l'Observatoire Cancer Institut Curie – Viavoice vise à analyser l'opinion des Français sur le cancer et mettre ainsi en lumière des enjeux médicaux, économiques et sociétaux en prise directe avec les grandes priorités définies par le 3^e Plan Cancer.

Les cancers peuvent-ils être héréditaires ? Quel est le niveau de connaissance des Français à ce sujet ? Comment sont perçus les tests génétiques de prédisposition ? Quels sont les enjeux liés à un élargissement des tests ? C'est ce qu'a souhaité étudier l'Institut Curie, acteur de référence dans la lutte contre les cancers et pionnier de l'oncogénétique¹ en France, dans la 6^e édition de son Observatoire Cancer Institut Curie – Viavoice.

Si la notion de prédisposition héréditaire aux cancers est connue par la population française, le niveau de connaissance réel reste faible et les Français admettent un manque d'information sur le sujet. Même si l'existence de tests prédictifs est clairement perçue comme une avancée, leur

potentielle généralisation soulève en revanche de nombreuses questions sur le plan économique et sociétal. Dans ce contexte, l'information du grand public sur ces cancers héréditaires est absolument primordiale.



« Les tendances qui émergent de notre Observatoire sont pour nous une source de réflexion importante pour poursuivre nos efforts sur la diffusion de l'information autour des risques héréditaires de cancer. Cela constitue un levier d'amélioration de l'organisation du système de soins », souligne le **Pr Thierry Philip**, Président du directoire de l'Institut Curie

➤ Méthodologie de l'étude

L'édition 2018 a été réalisée en ligne par l'institut Viavoice, du 23 avril au 9 mai 2018 auprès d'un échantillon national représentatif de 1004 personnes âgées de 18 ans et plus. La représentativité est assurée par la méthode des quotas.

¹ L'oncogénétique est la discipline médicale qui a pour objectifs de comprendre l'origine des prédispositions génétiques aux cancers et de prendre en charge les personnes à risque.





Cancers et cancers héréditaires : les chiffres clés¹



400 000
NOUVEAUX CAS
DE CANCER estimés
en 2017 en France
214 000 hommes et
186 000 femmes



ENVIRON
5%
DES CANCERS
sont liés à une
predisposition
héréditaire



PLUS DE
38 000
TESTS
effectués en 2016 en France
Soit une augmentation de 55 %
environ par rapport à 2013



PRÈS DE
72 000
CONSULTATIONS
EN ONCOGÉNÉTIQUE
réalisées en France en 2016
Soit une augmentation
de 48 % par rapport à 2013



147
SITES DE CONSULTATIONS
D'ONCOGÉNÉTIQUE
ET 25 LABORATOIRES
réalisant les tests
en France en 2016

Pionnier dans ce domaine,
l'Institut Curie est un acteur majeur
de l'oncogénétique en France avec
3 400 consultations et plus de
3 000 tests réalisés annuellement.

➤ À propos Institut Curie

L'Institut Curie, acteur de référence de la lutte contre le cancer, associe un centre de recherche de renommée internationale et un ensemble hospitalier de pointe qui prend en charge tous les cancers y compris les plus rares. Fondé en 1909 par Marie Curie, l'Institut Curie rassemble sur 3 sites (Paris, Saint-Cloud et Orsay) 3 400 chercheurs, médecins et soignants autour de ses 3 missions : soins, recherche et enseignement. Fondation privée reconnue d'utilité publique habilitée à recevoir des dons et des legs, l'Institut Curie peut, grâce au soutien de ses donateurs, accélérer les découvertes et ainsi améliorer les traitements et la qualité de vie des malades.

Pour en savoir plus : curie.fr

➤ À propos Viavoice

Viavoice est un institut d'études et de sondages indépendant qui réalise des analyses sociologiques à visées opérationnelles. Il aide les entreprises privées et publiques à mieux comprendre leurs différents publics : identifier leurs visions du monde, leurs attentes et leurs besoins. Très impliqué sur les problématiques d'intérêt général, Viavoice analyse notamment depuis 2011 avec l'Institut Curie les perceptions des Français sur les cancers.

Pour plus d'information : institut-viavoice.com

¹ Oncogénétique en 2016 / consultations, laboratoires et suivi, INCA, décembre 2017

Contact presse Agence Hopscotch

Hélène Bléher
01 41 34 18 65
hbleher@hopscotch.fr

Manon Le Bail
01 58 65 10 02
mlebaill@hopscotch.fr

Caroline COLL
01 58 65 10 83
ccoll@hopscotch.fr

Contact presse Institut Curie

Catherine Goupillon
01 56 24 55 23
service.presse@curie.fr



Prédispositions héréditaires : l'information au cœur des enjeux



75%

des Français ont
entendu parler de
**PRÉDISPOSITIONS
HÉRÉDITAIRES
AUX CANCERS**



9 FRANÇAIS SUR 10

suresiment
la proportion de
**CANCERS LIÉS
À UN FACTEUR
HÉRÉDITAIRE**



**LE CANCER DU SEIN
ÉVOQUÉ PAR**

63%

des personnes
interrogées

Un taux de cancers héréditaires largement surestimé

L'édition 2018 de l'Observatoire Cancer Institut Curie-Viavoice révèle que l'existence de prédispositions héréditaires aux cancers est présente à l'esprit des Français mais qu'en revanche leur niveau de connaissance à ce sujet reste faible.

En effet, **3 Français sur 4 déclarent avoir déjà entendu parler de la notion de prédisposition génétique** transmissible à la descendance. Ce niveau élevé est assez homogène au sein de la population, avec une connaissance légèrement plus marquée chez les femmes (81 %) et les 65 ans et plus (79 %).

Cependant, en approfondissant le sujet, le niveau de connaissance de la population apparaît relativement faible.

91 % des Français surévaluent la proportion de cancers liés aux prédispositions héréditaires. La moitié d'entre eux considèrent même que ce type de cancers représente entre 26 et 50 % de la globalité des cancers. En réalité, seulement **5 % des cancers sont liés à des prédispositions génétiques**.

Dans l'esprit des Français, trois types de cancers se distinguent particulièrement pour leur caractère héréditaire : le cancer du sein émerge à 63 %, les cancers digestifs à 38 % (dont cancers du colon à 24 %), suivi des cancers des organes de la reproduction (ovaire, utérus, testicules, prostate...) à 30 % (15-15 cancers masculins / féminins).

« La population française a très probablement été marquée par le témoignage d'Angelina Jolie. Très médiatisé, son cas a permis de faire connaître ces formes héréditaires de cancers dans le grand public. Le développement des tests génétiques par internet et les discussions qui en découlent ont certainement joué un rôle également, souligne le **Pr Dominique Stoppa-Lyonnet**, chef du service de génétique de l'Institut Curie et professeur à l'Université Paris-Descartes. *En revanche la surestimation du nombre de cancers héréditaires est énorme et pose questions : les Français préfèrent-ils penser que le cancer est une fatalité génétique plutôt qu'une maladie multifactorielle liée aussi à nos comportements individuels et à notre environnement ?* »



77%

des Français estiment
ne pas être suffisamment
**INFORMÉS SUR LES
CANCERS HÉRÉDITAIRES**



71%

disent avoir besoin
d'informations sur
**LE SUIVI DES
PERSONNES À RISQUE**



46%

expriment un besoin
d'informations sur
**LES MODALITÉS
DE RÉALISATION
DES TESTS**

Des Français en manque d'informations

Alors que 50% des Français déclarent se sentir concernés par les prédispositions héréditaires face aux cancers, l'étude nous apprend que les Français expriment cependant un véritable besoin d'information.

En effet, **plus de 7 personnes sur 10 estiment ne pas être suffisamment informées**, tant sur les cancers concernés par les prédispositions héréditaires, que sur leur impact sur les familles et les personnes à risque.

Lorsqu'on leur demande sur quels aspects il est important d'obtenir davantage d'informations, **le suivi des personnes prédisposées** apparaît comme la priorité (71%), loin devant la compréhension même des risques (46%) et les modalités de réalisation des tests (46%).

De manière générale, **les Français sont dans l'attente d'informations pédagogiques et pratiques. Comment se déroule un test ? Qu'est-ce qu'un risque héréditaire de cancer ? Et surtout, comment se déroule le suivi des personnes prédisposées ?**

« *Ce sont des notions complexes qui demandent du temps d'explication, et c'est ce que nous faisons dans les consultations d'oncogénétique. Il est important pour les personnes prédisposées de comprendre la notion de risque individuel, car elle conditionne l'adhésion à la surveillance voire, dans certains cas, des choix de chirurgies préventives,* précise le **Pr Dominique Stoppa-Lyonnet.** »

« *La pédagogie est très importante et c'est une des missions de l'association Geneticancer,* souligne **Laetitia Mendes**, présidente. *Toutes les personnes que nous rencontrons sont demandeuses d'informations. Sous contrôle des spécialistes nous proposons des contenus les plus précis possibles sur notre site, dans une collection de brochures et dans les nombreuses réunions que nous organisons sur l'ensemble du territoire.* »

« *Dans cette épreuve, grâce à l'association, j'ai eu la chance de recevoir un formidable soutien de la part de femmes prédisposées comme moi, ayant dû faire des choix difficiles elles-aussi, qui m'ont aidé à prendre ma décision quant à la chirurgie préventive.* » explique **Caroline**, 44 ans.



Cancers et hérédité : informer et accompagner les familles à toutes les étapes

Comprendre les **prédispositions génétiques**

On estime à **environ 5 % les cancers liés à une prédisposition génétique¹**, ce qui pourrait représenter **20 000 des nouveaux cas de cancers en France chaque année.**

C'est la mutation (ou altération) d'un gène qui prédispose un individu à un **risque de cancer supérieur à celui de la population générale**. Cette mutation peut se transmettre à la descendance, de génération en génération : un homme ou une femme, porteur d'une altération génétique, a un risque sur deux de la transmettre à chacun de ses enfants.

A ce jour, plus de 80 gènes de prédisposition génétique aux cancers ont été identifiés².

Ces altérations peuvent être recherchées chez des personnes dont les antécédents médicaux, personnels et/ou familiaux, sont évocateurs d'une forme héréditaire de cancer. Pour cela, un médecin oriente la personne vers une **consultation d'oncogénétique**.

Les deux prédispositions génétiques les plus fréquentes sont le syndrome « sein-ovaire » et le syndrome de Lynch.



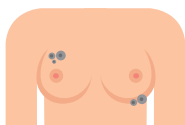
ZOOM SUR...

Les cancers du sein et/ou de l'ovaire dits héréditaires sont majoritairement liés à des altérations génétiques touchant trois gènes : *BRCA1*, *BRCA2* et plus rarement *PALB2*. Alors qu'historiquement seuls les gènes *BRCA* étaient étudiés en routine diagnostique, l'évolution technologique avec le NGS³ en particulier permet aujourd'hui d'étudier simultanément un plus grand nombre de gènes. Le Groupe Génétique et Cancer-UNICANCER a récemment établi la liste d'un panel de 13 gènes de prédisposition au cancer du sein et/ou de l'ovaire reconnus d'utilité clinique⁴. Ces altérations sont responsables d'environ **2 à 5 % des cancers du sein** et de **15 à 20 % des cancers de l'ovaire**.

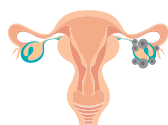
La **présence d'une altération de l'un de ces gènes** chez une femme accroît, en fonction du gène impliqué, le **risque de développer** :



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 altéré et l'histoire familiale associée.

Dans le cas particulier des altérations les plus fréquentes qui concernent les gènes *BRCA1* et *BRCA2*, le **risque de cancer du sein** est supérieur à celui de la population générale (qui est de 12%). Avec *BRCA1* le risque avant 50 ans est de l'ordre de 45%, et avant 80 ans d'environ 70%. Avec *BRCA2*, le risque est avant 50 ans d'environ 35% et avant 80 ans de l'ordre de 70%⁵.

Le **risque de cancer des ovaires** est lui aussi supérieur à celui de la population générale (qui est de 1%). Avec *BRCA1*, il est de l'ordre de 10% avant 50 ans et de 45 % avant 70 ans. Avec *BRCA2*, il est très faible avant 50 ans et de l'ordre de 15 % avant 70 ans.

A noter que les altérations du gène *BRCA2* peuvent également être responsables d'une faible augmentation du risque de **cancers de la prostate et du pancréas**.

¹ Dossier Oncogénétique en 2016 / consultations, laboratoires et suivi, INCA, décembre 2017

² Liste des gènes identifiés INCA 2018

³ NGS, Next Generation Sequencing : technique de séquençage très haut débit

⁴ Communiqué de presse Unicancer - Novembre 2017

⁵ Article "Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for *BRCA1* and *BRCA2* Mutation Carriers" Kuchenbaecker, JAMA 2017.



ZOOM SUR...

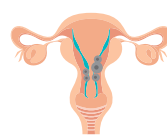
Le **syndrome de Lynch**, forme héréditaire de **cancers colorectaux sans polypes**, est responsable d'environ **2 à 3 % de l'ensemble des cancers colorectaux**. Quatre gènes sont essentiellement touchés : *MLH1* et *MSH2*, responsables d'au moins deux tiers des cas, *MSH6* et *PMS2*, plus rarement impliqués.

À l'origine d'un risque accru de cancer colorectal⁶, avec un risque cumulé de 12 à 48 % avant l'âge de 70 ans

en fonction du gène impliqué, les altérations de ces gènes peuvent également jouer un rôle dans la genèse d'autres localisations cancéreuses.



COLON-RECTUM,
Risque cumulé de 12 à 48 % avant l'âge de 70 ans en fonction du gène impliqué.



ENDOMÈTRE
Risque cumulé de 16 à 54 % avant 70 ans en fonction du gène impliqué et **OVAIRES**

Et aussi : voies biliaires, voies excrétrices urinaires, estomac, intestin grêle, pancréas, tumeurs sébacées, tumeurs cérébrales.

L'importance d'une prise en charge personnalisée, pluridisciplinaire et encadrée

En France, le dispositif national d'oncogénétique s'organise autour de **147 sites de consultation**, se répartissant dans 104 villes, sur l'ensemble du territoire. Il se compose par ailleurs de **25 laboratoires en charge de la réalisation des tests génétiques** prescrits lors des consultations. Cette structuration, adossant des laboratoires aux consultations d'oncogénétique, a pour objectif d'identifier les personnes prédisposées héréditairement aux cancers, 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 multidisciplinaires qui leur proposent un suivi spécifique**, basé sur la surveillance et/ou la chirurgie préventive, adapté aux différents risques tumoraux associés à l'altération génétique identifiée.

➤ De la consultation au test

Sur la base d'un questionnaire, la première consultation, permet de **reconstituer l'histoire familiale de cancers de la personne** (âges, localisations, branches familiales et liens de parenté). **Lorsque l'histoire est évocatrice d'un risque héréditaire, le test génétique est proposé.**

Le test est réalisé à partir d'une **prise de sang** qui est adressée à un laboratoire de génétique. Cette première analyse est destinée à identifier un éventuel facteur génétique de risque constitué par une altération dans l'un des gènes étudiés. Elle est le plus souvent réalisée sur une personne qui a été atteinte et nécessite un travail d'environ 4 mois⁷.

Si le test est positif (identification d'une altération), le sur-risque de cancer est donc avéré. L'altération mise en évidence peut alors être recherchée chez les autres membres de la famille. Cette recherche est plus rapide (4 semaines).

En revanche, **si aucune altération n'a pu être détectée à l'issue de cette première étude familiale**, le résultat du test est dit « indéterminé » ou « non-informatif ». Tous les facteurs génétiques de risque n'ayant pas été identifiés à ce jour, on ne peut pas dans ce cas en déduire l'absence d'un risque héréditaire. Le risque résiduel est alors évalué à partir de l'analyse de l'histoire familiale.

⁶ Article "Cancer risks associated with germline mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 genes in Lynch syndrome" Bonadona, JAMA 2011

⁷ Délai qui grâce au NGS et à l'automatisation tend à diminuer.



Un suivi adapté et personnalisé

Les personnes à haut risque de cancers doivent pouvoir bénéficier, tout au long de leur vie, d'un suivi personnalisé, basé sur la surveillance et/ou la chirurgie préventive.

Pour les prédispositions aux **cancers du sein**⁸ :

- Soit une **surveillance rapprochée** avec examen clinique 2 fois par an (palpation) dès l'âge de 20 ans et des examens d'imagerie chaque année (IRM, mammographie, échographie) dès 30 ans afin de dépister au plus tôt un éventuel cancer ;
- Soit une **chirurgie préventive** par ablation (mastectomie prophylactique) avec possible reconstruction des seins pour diminuer de façon majeure le risque de survenue d'un cancer du sein.

« Les modalités de prise en charge qui sont proposées dans un contexte de prédisposition dépendent aussi de l'histoire personnelle et familiale, et chaque femme pourra faire son choix entre surveillance ou prévention chirurgicale », indique le **Pr Dominique Stoppa-Lyonnet**.

En cas de prédisposition génétique au **cancer de l'ovaire**, une surveillance clinique est recommandée jusqu'à l'âge de 40 ans, puis une chirurgie préventive est recommandée à partir de cet âge.

« Le dépistage du cancer de l'ovaire n'étant pas satisfaisant, à partir d'un certain âge (plus ou moins 40 ans selon le gène impliqué), pour plus de sécurité, il est recommandé de réaliser l'ablation préventive des trompes et des ovaires (annexectomie prophylactique) », précise le **Pr Stoppa-Lyonnet**.

En cas de **syndrome de lynch**, pour les risques de cancers colorectaux, il est recommandé de faire une chromocoloscopie dès l'âge de 20-25 ans avec une fréquence variable selon les cas (6 mois à 2 ans). Pour le risque endométrial et ovarien, une hystérectomie de prévention associée à une annexectomie après accomplissement du projet parental doit par ailleurs être discutée. Pour les autres localisations (estomac, voies biliaires ...) des protocoles de suivi particulier sont également proposés, prenant en compte l'histoire familiale.

Dans le contexte d'une démarche en oncogénétique, une consultation avec un psycho-oncologue est proposée et peut avoir lieu à tout moment du parcours. Elle peut servir à évoquer les motivations et les attentes, à anticiper les différentes options médico-chirurgicales et leurs conséquences, à évoquer l'implication des proches...

Juste après la consultation de génétique d'annonce des résultats le niveau d'anxiété est très élevé chez un grand nombre de personnes. Certaines situations sont plus anxiogènes que d'autres : être la première personne de la famille testée, avoir des enfants jeunes, avoir perdu un ou plusieurs membres de la famille d'un cancer.

« Les consultations sont chargées en émotion. Il faut désamorcer les angoisses, tenter d'adoucir les sentiments de culpabilité ou de peur et demander au patient d'informer les membres de sa famille en cas de prédisposition », précise **Antoine de Pauw**, conseiller en génétique à l'Institut Curie.

INFORMATION DE LA FAMILLE : OBLIGATION LÉGALE

Un décret a été publié en juin 2013 précisant les procédures spécifiques permettant la transmission de l'information génétique aux membres de la famille. L'identification d'une maladie grave héréditaire à la suite d'un test génétique implique que les personnes prédisposées (les cas index en premier lieu puis leurs apparentés) sont désormais légalement tenues d'informer leurs proches sur les risques génétiques pouvant affecter leur santé, dès lors que des mesures de soin, de prévention ou de conseil génétique sont possibles. Le patient peut soit informer directement les membres de sa famille, soit demander au professionnel de santé de le faire si la voie directe est impossible.

⁸ Recommandations et référentiels INCa 2017



Quelle perception des tests de predispositions héréditaires aux cancers ?



TESTS GÉNÉTIQUES :
un progrès collectif
et individuel
pour plus de

8 FRANÇAIS SUR 10



38%

d'entre eux estiment
qu'ils permettent
**UNE SURVEILLANCE
ET UN DÉPISTAGE
PRÉCOCE**



8 PERSONNES SUR 10

n'ayant jamais été
confrontées aux tests
seraient prêtes à
**FAIRE UN TEST
GÉNÉTIQUE**

Des tests bien perçus par les Français : **un progrès collectif et individuel**

Plus de 8 Français sur 10 perçoivent les tests génétiques comme une véritable avancée sur le plan collectif et individuel. Plus précisément, 87 % d'entre eux indiquent qu'il s'agit d'un progrès pour la santé publique et 84% les perçoivent comme un progrès individuel.

Les **bénéfices** évoqués sont clairs : pour **38%** d'entre eux, les tests permettent notamment **d'instaurer un principe de surveillance** (anticiper, prévenir, adapter son mode de vie en fonction des risques évalués) et pour **38%** également de **favoriser un dépistage** précoce permettant de mieux soigner la maladie.

Cette perception se confirme lorsqu'on leur pose la question de la généralisation des tests génétiques puisque selon 56 % des personnes interrogées, dont 61% de femmes, cela permettrait de mieux prévenir les cancers héréditaires.

Les Français prêts à se confronter aux tests... **avec des craintes et des attentes fortes**

81 % des personnes n'ayant jamais été confrontées à la proposition ou à la réalisation d'un test accepteraient de le faire s'il leur était proposé.

Plusieurs motifs inciteraient notamment les Français à réaliser un test de prédispositions aux cancers héréditaires. Pour 50% des Français interrogés c'est la connaissance de leur risque individuel qui arrive en tête, suivie à 39 % de la possibilité de bénéficier d'un suivi personnalisé, et à 38 % de pouvoir informer ses proches de l'existence d'un risque familial.



CONNAÎTRE
SON RISQUE INDIVIDUEL
MOTIVERAIT
50%
des Français à réaliser
un test génétique



54%
des Français craignent
**UNE UTILISATION
DE LEURS DONNÉES
GÉNÉTIQUES
À D'AUTRES FINS**

«Ma mère a eu un cancer des ovaires à 54 ans et en est décédée à 59 ans. C'était en 2006 et à l'époque son oncologue n'avait pas évoqué une possible prédisposition héréditaire. C'est plus tard, en 2016, que le gynécologue de ma sœur a parlé de risque héréditaire et nous a conseillé de faire une recherche génétique. Nous avons fait le test ma sœur et moi, et une altération a été trouvée sur le gène BRCA 2, ce qui induit un risque élevé de cancer de l'ovaire et de cancer du sein. Depuis nous avons bénéficié d'une surveillance personnalisée et avons fini toutes les deux par faire le choix de la chirurgie préventive (seins et ovaires).»

Caroline, 44 ans.

En ce qui concerne **les freins à la réalisation d'un test**, bien que les Français soient majoritairement prêts à s'y confronter, 54 % d'entre eux évoquent la crainte de voir leurs données génétiques utilisées à d'autres fins : par des compagnies d'assurance, dans le cadre de leur travail, à des fins commerciales. 44% des Français mentionnent l'angoisse liée à la connaissance d'un risque personnel. Enfin, pour 25% c'est la culpabilité liée à la possible transmission d'un risque qui est citée.

Par ailleurs, les Français **jugent pertinent le fait d'être accompagné par des professionnels de santé afin d'aborder le risque familial de cancer avec leurs proches**. Pour 63 % d'entre eux, le médecin traitant reste le principal soutien évoqué, loin devant un conseiller en génétique (32 %) ou un psychologue (25 %).

➤ S'appuyer sur la médecine de ville

La médecine de ville pourrait jouer un rôle central dans la mesure où la compréhension des prédispositions aux cancers ne relève pas uniquement de l'expertise. Il s'agit notamment de sensibiliser les médecins de ville aux prédispositions héréditaires pour les aider à expliquer ces notions complexes, facteurs d'anxiété et de confusions, à leurs patients. Il est important aussi de les inciter à adresser leurs patients dans les structures spécialisées quand cela est nécessaire.

Les professionnels de santé interrogés (médecins généralistes et gynécologues) se révèlent en demande d'information et de formation, comme l'indiquent les entretiens individuels réalisés dans le cadre de l'Observatoire Cancer Institut Curie-Viavoie 2018.

Les praticiens interviewés définissent en effet leur rôle autour de trois actions de première ligne pour assurer un suivi cohérent du parcours de soins : sensibiliser, rassurer et orienter. « Nous ne sommes pas oncologues, mais nous sommes les premiers médecins à qui on en parle. Notre rôle est de rassurer et, en fonction de l'histoire, d'orienter vers un spécialiste », déclare à ce sujet un médecin généraliste interrogé.

Mais la tenue de ce rôle implique pour certains praticiens une remise à jour de leurs connaissances, afin d'adopter la bonne posture et de proposer le suivi le plus pertinent aux patients. « Les médecins de ville doivent pouvoir suivre des formations sur cette thématique, assister à des journées pédagogiques sur l'oncologie, ou encore avoir accès à des Mooc, des formations à distance accessibles au plus grand nombre », réagit un autre médecin généraliste consulté.



Enjeux médicaux, économiques, éthiques...

Quel avenir pour les tests génétiques ?

Entre les tests prédictifs vendus sur internet sans ordonnance depuis les Etats-Unis et la politique de santé française, organisée mais restrictive en termes d'indications, quel est l'avenir des tests génétiques en France ?

Y a-t-il une utilité clinique à proposer des tests à toute la population ?

A-t-on la capacité d'élargir les indications de tests génétiques ? En terme de séquençage (laboratoires) ? En garantissant un accompagnement de qualité (consultations, suivi...) ? Sur le plan financier ?

Une activité en nette augmentation

Les consultations et les tests sont en forte augmentation en France depuis 2013 : le nombre de consultations réalisées est passé de 48 400 en 2013 à 72 000 en 2016 (+ 48%) tandis que le nombre de tests sur la même période passait de 25 000 à plus de 38 000 (+55%)¹.

Le **volet thérapeutique des tests** pourrait encore amplifier ce phénomène. Il s'agit en particulier d'une nouvelle classe de médicaments, les inhibiteurs de PARP, qui a une activité anti-tumorale dans les cancers liés aux altérations des gènes *BRCA*. Ces médicaments sont déjà prescrits dans certains cas de cancers de l'ovaire. Si leur intérêt se confirme dans d'autres localisations (sein, prostate, pancréas), les demandes de tests vont automatiquement augmenter.

Par ailleurs, toujours dans le cadre d'une décision thérapeutique induite par le statut génétique, citons les femmes atteintes de cancer du sein voulant s'orienter vers un traitement non conservateur (mastectomie) sous réserve d'une prédisposition avérée.

Garantir l'accès sur l'ensemble du territoire

Un des enjeux est de renforcer le dispositif dans certaines régions pour donner l'accès à toutes les personnes concernées, tout en répondant à l'augmentation des demandes sur l'ensemble du territoire.

« Nous devons garantir une oncogénétique de qualité sur tout le territoire et à toutes les étapes (consultation, test et prise en charge) par des équipes pluridisciplinaires formées », souligne le **Pr Dominique Stoppa-Lyonnet**.

Le développement de nouveaux modes de communication pourrait être une solution : consultations à distance grâce à la télémédecine, création de réseaux de consultations partenaires en lien avec les laboratoires et les consultations de référence labélisées par l'INCa...

*« En Ile-de-France, nous souhaitons développer un réseau autour de l'expertise de l'Institut Curie sur le syndrome sein-ovaire qui puisse offrir un parcours homogène à toutes les femmes, précise le **Pr Pierre Fumoleau**, directeur général de l'Ensemble hospitalier de l'Institut Curie. Nous disposons de tous les atouts et sommes à la pointe de l'innovation dans le domaine, tout en étant volontaires pour partager nos savoir-faire ».*

Test en ligne : attention danger

Le commerce des tests prédictifs en ligne est très juteux. Des millions de personnes ont déjà fait la démarche de commander un test pour moins de 200 euros. Mais ces tests ne sont pas fiables et trop simplistes pour apporter une information exploitable. A titre d'exemple dans le test 23andME seules 3 mutations pathogènes sont recherchées sur les gènes *BRCA* alors que plus de 1 000 altérations de ces gènes ont été identifiées. Une réponse négative de ce test ne veut donc rien dire et peut même faussement rassurer.

En France, dans le cadre du dispositif national d'oncogénétique, le résultat du test est donné lors d'une consultation avec un médecin qui remet aux personnes prédisposées un programme personnalisé de suivi.

¹ Rapport INCa « Oncogénétique en 2016 », décembre 2017



Elargir les indications de tests ?

Aujourd'hui, aux critères familiaux pas assez sensibles (nombre de cas de cancers et âges) se sont ajoutés des critères individuels.

Pour les indications d'étude des gènes *BRCA*, cela concerne les femmes ayant un cancer du sein avant 36 ans ou un cancer du sein triple négatif² avant 51 ans, les femmes ayant un cancer de l'ovaire de haut grade quel que soit l'âge et les hommes ayant un cancer du sein.

« Certains collègues à l'international souhaitent un élargissement des tests à toutes les femmes de plus de 30 ans. De mon point de vue, il est souhaitable aujourd'hui d'élargir raisonnablement les indications : à toutes les femmes atteintes de cancers du sein triple négatifs, à toutes celles ayant un cancer du sein avant 40 ans, voire à certains cancers du sein très évolutifs », indique le **Pr Dominique Stoppa-Lyonnet**.

Cet élargissement des indications de tests *BRCA* pourrait faire passer le nombre de test annuel en France de 18 000 à 27 000, soit une augmentation de 50%.

Dans le syndrome de Lynch, la recherche de la « signature tumorale » est aujourd'hui recommandée chez tous les patients atteints d'un cancer colorectal jusqu'à 60 ans, ou en cas d'antécédents personnels ou familiaux évocateurs de ce syndrome. Cette recherche se fait par une analyse moléculaire de la tumeur qui met en évidence un phénotype tumoral particulier, dit MSI³. On tend actuellement à recommander cette recherche chez tous les patients atteints de cancer colorectal sans critères d'âge (42 000 cas par an, estimation INCa 2017).

« Au-delà de l'intérêt pronostique et thérapeutique pour le patient (indications de chimiothérapie selon les stades de cancer et accès à l'immunothérapie pour les maladies avancées), cette signature tumorale, si elle est avérée, permet de proposer un test génétique pour identifier la mutation familiale », explique le **Dr Bruno Buecher**, gastroentérologue et généticien à l'Institut Curie⁴.

Grâce aux progrès technologiques notamment, les laboratoires français devraient pouvoir absorber ce surcroît d'activité. *« A l'Institut Curie, nous devrions être en mesure de doubler la capacité de réalisation des tests d'ici début 2019 grâce à un robot qui va nous permettre d'automatiser une partie du processus »,* explique **Dominique Stoppa-Lyonnet**.

« Cependant, le problème du financement reste entier s'inquiète le Pr Pierre Fumoleau. Les tests génétiques s'inscrivent de plus en plus dans une stratégie globale de prise en charge pour une partie croissante de nos patients mais ne sont pas financés à l'acte », précise-t-il. *« Il est aujourd'hui très difficile pour un établissement hospitalier d'avoir une stratégie médico-économique sans visibilité sur l'enveloppe annuelle allouée à ces tests. »*

Rappelons qu'un test de première recherche d'altération génétique dans une famille (cas index) coûte 1 500 euros et qu'un test ciblé chez les apparentés s'élève à 350 euros par personne.

Comment pourra-t-on financer en France un volume de tests en forte croissance qui pourrait représenter une enveloppe annuelle globale (syndromes sein-ovaires et lynch) de plusieurs dizaines de millions d'euros ?

² Les cancers triple négatifs représentent 15 % des cancers du sein et touchent plutôt des femmes jeunes. Il présente un risque de métastases plus élevé et un pronostic plus défavorable que les autres sous-types. Ils se caractérisent par l'absence de récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone, et par le fait qu'ils ne surexpriment pas HER2.

³ MSI : Micro Satellite Instability

⁴ A noter que la recherche de cette signature tumorale coûte aux alentours de 160 euros par personne.



Protection des données, commerce de l'ADN...

Risque de discrimination par les assurances, par son employeur... Les inquiétudes sont légitimes quant à la protection des données génétiques. D'où un encadrement très strict en France des tests réalisés dans le cadre médical : les laboratoires doivent être agréés et les données sont protégées (anonymisées pour la recherche notamment). Les assureurs n'ont pas accès aux données génétiques et n'ont pas le droit de demander la réalisation de tests.

« En revanche, il faut rester vigilant car certaines informations demandées dans les questionnaires de santé, comme la réalisation et la fréquence de certains examens (IRM, coloscopie...), peuvent être évocatrices d'une situation de haut risque de cancer », souligne Dominique Stoppa-Lyonnet.

Quant au commerce de l'ADN, il est lancé depuis plusieurs années. A l'heure des big data, les enjeux financiers liés aux données sont importants. Les informations génétiques issues des tests peuvent générer des découvertes, des brevets... pour développer de nouvelles thérapies. A titre d'exemple la société 23andMe possède déjà l'une des plus grandes bases de données génétiques au monde avec plus de 2 millions de profils génétiques. Ces informations sont une mine d'or pour les sociétés pharmaceutiques qui concluent des accords avec la start-up américaine.

Mieux comprendre pour mieux estimer les risques individuels

Grâce aux progrès technologiques (séquençage à haute débit) combinés à une meilleure connaissance des gènes de prédisposition, les capacités de tests ont été extraordinairement augmentées. Mais l'enjeu est désormais de progresser dans l'interprétation pour mieux estimer les risques tumoraux individuels.

Côté recherche, il faut réussir à comprendre les mécanismes biologiques (de l'altération génétique à la maladie) et les facteurs modulateurs de risque, qui expliqueraient pourquoi certaines personnes à risque « égal » développent ou pas la maladie. Génétique, épigénétique, biologie, épidémiologie... de nombreuses disciplines sont impliquées dans ces recherches en cours.