



FÉVRIER 2019

APPUI À LA DÉCISION

# ONCOGÉNÉTIQUE EN 2017

/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 2017 /consultations et laboratoires, INCa, février 2019

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**

# TABLE DES MATIÈRES

|                                                                      |    |
|----------------------------------------------------------------------|----|
| GLOSSAIRE .....                                                      | 4  |
| CONTEXTE .....                                                       | 5  |
| L'ONCOGÉNÉTIQUE EN 2017 .....                                        | 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 |
| 6. RESSOURCES HUMAINES .....                                         | 13 |
| LABORATOIRES .....                                                   | 15 |
| 1. ACTIVITÉ NATIONALE .....                                          | 16 |
| 2. ACTIVITÉ AU SEIN DES LABORATOIRES.....                            | 17 |
| 3. CAS INDEX ET APPARENTÉS PORTEURS D'UNE ALTÉRATION GÉNÉTIQUE ..... | 18 |
| FOCUS SUR LE SYNDROME SEINS-OVAIRES.....                             | 21 |
| FOCUS SUR LE SYNDROME DE LYNCH .....                                 | 27 |
| CONCLUSION ET PERSPECTIVES .....                                     | 35 |

## Cette synthèse a été rédigée par :

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

# GLOSSAIRE

|             |                                                                                                                                                                                                  |
|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>APP</b>  | Apparenté : personne non malade de la famille d'un cas index chez lequel une altération génétique constitutionnelle, prédisposant héréditairement à un cancer, a été identifiée                  |
| <b>APP+</b> | Apparenté porteur d'une altération génétique constitutionnelle le prédisposant héréditairement à un cancer                                                                                       |
| <b>ARC</b>  | Attaché de recherche clinique                                                                                                                                                                    |
| <b>CI</b>   | Cas index : personne malade dont les antécédents médicaux, personnels et/ou familiaux, sont évocateurs d'une forme héréditaire de cancer                                                         |
| <b>CI+</b>  | Cas index porteur d'une altération génétique constitutionnelle le prédisposant héréditairement à un cancer                                                                                       |
| <b>DGOS</b> | Direction générale de l'offre de soins (ministère des Solidarités et de la Santé)                                                                                                                |
| <b>DOM</b>  | Département d'outre-mer                                                                                                                                                                          |
| <b>ETP</b>  | Équivalent temps plein                                                                                                                                                                           |
| <b>IDE</b>  | Infirmier diplômé d'État                                                                                                                                                                         |
| <b>IHC</b>  | Immunohistochimie                                                                                                                                                                                |
| <b>MMR</b>  | <i>MisMatch Repair</i> : système d'identification et de réparation des mésappariements de l'ADN                                                                                                  |
| <b>MSI</b>  | <i>MicroSatellite Instability</i> : instabilité des microsatellites (séquences d'ADN mono, di ou trinuécléotidiques répétées en tandem) généralement révélatrice d'une déficience du système MMR |
| <b>NB</b>   | Nombre                                                                                                                                                                                           |
| <b>NGS</b>  | <i>Next Generation Sequencing</i> : 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 initialement être recherchées chez des malades (cas index) 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 148 sites de consultation répartis dans 104 villes sur l'ensemble du territoire (France métropolitaine et départements d'outre-mer) ► [PAGE 7]. Il se compose, par ailleurs, de 26 laboratoires en charge de la réalisation des tests génétiques prescrits par les consultations ► [PAGE 15]. 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 DGOS et l'INCa. À travers quatre missions principales, ces derniers doivent leur proposer un suivi spécifique, basé sur la surveillance et/ou la chirurgie préventive, adapté 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 ;
- assurer et faciliter l'accès aux compétences multidisciplinaires, soit au sein des établissements associés au projet, soit à l'extérieur, soit de façon alternée interne/externe ;
- 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 2017 des consultations et des laboratoires, permettant de dégager les points forts, les axes d'amélioration et les perspectives d'évolution du dispositif national d'oncogénétique. L'objectif des actions portées par l'Institut national du cancer (INCa), en association avec la Direction générale de l'offre de soins (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.

# L'ONCOGÉNÉTIQUE EN 2017

|                                      |                           |                                   |
|--------------------------------------|---------------------------|-----------------------------------|
| <b>148</b><br>SITES DE CONSULTATIONS | <b>26</b><br>LABORATOIRES | <b>32</b><br>SYNDROMES PRINCIPAUX |
|--------------------------------------|---------------------------|-----------------------------------|

|                                                       |                                                                        |
|-------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| <b>77 478</b><br>CONSULTATIONS<br>2016 ► 2017 : + 8 % | <b>105</b><br>CONSULTATIONS / 100 000 HABITANTS<br>2016 ► 2017 : + 6 % |
|-------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|

|                  |                                                             |                                                                                  |
|------------------|-------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| <b>CAS INDEX</b> | <b>30 442</b><br>VUS EN CONSULTATION<br>2016 ► 2017 : + 7 % | <b>12 SEMAINES</b><br>POUR OBTENIR UN RENDEZ-VOUS<br>2016 ► 2017 : - 2 SEMAINES  |
|                  | <b>29 404</b><br>TESTÉS<br>2016 ► 2017 : ≈ 4 %              | <b>22 SEMAINES</b><br>POUR UN EXAMEN COMPLET *<br>2016 ► 2017 : - 2 À 4 SEMAINES |

|                   |                                                             |                                                                               |
|-------------------|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| <b>APPARENTÉS</b> | <b>11 317</b><br>VUS EN CONSULTATION<br>2016 ► 2017 : ≈ 2 % | <b>6 SEMAINES</b><br>POUR OBTENIR UN RENDEZ-VOUS<br>2016 ► 2017 : - 1 SEMAINE |
|                   | <b>11 744</b><br>TESTÉS<br>2016 ► 2017 : + 14 %             | <b>6 SEMAINES</b><br>POUR UN EXAMEN CIBLÉ *<br>2016 ► 2017 : =                |

|                                              |                                            |                                            |                                               |
|----------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| <b>SYNDROME SEINS-OVAIRES</b><br>2016 ► 2017 | <b>18 180</b><br>CAS INDEX TESTÉS<br>≈ 2 % | <b>6 653</b><br>APPARENTÉS TESTÉS<br>≈ 4 % | <b>≈ 4</b> APPARENTÉS TESTÉS/FAMILLE<br>+ 0,3 |
|----------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------------------|

|                                         |                                            |                                            |                                               |
|-----------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| <b>SYNDROME DE LYNCH</b><br>2016 ► 2017 | <b>2 035</b><br>CAS INDEX TESTÉS<br>- 17 % | <b>1 823</b><br>APPARENTÉS TESTÉS<br>+ 5 % | <b>≈ 5</b> APPARENTÉS TESTÉS/FAMILLE<br>+ 1,2 |
|-----------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------------------|

\* Dans un contexte de syndrome seins-ovaires ou de syndrome de Lynch

# CONSULTATIONS

**104 148**

VILLES

SITES DE  
CONSULTATIONS

En 2017, la France compte :

- ▶ 82 consultations principales et 66 consultations avancées ;
- ▶ réparties dans 104 villes, en France métropolitaine et au sein des départements d'outre-mer.

[FIGURE 1] ▶ 2017 • Dispositif national d'oncogénétique • Consultations d'oncogénétique

▶ Répartition géographique des différents sites de consultations d'oncogénétique en 2017 ◀



# 1. ACTIVITÉ NATIONALE

# 77 478

CONSULTATIONS EN 2017

- ▶ 77 478 consultations d'oncogénétique ont été effectuées en 2017.
- ▶ Ce chiffre regroupe toutes les nouvelles consultations (consultations initiales) s'adressant à un cas index ou à un apparenté, les éventuelles consultations d'accompagnement ayant lieu durant le déroulement du test génétique ainsi que les consultations dédiées à l'annonce du résultat.

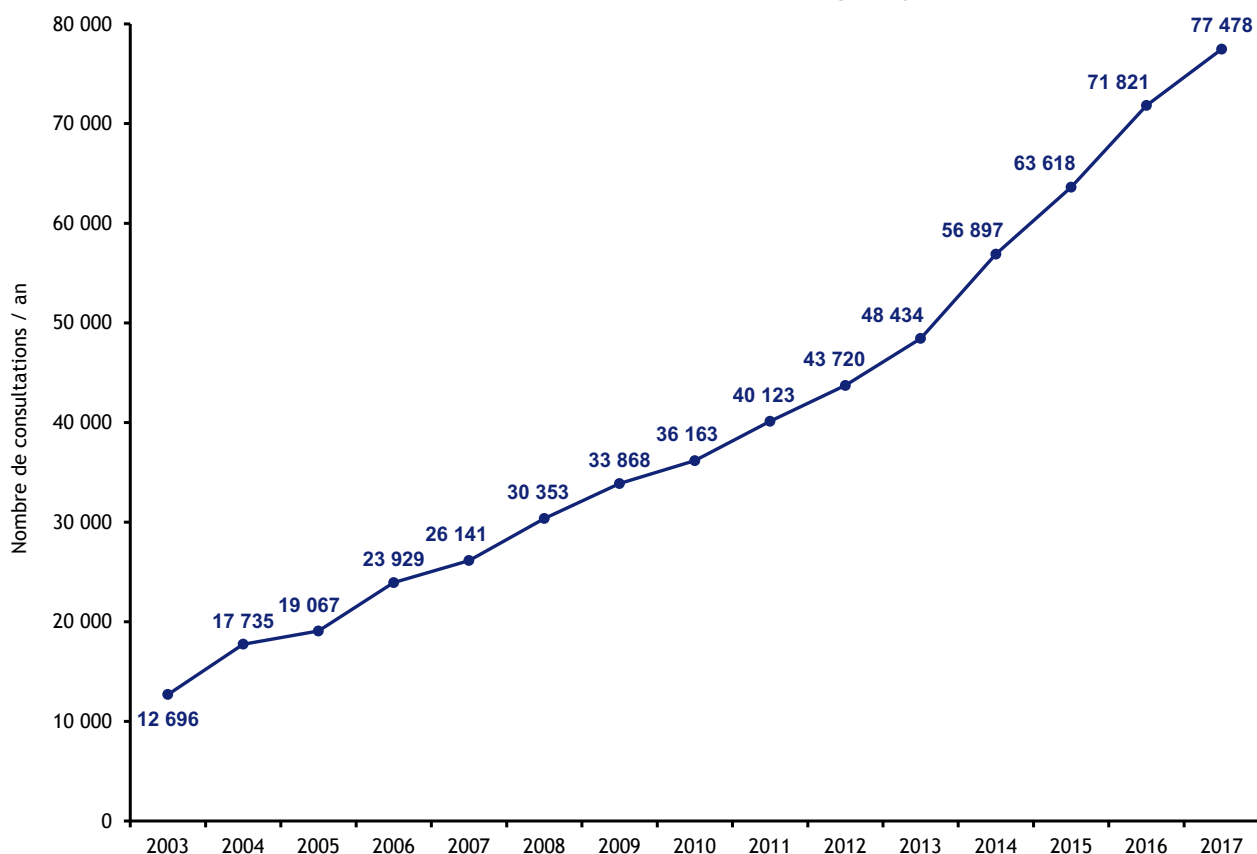
- ▶ Depuis 2003, le nombre global de consultations progresse de façon continue d'une année sur l'autre.
- ▶ Avec l'évolution de 8 % observée de 2016 à 2017, le nombre annuel de consultations a été multiplié par 1,4 entre 2014 (lancement du Plan cancer 3) et 2017 (quatrième année du Plan cancer 3), progressant de 56 897 à 77 478 (+ 20 581 consultations).

ÉVOLUTION 2016-2017

# + 8 %

[FIGURE 2] ▶ 2003-2017 • Consultations d'oncogénétique • France

▶ Évolution du nombre annuel de consultations d'oncogénétique ◀



## 2. ACTIVITÉ RÉGIONALE

# 105

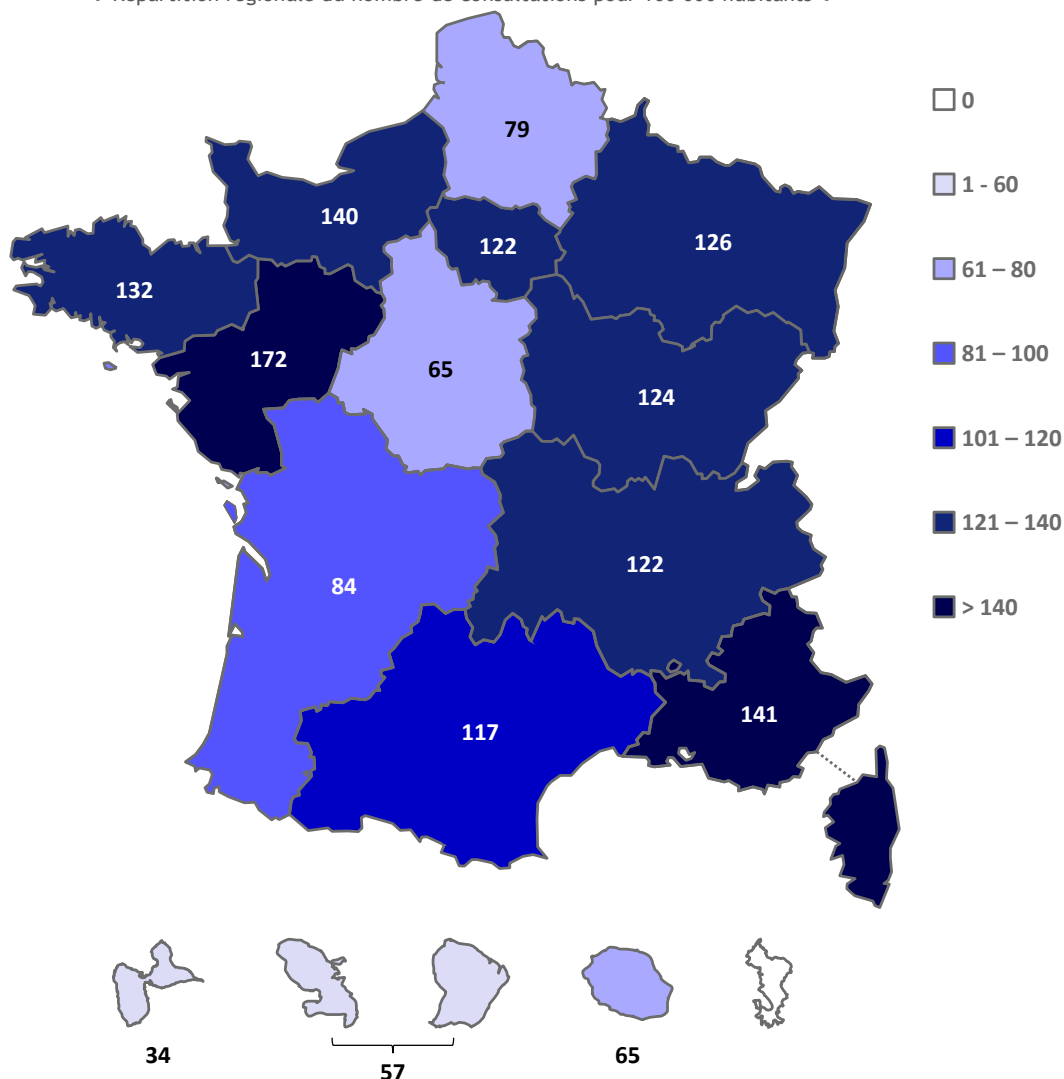
CONSULTATIONS POUR  
100 000 HABITANTS EN  
MOYENNE PAR RÉGION

En 2017, la moyenne régionale du nombre de consultations pour 100 000 habitants est de 105 (99 en 2016, 84 en 2015, 76 en 2014), variant de 34 pour la Guadeloupe à 172 pour les Pays de la Loire.

Comme en 2016, neuf régions effectuent plus de 100 consultations pour 100 000 habitants, contre cinq en 2015 et trois en 2014. Seules la Guadeloupe et la Martinique - Guyane comptabilisent moins de 60 consultations pour 100 000 habitants en 2017.

[FIGURE 3] ► 2017 • Consultations d'oncogénétique • Régions

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



↗ 10

Structuration régionale régulière et accroissement de l'accès au dispositif d'oncogénétique sont à souligner, bien qu'un infléchissement des progressions soit observé au sein de certaines régions, avec :

≈ 3

► un nombre de consultations pour 100 000 habitants ayant progressé dans huit régions et deux DOM ;

► trois régions présentant des niveaux d'activité stables (Grand Est, Auvergne - Rhône-Alpes, PACA - Corse) ;

↘ 2

► une région (Hauts-de-France) et un DOM (Martinique - Guyane) ayant vu leur activité diminuer.

### 3. ACTIVITÉ AU SEIN DES ÉTABLISSEMENTS

[TABLEAU 1] ► 2017 • Consultations d'oncogénétique • Établissements

► Répartition des consultations réalisées entre établissements ◄

| Consultations en 2017 | Établissements ou associations d'établissements |                                             |
|-----------------------|-------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| <b>&gt; 2 500</b>     | ✓ Institut Curie : 4 450                        | ✓ Rennes CHU-CLCC : 2 780                   |
|                       | ✓ Montpellier CHU-CLCC : 3 559                  | ✓ Villejuif CLCC : 2 690                    |
|                       | ✓ Angers CHU-CLCC : 3 233                       | ✓ Toulouse IUCT Oncopole : 2 665            |
|                       | ✓ Marseille CLCC : 2 898                        | ✓ APHP Île-de-France Est : 2 634            |
| <b>2 000 - 2 500</b>  | ✓ Clermont-Ferrand CLCC : 2 484                 | ✓ Dijon CHU-CLCC : 2 190                    |
|                       | ✓ Grenoble CHU - Chambéry CH : 2 434            | ✓ Rouen CHU : 2 183                         |
|                       | ✓ Lille CHU : 2 308                             | ✓ Lyon CLCC - Valence CH : 2 087            |
|                       | ✓ APHP Île-de-France Centre et Ouest : 2 239    |                                             |
| <b>1 500 - 2 000</b>  | ✓ Nantes CHU-CLCC : 1 999                       | ✓ Lyon CHU : 1 697                          |
|                       | ✓ Nice CLCC : 1 935                             | ✓ Tours CHU : 1 678                         |
|                       | ✓ Nancy CHU-CLCC : 1 911                        | ✓ APHP Île-de-France Nord : 1 643           |
|                       | ✓ Niort CH - Poitiers CHU : 1 854               | ✓ Lille CLCC : 1 643                        |
| <b>1 000 - 1 500</b>  | ✓ Caen CLCC : 1 813                             | ✓ Reims CHU-CLCC : 1 547                    |
|                       | ✓ Bordeaux CLCC : 1 713                         |                                             |
|                       | ✓ Besançon CHU : 1 312                          | ✓ Marseille CHU : 1 140                     |
|                       | ✓ Nantes Hôpital privé du Confluent : 1 235     | ✓ Avignon Institut Sainte Catherine : 1 006 |
| <b>500 - 1 000</b>    | ✓ Brest CHU : 1 151                             |                                             |
|                       | ✓ Strasbourg CHU - Colmar CH : 995              | ✓ Saint-Étienne CHU : 645                   |
|                       | ✓ Levallois-Perret Clinique Hartmann * : 913    | ✓ Metz CH : 641                             |
|                       | ✓ Limoges CHU : 828                             | ✓ Bordeaux CHU : 629                        |
| <b>&lt; 500</b>       | ✓ Amiens CHU : 797                              | ✓ Nîmes CHU : 626                           |
|                       | ✓ Strasbourg CLCC : 777                         | ✓ Toulon CH : 595                           |
|                       | ✓ Le Havre CH : 691                             | ✓ La Réunion CHU : 556                      |
|                       | ✓ Reims Polyclinique de Courlancy : 682         |                                             |
|                       | ✓ Vannes CH : 472                               | ✓ APHP Île-de-France Sud : 299              |
|                       | ✓ Mulhouse CH : 459                             | ✓ Fort-de-France CHU : 214                  |
|                       | ✓ Lyon Alpigène : 414                           | ✓ Pointe-à-Pitre CHU : 134                  |

\* Les consultations d'oncogénétique à la clinique Hartmann sont pratiquées par l'équipe de Montpellier.

En 2017, les établissements ou associations d'établissements proposant des consultations d'oncogénétique se répartissent de la manière suivante :

- environ un tiers (15) effectue plus de 2 000 consultations, assurant un total de 40 834 consultations, soit 53 % de l'activité globale ;
- un autre tiers (16) déclare entre 1 000 et 2 000 consultations et prend ainsi en charge 32 % de l'activité, avec 25 277 consultations réalisées ;
- 11 367 consultations (15 % de l'activité) sont finalement menées par le dernier tiers (19) des établissements, enregistrant moins de 1 000 consultations annuelles.

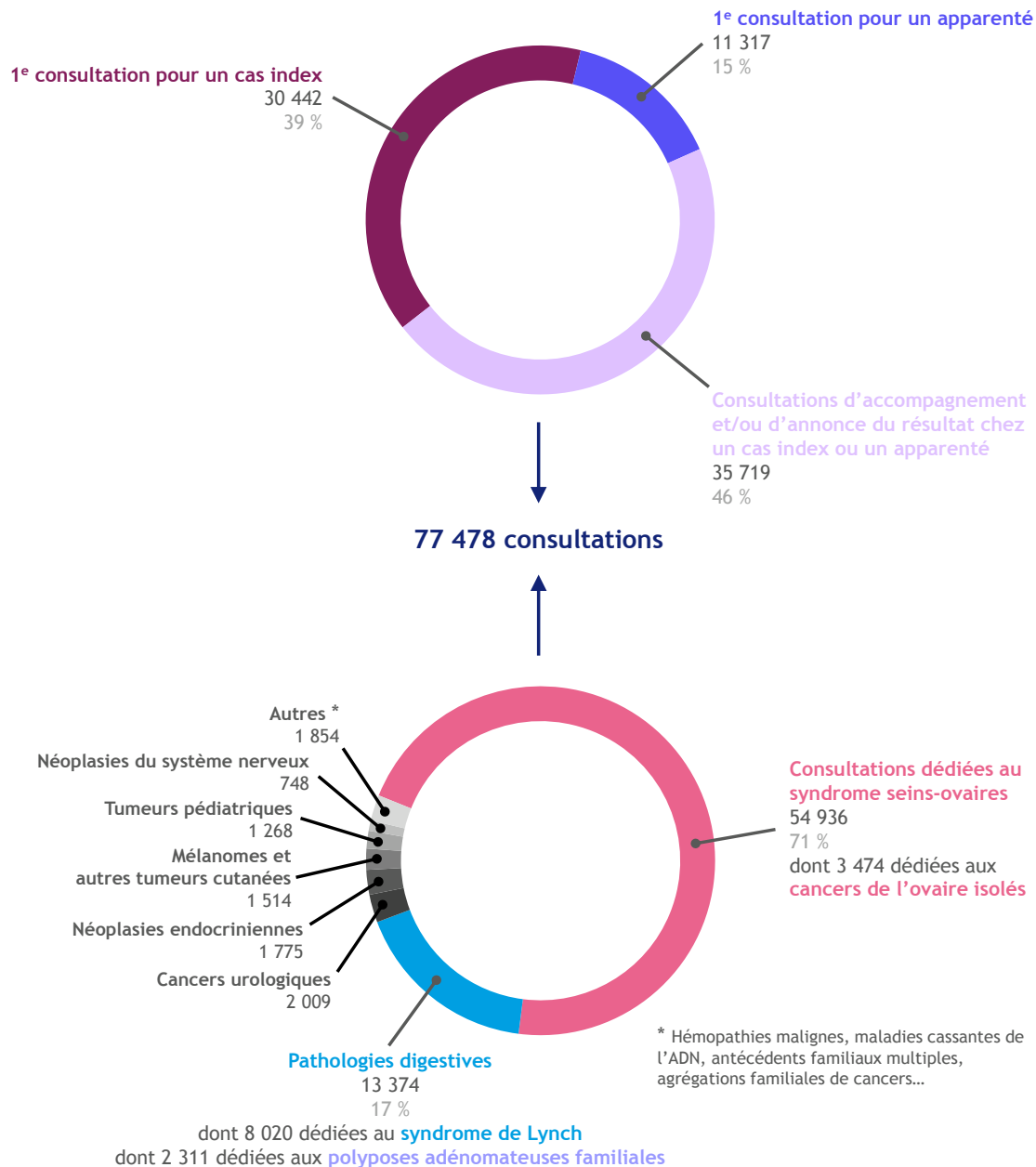
**53 %**

DE L'ACTIVITÉ GLOBALE  
RÉALISÉE PAR  
15 ÉTABLISSEMENTS

## 4. ACTIVITÉ SELON LE TYPE DE CONSULTATION

[FIGURE 4] ► 2017 • Consultations d'oncogénétique • Types

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

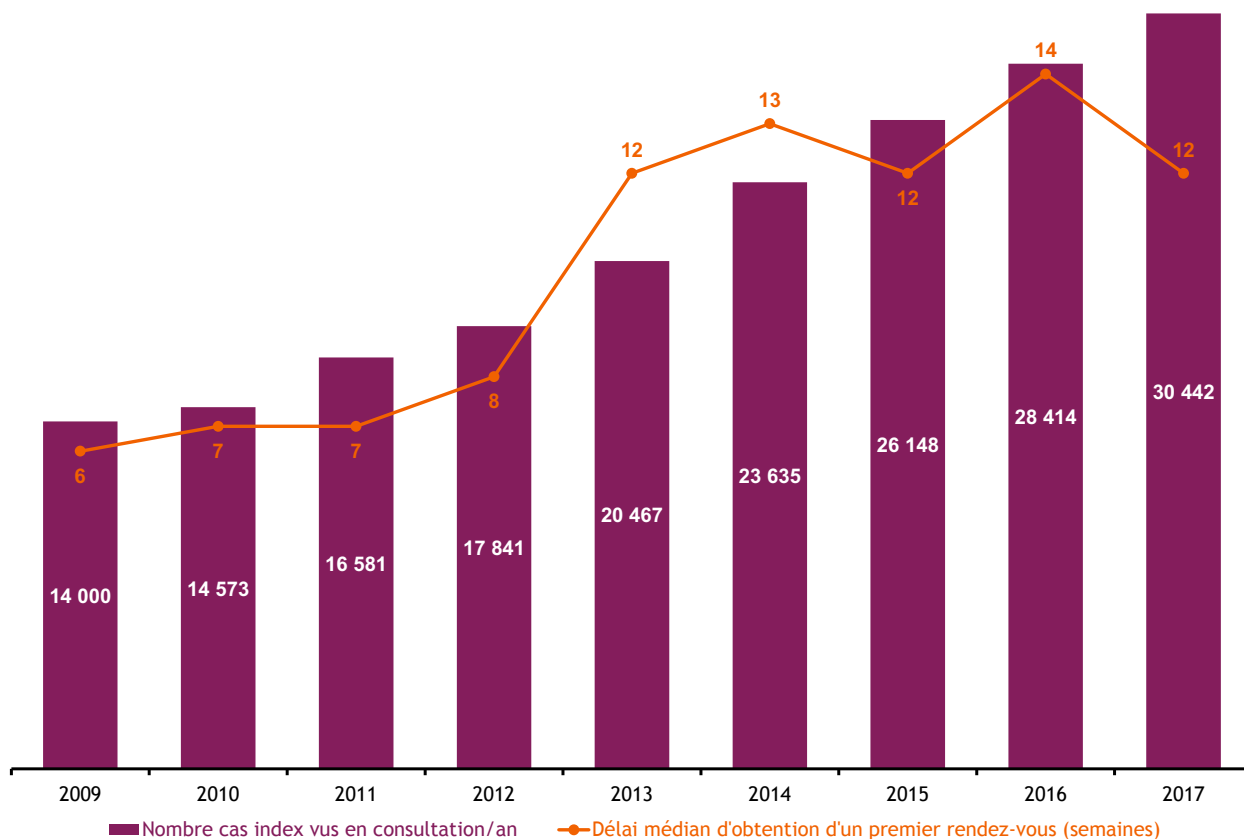


**+ 7 %**  
DE CAS INDEX VUS EN  
CONSULTATION EN 2017

- Le nombre de cas index ayant bénéficié d'une première consultation d'oncogénétique a progressé de 7 % entre 2016 et 2017.
- Cette évolution peut s'expliquer par le fait qu'il existe encore des familles prédisposées héréditairement à un cancer mais non identifiées, et 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 % d'une année sur l'autre.
- Près de trois consultations sur quatre sont dédiées au syndrome seins-ovaires et une sur cinq aux pathologies digestives.

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

[FIGURE 5] ► 2009-2017 • Consultations d'oncogénétique • Délais  
 ► Nombre de cas index vus en consultation (toutes indications confondues) et  
 délais médians d'obtention d'un premier rendez-vous ◀



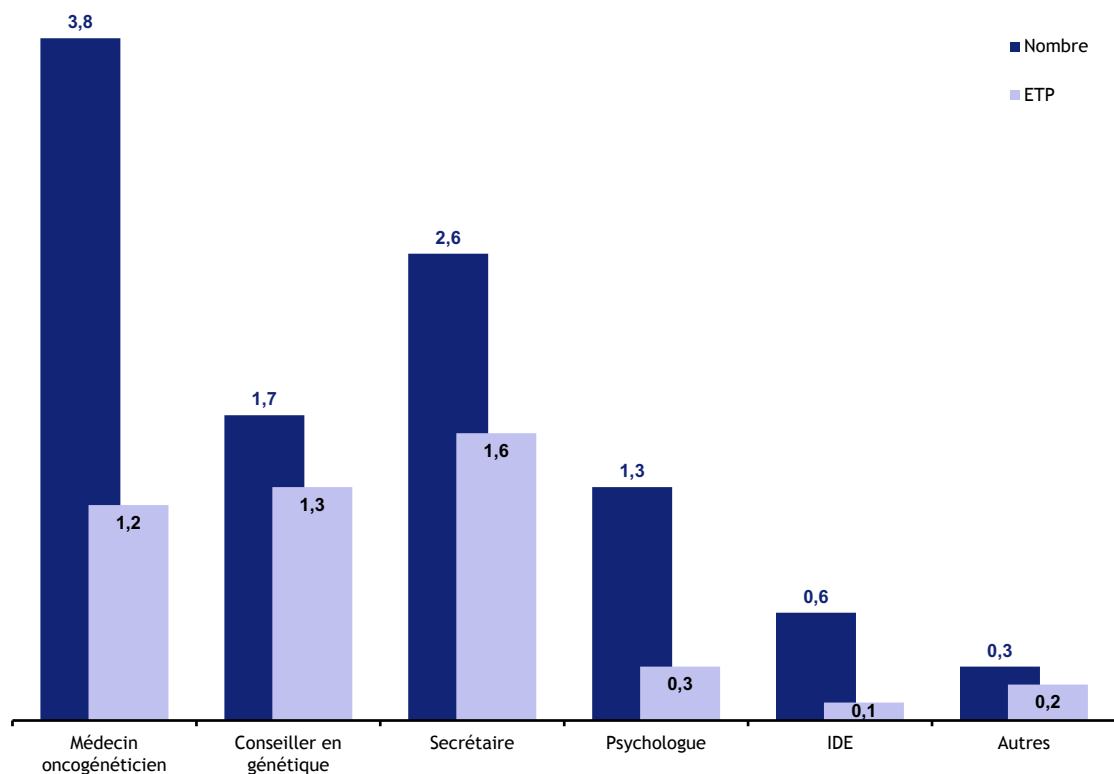
- En 2017, le délai médian d'obtention d'un premier rendez-vous en consultation d'oncogénétique pour un cas index est de 12 semaines.
- Alors que ces délais restaient assez stables sur la période 2009-2012, un allongement de quatre à six semaines est observé depuis. Cependant, jamais autant de cas index n'ont accédé à une consultation d'oncogénétique jusqu'à présent : 30 442 en 2017 (toutes indications confondues), soit 1,7 fois plus qu'en 2012 (17 841).
- Parallèlement, un apparenté a été reçu en consultation dans les 6 semaines suivant la demande initiale (médiane), soit une semaine de moins qu'en 2015 ou 2016.

DÉLAI MÉDIAN  
 D'OBTENTION D'UN  
 1<sup>ER</sup> RENDEZ-VOUS DE  
**12**  
 SEMAINES  
 POUR UN CAS INDEX

## 6. RESSOURCES HUMAINES

[FIGURE 6] ► 2017 • Consultations d'oncogénétique • Ressources humaines

► Répartition moyenne des différentes catégories de personnel au sein des consultations ◀



[TABLEAU 2] ► 2017 • Consultations d'oncogénétique • Ressources humaines

► Personnel recruté sur les crédits DGOS ◀

|                          | Personnel en 2017 |        | Personnel recruté sur les crédits DGOS |        |                          |
|--------------------------|-------------------|--------|----------------------------------------|--------|--------------------------|
|                          | NB                | ETP    | NB                                     | ETP    | Part de renforcement ETP |
| Médecins oncogénéticiens | 187               | 59,50  | 63                                     | 26,20  | 44 %                     |
| Conseillers en génétique | 83                | 64,30  | 61                                     | 52,10  | 81 %                     |
| Secrétaires              | 125               | 76,10  | 84                                     | 54,80  | 72 %                     |
| Psychologues             | 64                | 13,70  | 38                                     | 8,30   | 61 %                     |
| IDE                      | 31                | 6,00   | 12                                     | 3,90   | 65 %                     |
| Autres                   | 13                | 7,90   | 10                                     | 6,40   | 81 %                     |
|                          | 503               | 227,50 | 268                                    | 151,70 | 67 %                     |

En 2017, 503 personnes, consacrant spécifiquement 227,50 ETP à l'activité d'oncogénétique, travaillent au sein des consultations. Une équipe de consultation est ainsi composée de 10,3 collaborateurs en moyenne, consacrant 4,70 ETP à l'activité d'oncogénétique et effectuant 1 581 consultations par an. Grâce à différentes vagues de financements depuis 2003, les consultations d'oncogénétique sont soutenues à hauteur de 6 673 950 € annuels auxquels s'ajoute une enveloppe de 860 000 €, déléguée pour la première fois en 2015 puis renouvelée en 2016, 2017 puis 2018. Ces crédits permettent de financer 67 % des ETP exerçant au sein des consultations, soit 151,70 ETP sur les 227,50 existants. Ils contribuent particulièrement au recrutement de 61 conseillers en génétique sur 83 (part de renforcement en ETP de 81 %) et de 84 secrétaires sur 125 (part de renforcement en ETP de 72 %).

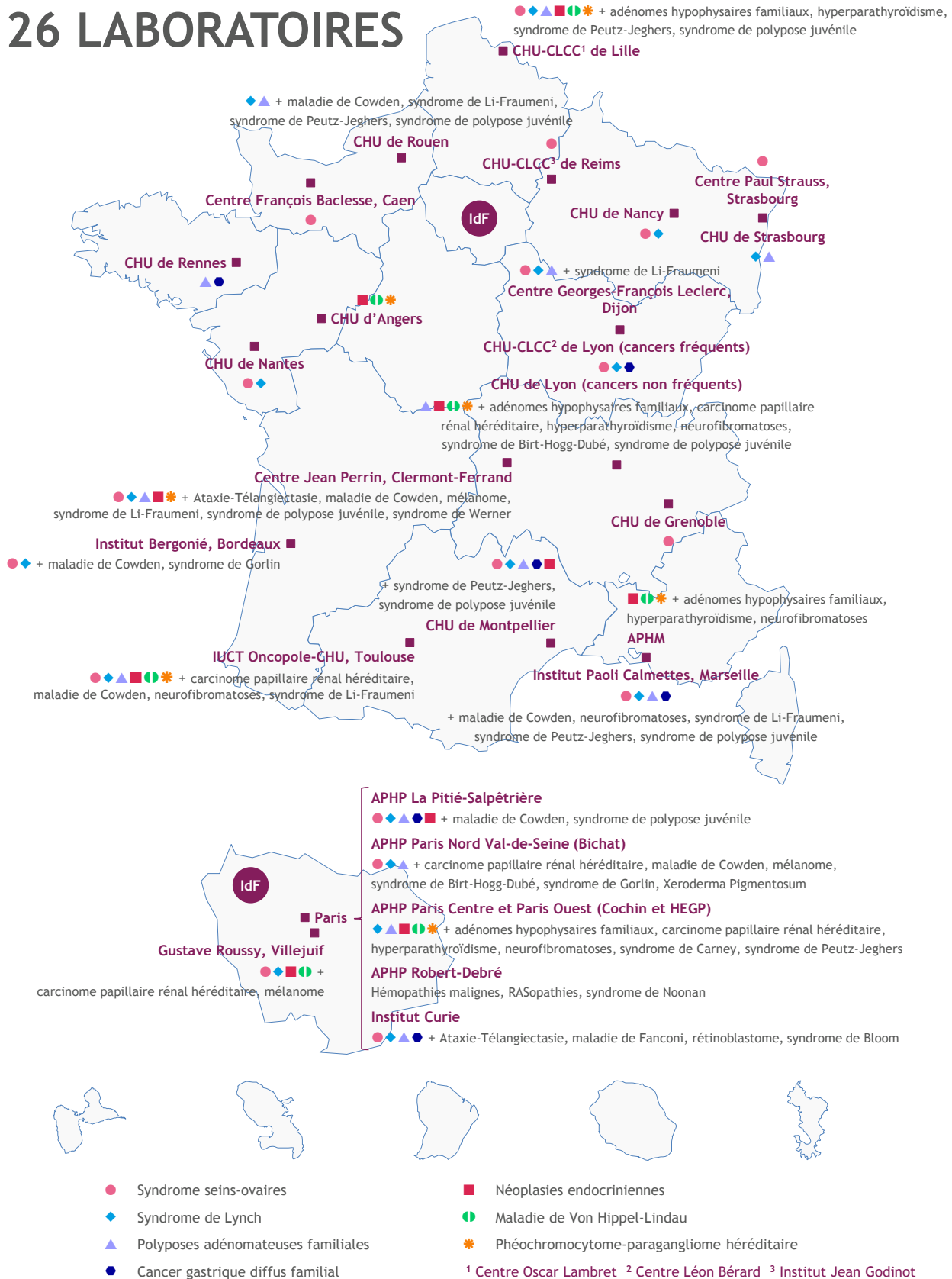


# LABORATOIRES

[FIGURE 7] ► 2017 • Dispositif national d'oncogénétique • Laboratoires d'oncogénétique

► Répartition géographique des différents laboratoires d'oncogénétique et principales prédispositions génétiques étudiées en 2017 ◀

## 26 LABORATOIRES



## 1. ACTIVITÉ NATIONALE

# 29 404

CAS INDEX TESTÉS EN 2017

ÉVOLUTION 2016-2017

≈ 4 %

- ▶ 29 404 cas index ont été testés en 2017.
- ▶ Après les très fortes évolutions annuelles observées entre 2013 et 2016 (+ 21 % de 2013 à 2014, + 19 % de 2014 à 2015, + 15 % de 2015 à 2016), un infléchissement de la progression du nombre de cas index testés est observé en 2017, avec une augmentation de + 4 % par rapport à 2016, la plus faible depuis 2005.
- ▶ Ce ralentissement est essentiellement dû à une stagnation du nombre de cas index testés dans un contexte de suspicion de syndrome seins-ovaires (18 180 patients testés en 2017 *versus* 17 821 en 2016) et à une diminution du nombre de cas index testés dans un contexte de suspicion de syndrome de Lynch (2 035 patients testés en 2017 *versus* 2 460 en 2016 ; - 17 %).

- ▶ En 2017, 27 120 cas index (92 %) ont eu accès à la technologie NGS (83 % en 2016, 73 % en 2015).

# 92 %

DES CAS INDEX TESTÉS PAR NGS EN 2017

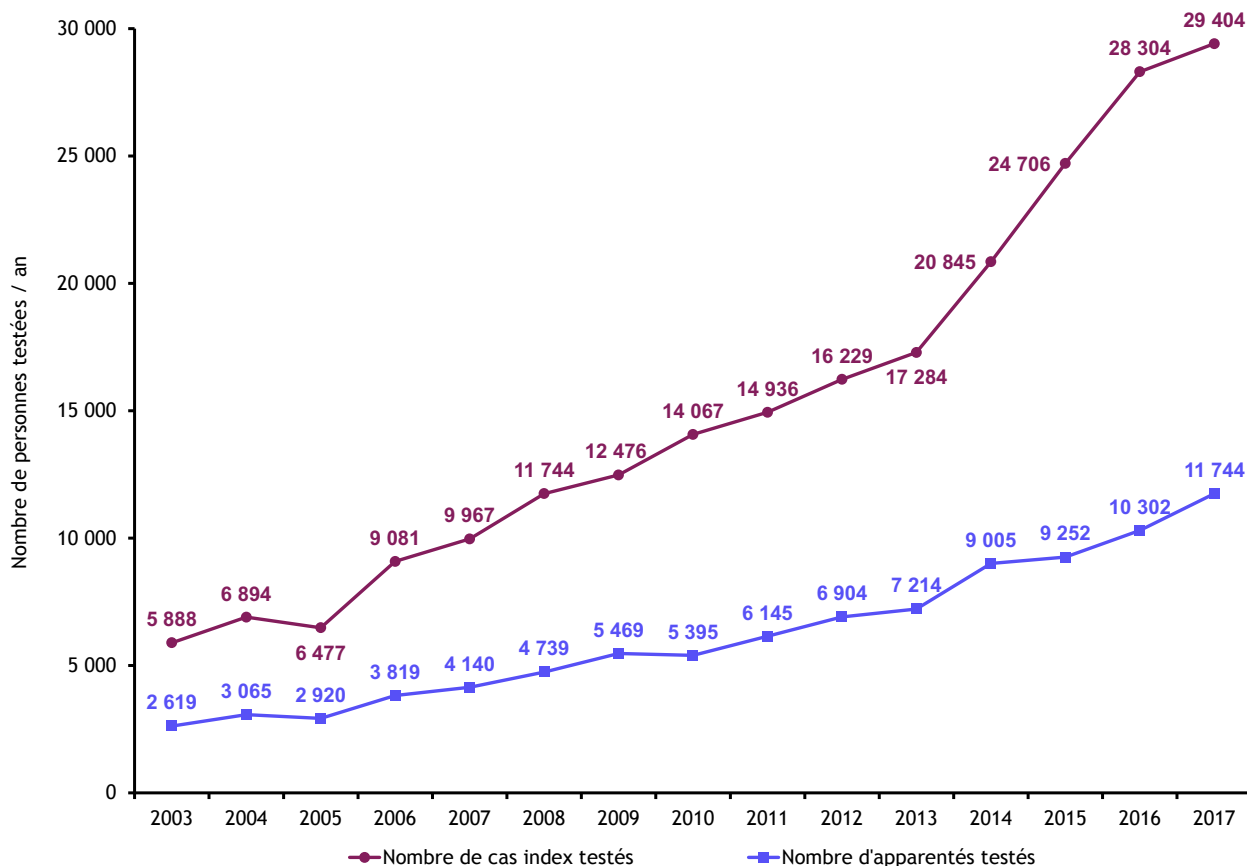
# 11 744

APPARENTÉS TESTÉS EN 2017

- ▶ Alors que le nombre d'apparentés testés était resté stable de 2014 à 2015 (+ 247 apparentés testés, = 3 %), des progressions sont à noter depuis : + 11 % de 2015 à 2016 (+ 1 050 apparentés testés), + 14 % de 2016 à 2017 (+ 1 442 apparentés testés).

[FIGURE 8] ▶ 2003-2017 • Laboratoires d'oncogénétique • France

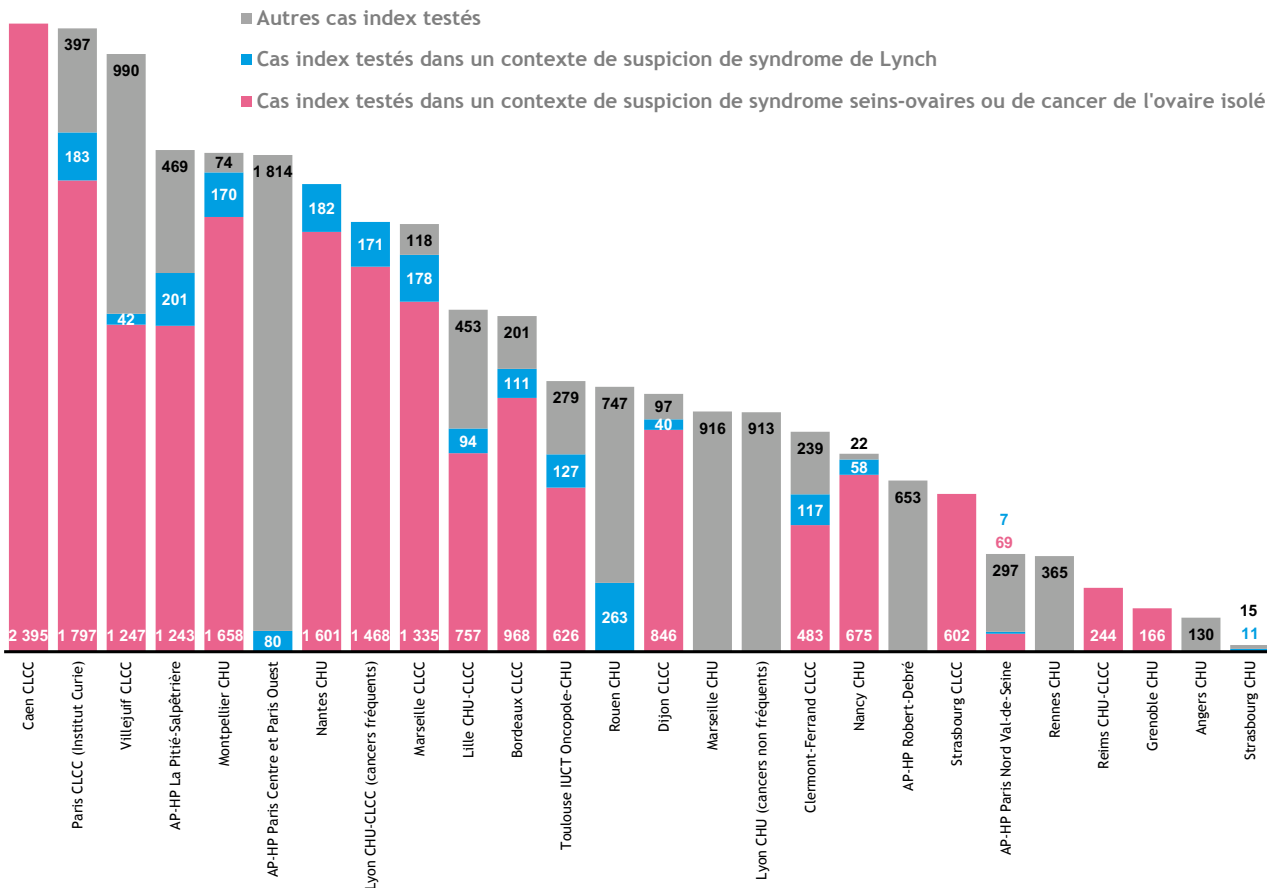
▶ Évolution du nombre annuel de cas index et d'apparentés testés ◀



## 2. ACTIVITÉ AU SEIN DES LABORATOIRES

[FIGURE 9] ► 2017 • Laboratoires d'oncogénétique • Établissements

► Répartition des cas index testés entre laboratoires ◄



- En 2017, le nombre de cas index testés est très variable d'un laboratoire à un autre, passant de 26 au CHU de Strasbourg à 2 395 au CLCC de Caen. Ces variations s'expliquent en partie par les niveaux d'activité des consultations avec lesquelles les laboratoires collaborent et par les prédispositions génétiques étudiées.

- Les laboratoires d'oncogénétique sont distribués de la manière suivante :
- **60 %** DES CAS INDEX TESTÉS PAR 9 LABORATOIRES
  - un tiers (9) teste plus de 1 500 cas index, assurant un total de 17 813 tests génétiques, soit 60 % de l'activité globale ;
  - un autre tiers (9) déclare entre 750 et 1 500 tests annuels, prenant ainsi en charge 31 % de l'activité avec 9 032 patients testés ;
  - 2 559 cas index (9 % de l'activité) sont finalement testés par le dernier tiers des laboratoires (8) enregistrant moins de 750 tests génétiques sur l'année.

Les 29 404 patients examinés se répartissent ainsi :

- 62 % (18 180) sont testés dans un contexte de suspicion de syndrome seins-ovaires ;
- une altération génétique en lien avec le syndrome de Lynch est recherchée dans 7 % des cas (2 035 patients) ;
- des tests génétiques recherchant d'autres prédispositions ont enfin été menés chez 9 189 patients (31 %).

SYNDROME SEINS-OVAIRES :

**62 %**

DES CAS INDEX TESTÉS

### 3. CAS INDEX ET APPARENTÉS PORTEURS D'UNE ALTÉRATION GÉNÉTIQUE

[TABLEAU 3] ► 2017 • Laboratoires d'oncogénétique • Prédipositions

**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 2017

**CI +** Cas index identifiés en 2017 comme porteurs d'une altération génétique du (des) gène(s) mentionné(s)

**APP +** Apparentés identifiés en 2017 comme porteurs d'une altération génétique du (des) gène(s) mentionné(s)

| PRÉDISPOSITIONS                                                                | GÈNES                                       | CI +        | APP + |     |
|--------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------|-------|-----|
| ● <b>SYNDROME SEINS-OVAIRES</b><br>(comprenant les cancers de l'ovaire isolés) | <i>BRCA1</i>                                | 783         | 1 301 |     |
|                                                                                | <i>BRCA2</i>                                | 734         | 1 373 |     |
|                                                                                | <i>PALB2</i>                                | 120         | 118   |     |
|                                                                                | <i>RAD51</i>                                | 42          | 13    |     |
|                                                                                | <i>AUTRES</i>                               | 48          | 19    |     |
| ◆ <b>SYNDROME DE LYNCH</b>                                                     | <i>MLH1</i>                                 | 93          | 186   |     |
|                                                                                | <i>MSH2</i>                                 | 125         | 283   |     |
|                                                                                | <i>MSH6</i>                                 | 111         | 195   |     |
|                                                                                | <i>PMS2</i>                                 | 34          | 112   |     |
|                                                                                | <i>EPCAM</i>                                | 6           | 15    |     |
|                                                                                | <i>AUTRES *</i>                             | 6           | 1     |     |
|                                                                                | ▲ <b>POLYPOSES ADÉNOMATEUSES FAMILIALES</b> | <i>APC</i>  | 85    | 175 |
| <i>MUTYH</i>                                                                   |                                             | <i>BI</i>   | 55    | 22  |
|                                                                                |                                             | <i>MONO</i> | 55    | 116 |
| <i>POLE</i>                                                                    |                                             | 3           | 3     |     |
| <i>POLD1</i>                                                                   |                                             | 2           | 0     |     |
| <i>AXIN 2</i>                                                                  |                                             | 2           | 0     |     |
| <i>NTHL1</i>                                                                   |                                             | <i>BI</i>   | 0     | 1   |
|                                                                                |                                             | <i>MONO</i> | 0     | 0   |
| <i>MSH3</i>                                                                    |                                             | <i>BI</i>   | 0     | 0   |
|                                                                                |                                             | <i>MONO</i> | 4     | 0   |
| ● <b>CANCER GASTRIQUE DIFFUS FAMILIAL</b>                                      | <i>CDH1</i>                                 | 14          | 30    |     |
| ■ <b>NÉOPLASIES ENDOCRINIENNES</b>                                             | <i>MEN1</i>                                 | 40          | 57    |     |
|                                                                                | <i>RET</i>                                  | 37          | 111   |     |
|                                                                                | <i>CDKN1B</i>                               | 8           | 1     |     |
|                                                                                | <i>ESR2</i>                                 | 1           | 0     |     |
|                                                                                | ● <b>MALADIE DE VON HIPPEL-LINDAU</b>       | <i>VHL</i>  | 36    | 46  |
| * <b>PHÉOCHROMOCYTOME</b><br><b>PARAGANGLIOME HÉRÉDITAIRE</b>                  | <i>SDH</i>                                  | 112         | 109   |     |
|                                                                                | <i>MAX</i>                                  | 9           | 2     |     |
|                                                                                | <i>TMEM127</i>                              | 9           | 5     |     |
|                                                                                | <i>EPAS1</i>                                | 1           | 0     |     |

| PRÉDISPOSITIONS                        | GÈNES           | CI +              | APP + |
|----------------------------------------|-----------------|-------------------|-------|
| ADÉNOMES HYPOPHYSAIRES FAMILIAUX       | <i>AIP</i>      | 11                | 5     |
| ATAXIE-TÉLANGIECTASIE                  | <i>ATM</i>      | <i>BI</i><br>11   | 0     |
|                                        |                 | <i>MONO</i><br>10 | 24    |
|                                        | <i>NBN</i>      | <i>BI</i><br>0    | 0     |
|                                        |                 | <i>MONO</i><br>1  | 0     |
| CARCINOME PAPILLAIRE RÉNAL HÉRÉDITAIRE | <i>MET</i>      | 2                 | 0     |
| HÉMOPATHIES MALIGNES                   | **              | 15                | 7     |
| HYPERPARATHYROÏDISME                   | <i>CDC73</i>    | 12                | 18    |
|                                        | <i>CASR</i>     | 18                | 10    |
|                                        | <i>GCM2</i>     | 16                | 1     |
| LÉIOMYOMATOSE FAMILIALE                | <i>FH</i>       | 24                | 31    |
| MALADIE DE COWDEN                      | <i>PTEN</i>     | 27                | 30    |
|                                        | <i>PIK3CA</i>   | 1                 | 0     |
| MALADIE DE FANCONI                     | <i>FANC</i>     | <i>BI</i><br>9    | 4     |
|                                        |                 | <i>MONO</i><br>7  | 10    |
| MÉLANOME MALIN FAMILIAL                | <i>CDKN2A</i>   | 32                | 46    |
|                                        | <i>BAP1</i> *** | 8                 | 16    |
|                                        | <i>MITF</i>     | 28                | 3     |
| NEUROBLASTOME<br>(susceptibilité)      | <i>PHOX2B</i>   | 1                 | 0     |
|                                        | <i>ALK</i>      | 1                 | 0     |
| NEUROFIBROMATOSES                      | <i>NF1</i>      | 475               | 205   |
|                                        | <i>NF2</i>      | 39                | 5     |
|                                        | <i>LZTR1</i>    | 38                | 1     |
|                                        | <i>SMARCB1</i>  | 4                 | 1     |
|                                        | <i>SPRED1</i>   | 11                | 4     |
|                                        | <i>SMARCE1</i>  | 1                 | 1     |
| RASOPATHIES ET SYNDROME DE NOONAN      | ****            | 233               | NR    |
| RÉTINOBLASTOME                         | <i>RB1</i>      | 23                | 7     |
| SYNDROME DE BIRT-HOGG-DUBÉ             | <i>FLCN</i>     | 57                | 70    |
| SYNDROME DE BLOOM                      | <i>BLM</i>      | <i>BI</i><br>1    | 0     |
|                                        |                 | <i>MONO</i><br>0  | 0     |
| SYNDROME DE BROOKE-SPIEGLER            | <i>CYLD</i>     | 10                | 4     |
| SYNDROME DE CARNEY                     | <i>ARMC5</i>    | 15                | 35    |
|                                        | <i>PRKAR1A</i>  | 2                 | 5     |
|                                        | <i>PRKACA</i>   | 1                 | 1     |
| SYNDROME DE GORLIN                     | <i>PTCH1</i>    | 24                | 11    |
| MÉDULLOBLASTOME                        | <i>SUFU</i>     | 2                 | 2     |
| SYNDROME DE LI-FRAUMENI                | <i>TP53</i>     | 39                | 49    |
| SYNDROME DE PEUTZ-JEGHERS              | <i>STK11</i>    | 23                | 5     |

| PRÉDISPOSITIONS               | GÈNES                    | CI +         | APP +        |
|-------------------------------|--------------------------|--------------|--------------|
| SYNDROME DE POLYPOSE JUVÉNILE | <i>BMPR1A</i>            | 8            | 2            |
|                               | <i>SMAD4</i>             | 7            | 9            |
| SYNDROME DE WERNER            | <i>WRN</i> <sup>BI</sup> | 1            | 0            |
|                               | <sup>MONO</sup>          | 3            | 0            |
| SYNDROME DICER1               | <i>DICER1</i>            | 26           | 25           |
| TUMEURS RHABDOÏDES            | <i>SMARCB1</i>           | 6            | 1            |
|                               | <i>SMARCA4</i>           | 2            | 1            |
| XERODERMA PIGMENTOSUM         | <i>XP</i> <sup>BI</sup>  | 5            | 0            |
|                               | <sup>MONO</sup>          | 0            | 5            |
|                               |                          | <b>3 865</b> | <b>4 948</b> |

<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*

\*\* NGS sur panel de gènes. Gènes ayant donné lieu à la rédaction d'un compte rendu diagnostique en 2017 : *ATM, CEBPA, ETV6, GATA, IKZF1, KIT, NRAS, RUNX1, SH2B3, TERT, THPO*

\*\*\* Dont syndrome lié à BAP1

\*\*\*\* NGS sur panel de gènes. Gènes ayant donné lieu à la rédaction d'un compte rendu diagnostique en 2017 : *BRAF, CBL, HRAS, KRAS, LZTR1, MAP2K1, MAP2K2, NF1, NRAS, PPP1CB, PTPN11, RAF1, RASA2, RIT1, RRAS, SHOC2, SOS1, SOS2*

# 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. En 2017, le Groupe Génétique et Cancer a ainsi établi un panel de 13 gènes reconnus d'utilité clinique dans un tel contexte<sup>1</sup>.

En population générale, 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*. 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 présentant des mutations fondatrices. 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 au 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 éléments, 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 :

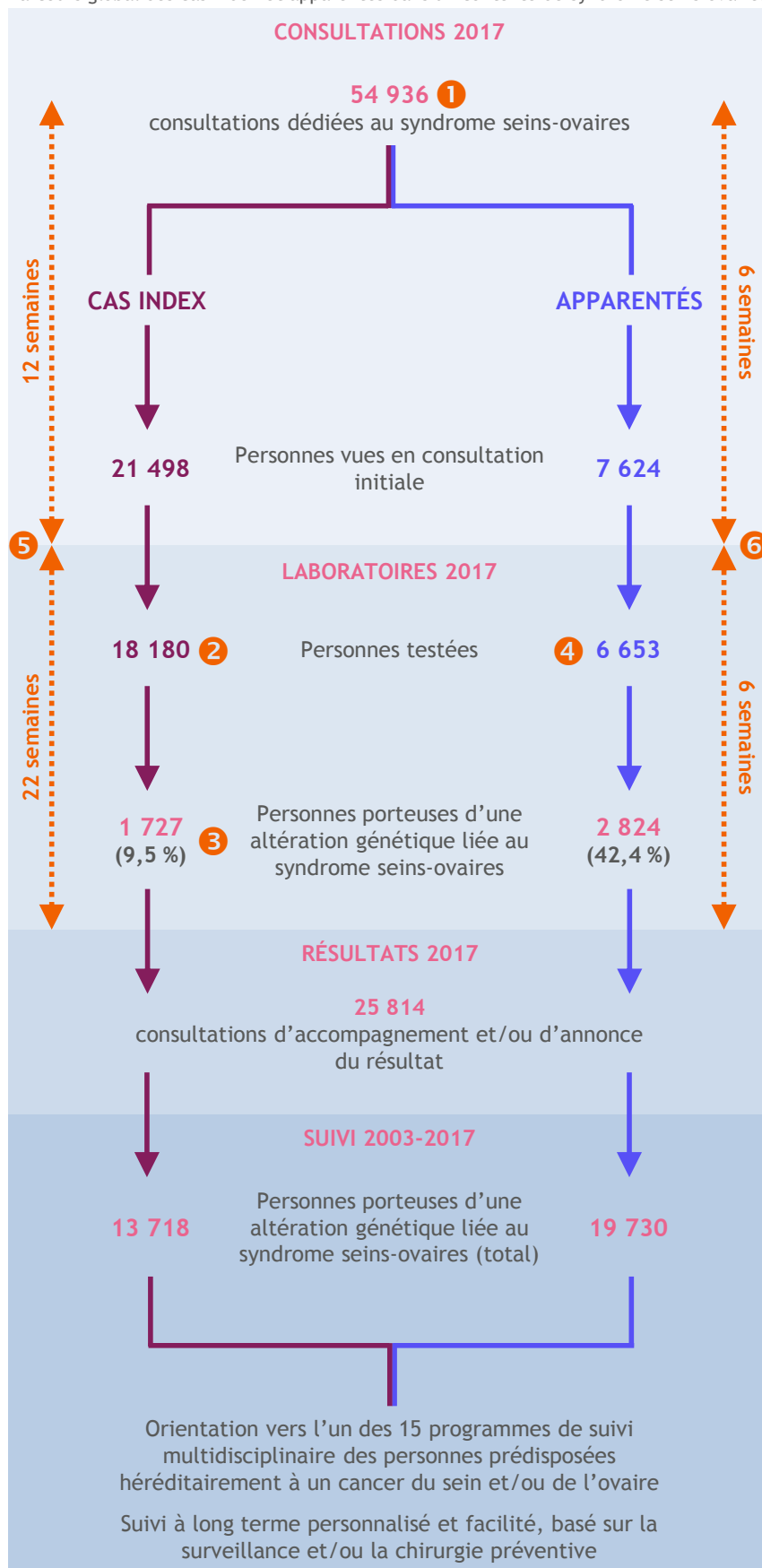
- ▶ 146 sites réalisant des consultations d'oncogénétique dédiées au syndrome seins-ovaires (comprenant les cancers de l'ovaire isolés) en France métropolitaine et au sein des départements d'outre-mer ;
- ▶ 18 laboratoires effectuant des tests génétiques sur les gènes *BRCA1* ou *BRCA2* ou bien sur un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

---

<sup>1</sup> The French Genetic and Cancer Consortium guidelines for multigene panel analysis in hereditary breast and ovarian cancer predisposition. Moretta and *al.* Bull Cancer. 2018 Oct;105(10):907-917.

[FIGURE 10] ► 2017 | 2003-2017 • 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 désignent des indicateurs qui font l'objet d'une description en accompagnement de la [FIGURE 10])

## LES CONSULTATIONS

- 1 En 2017, **54 936** consultations dédiées au syndrome seins-ovaires ont été réalisées, parmi lesquelles **3 474** dédiées aux cancers de l'ovaire isolés. Ce nombre progresse de façon continue d'une année sur l'autre, l'évolution de 6 % observée entre 2016 et 2017 étant cependant moins importante que les années précédentes (+ 14 % de 2015 à 2016 ; + 16 % de 2014 à 2015).

La moyenne régionale du nombre de consultations pour 100 000 habitants dédiées au syndrome seins-ovaires est de **75**, variant de 30 pour la Guadeloupe à 112 pour la région Pays de la Loire. Huit régions réalisent plus de 80 consultations pour 100 000 habitants (Auvergne - Rhône-Alpes, Bourgogne - Franche-Comté, Bretagne, Grand Est, Normandie, Occitanie, PACA-Corse et Pays de la Loire) contre six en 2016 et quatre en 2015. À l'inverse, la Guadeloupe et la Martinique restent en deçà des 40 consultations pour 100 000 habitants. ► [FIGURE 11]

## LES LABORATOIRES

- 2 Si une progression de + 6 % du nombre de consultations dédiées au syndrome seins-ovaires est observée entre 2016 et 2017, elle ne se répercute pas sur le nombre de cas index testés. L'examen des gènes *BRCA* ou d'un panel de gènes en lien avec le syndrome seins-ovaires, a en effet été mené chez **18 180** patientes en 2017, contre 17 821 en 2016 (= 2 %, + 359 patientes).
- 3 En 2017, le taux de mutations en lien avec le syndrome seins-ovaires identifiées chez les cas index varie de 7,1 % à 21,3 % d'un laboratoire à un autre. Ces variations peuvent témoigner d'une hétérogénéité des critères de prescriptions adoptés en amont des laboratoires et dépendre du nombre de gènes ayant donné lieu à la rédaction d'un compte rendu diagnostique en 2017. 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. ► [FIGURE 12]

L'infléchissement du taux global de mutations détectées (**9,5 % versus 9,9 %** en 2016 et 11,0 % en 2015), associé à une stagnation du nombre de tests génétiques effectués, se traduit logiquement par une diminution du nombre de patientes identifiées comme prédisposées héréditairement à un risque très élevé de cancer du sein et/ou de l'ovaire. Ainsi, en 2017, **1 727** patientes porteuses d'une mutation *BRCA1* (783), *BRCA2* (734), *PALB2* (120), *RAD51* (42) ou autres (48) ont été identifiées, soit 35 de moins qu'en 2016. ► [FIGURE 13]

- 4 L'identification d'une mutation chez une patiente permet de proposer un test génétique aux membres non malades de sa famille. En 2017, **6 653** apparentés ont été testés dans un contexte de syndrome seins-ovaires. Quasiment quatre membres d'une même famille (**3,9**) ont ainsi effectué un test génétique suite à l'identification d'une mutation de prédisposition chez une patiente.

## LES DÉLAIS

- 5 En 2017, 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 à six semaines est observé depuis. Il est dû à l'augmentation continue du nombre de cas index accédant à une consultation d'oncogénétique. Toutes indications confondues, ce nombre a été multiplié par 1,7 entre 2012 et 2017, avec 12 601 cas index supplémentaires reçus en consultation (30 442 en 2017 contre 17 841 en 2012). ► [FIGURE 5]

À l'inverse, la durée d'un examen complet des gènes *BRCA* (ou d'un panel de gènes en lien avec le syndrome seins-ovaires) continue de diminuer depuis 2015. Elle est de **22 semaines** (médiane), soit 14 semaines de moins qu'en 2012 alors que le nombre de patientes testées a plus que doublé (18 180 en 2017 contre 8 316 en 2012 ; x 2,2). ► [FIGURE 14]

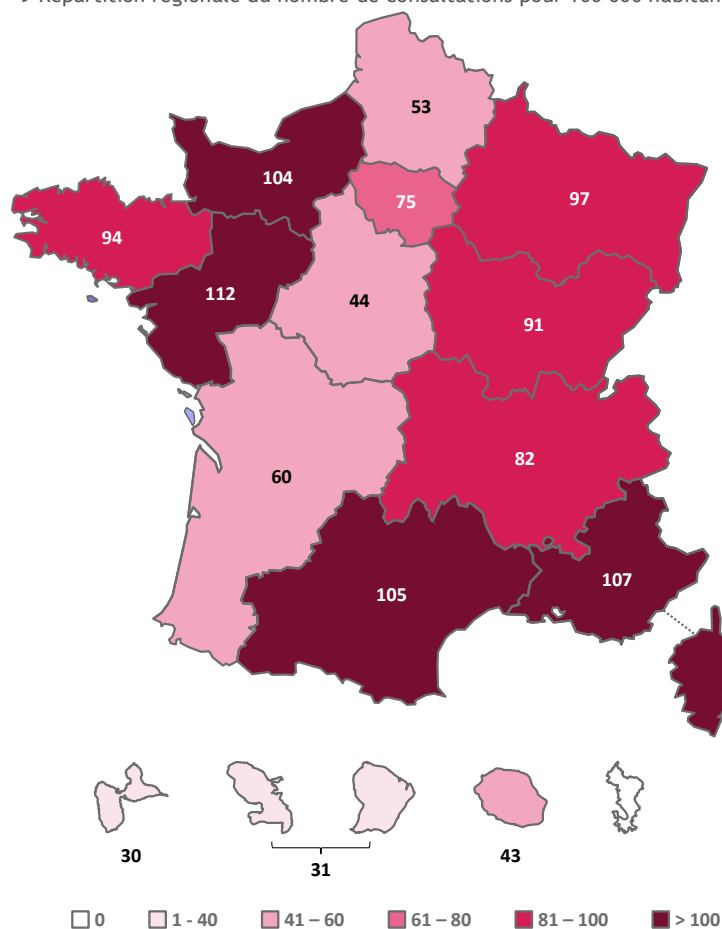
Cette réduction des délais de rendu des résultats s'explique par l'utilisation de la technologie NGS au sein de l'ensemble des laboratoires réalisant des tests génétiques dans un contexte de syndrome seins-ovaires. Utilisé tout au long de l'année 2017, le NGS contribue à absorber progressivement les files actives et, par conséquent, à diminuer voire supprimer le temps d'attente avant analyse.

En outre, lorsque le résultat du test génétique a une incidence directe sur le parcours de soins de la patiente (prescription d'un inhibiteur de PARP, 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 mis en place des **procédures accélérées**. Dans le cadre du syndrome seins-ovaires (comprenant les cancers de l'ovaire isolés), 3 724 patientes ont ainsi bénéficié d'un tel parcours en 2017 (2 941 en 2016, 2 469 en 2015, 1 185 en 2014), obtenant en moyenne un rendez-vous en consultation dans les 12 jours suivant la demande initiale (min : 1 jour ; max : 36 jours), les laboratoires réalisant l'analyse complète des gènes *BRCA* en 48 jours (min : 15 jours ; max : 91 jours).

- 6 En 2017, un apparenté a en moyenne obtenu le résultat de son test ciblé en 3 mois, cette durée comprenant le délai d'obtention du rendez-vous en consultation (**6 semaines**) ainsi que la réalisation du test par le laboratoire (**6 semaines**).

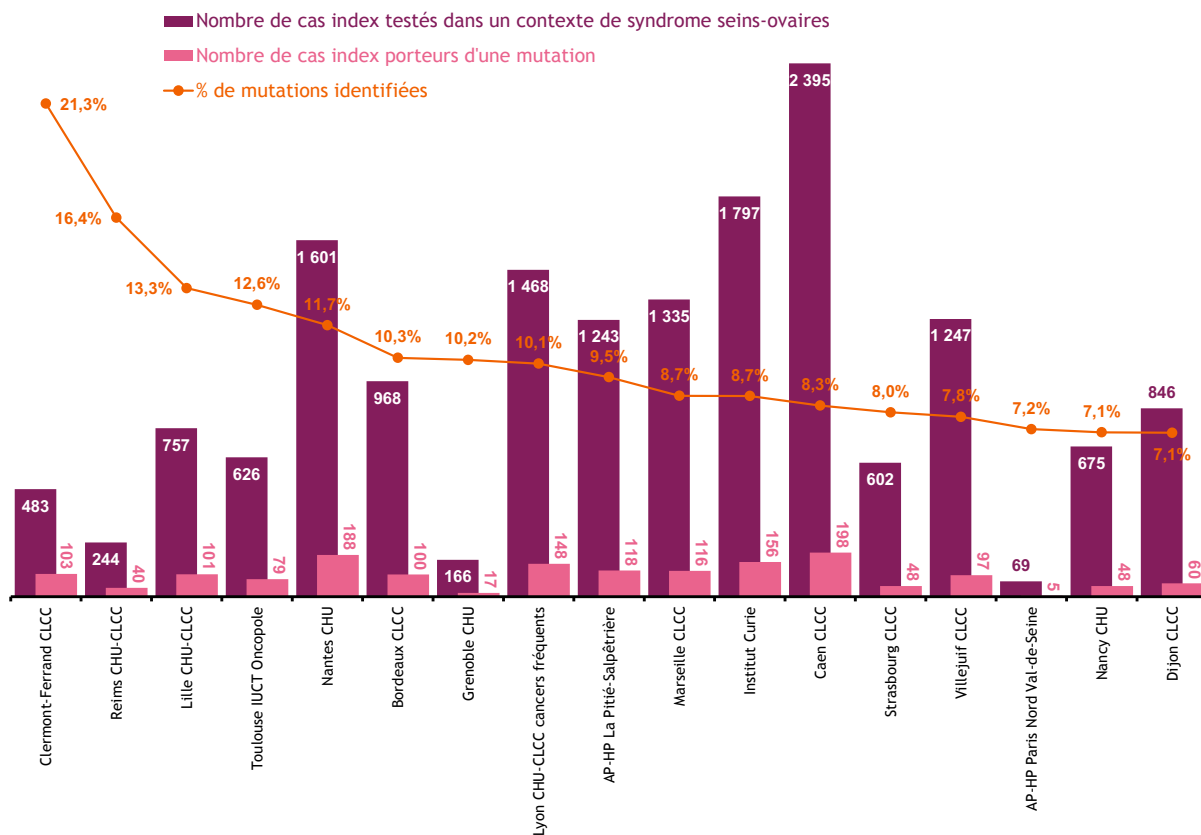
[FIGURE 11] ► 2017 • Consultations d'oncogénétique • Syndrome seins-ovaires • Régions

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



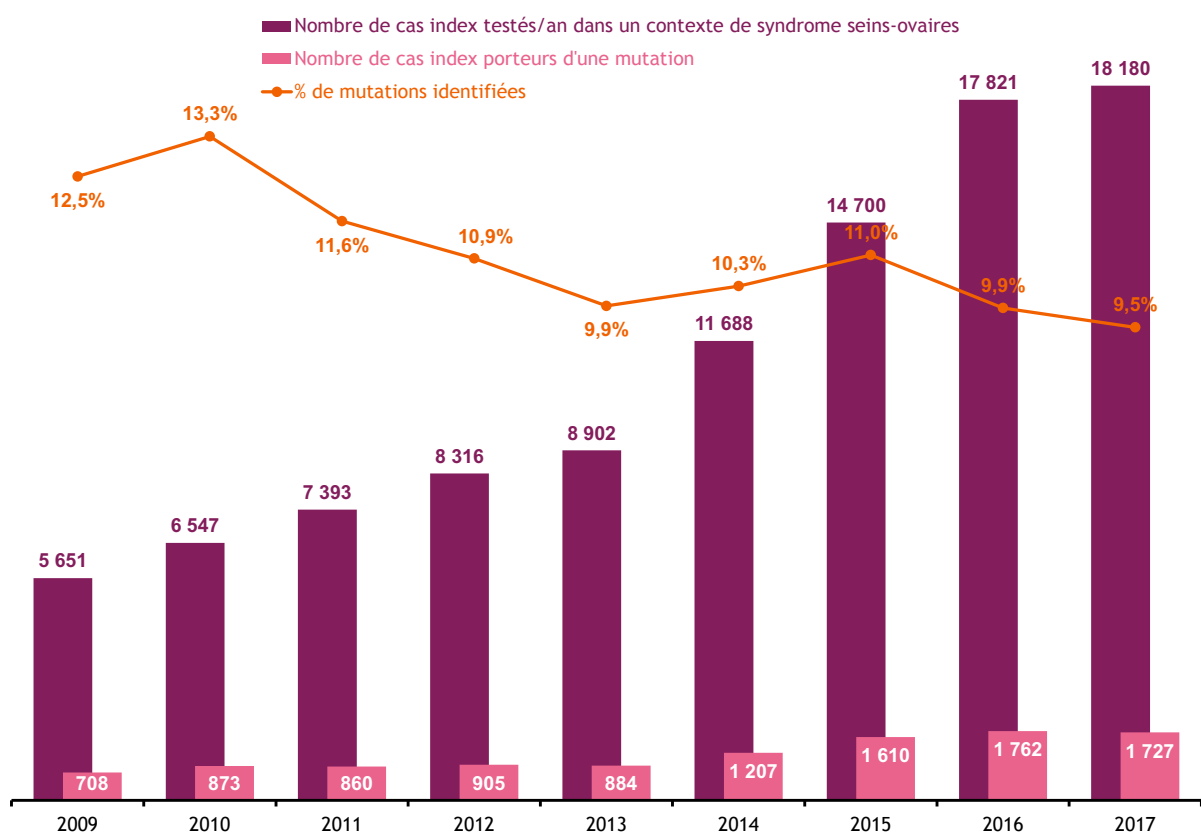
[FIGURE 12] ► 2017 • Laboratoires d'oncogénétique • Syndrome seins-ovaires • Tests génétiques

► Pourcentage de mutations identifiées, nombre de cas index testés et nombre de cas index porteurs d'une mutation ◀



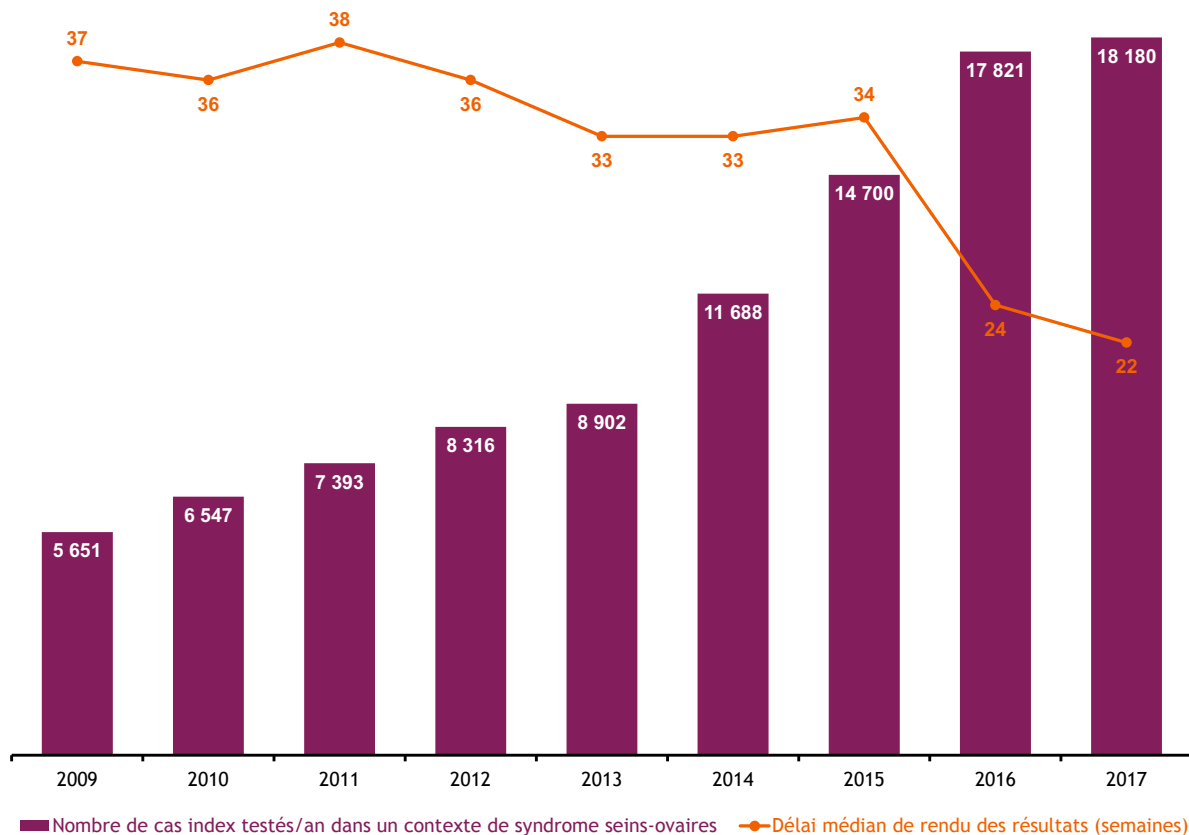
[FIGURE 13] ► 2009-2017 • Laboratoires d'oncogénétique • Syndrome seins-ovaires • Tests génétiques

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



[FIGURE 14] ► 2009-2017 • Laboratoires d'oncogénétique • Syndrome seins-ovaires • Délais

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



## 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 presque 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.

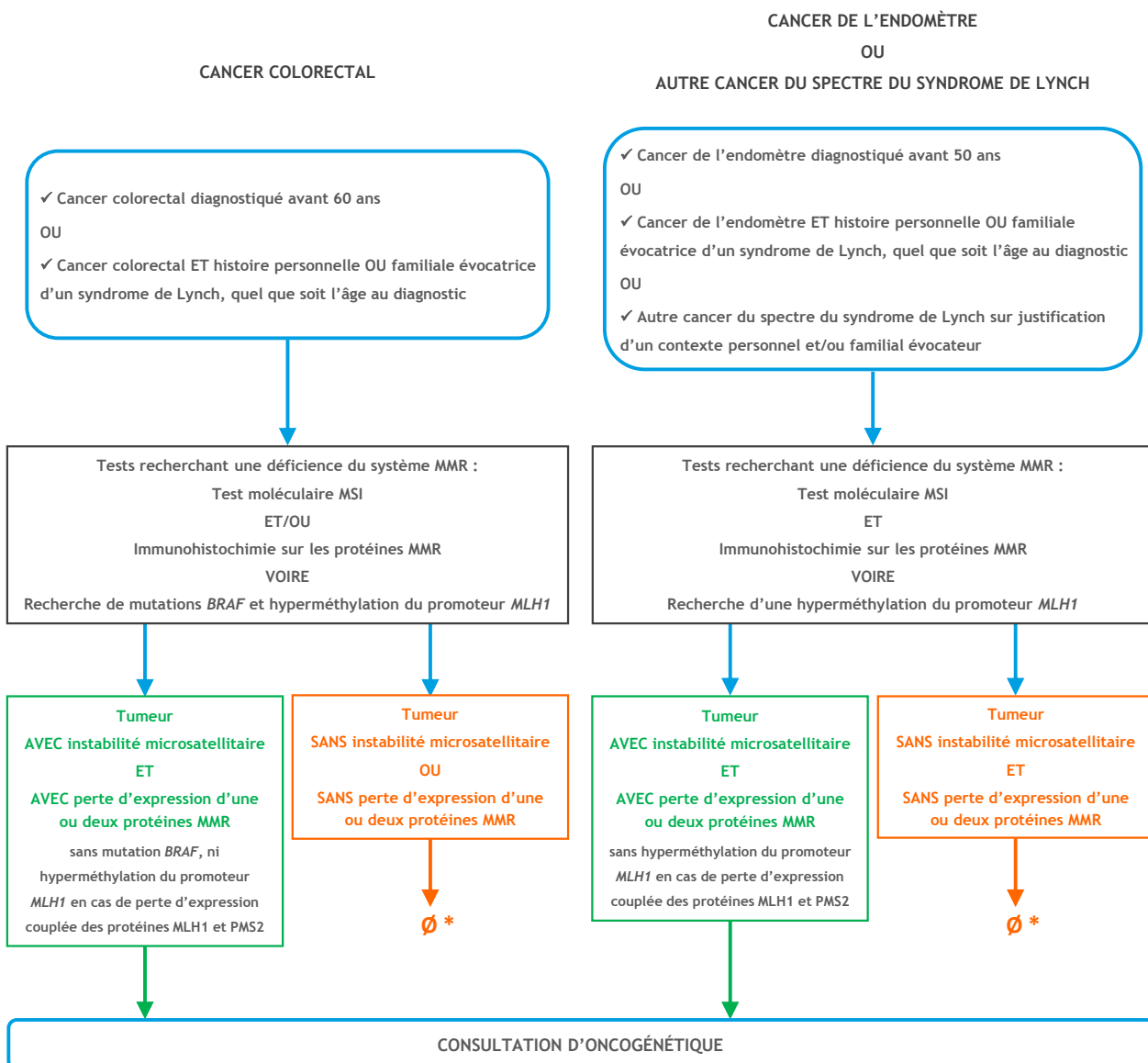
La défaillance du système MMR se traduit en effet par une perte d'expression d'une ou deux protéines MMR et par une augmentation des erreurs lors de la réplication de l'ADN. Celles-ci touchent plus particulièrement les microsatellites, séquences d'ADN mono, di ou trinuécléotides répétées en tandem au 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 microsatellites 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 microsatellites sous la forme d'allèles de tailles variables 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 sur la tumeur 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 15] ► 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 ◀

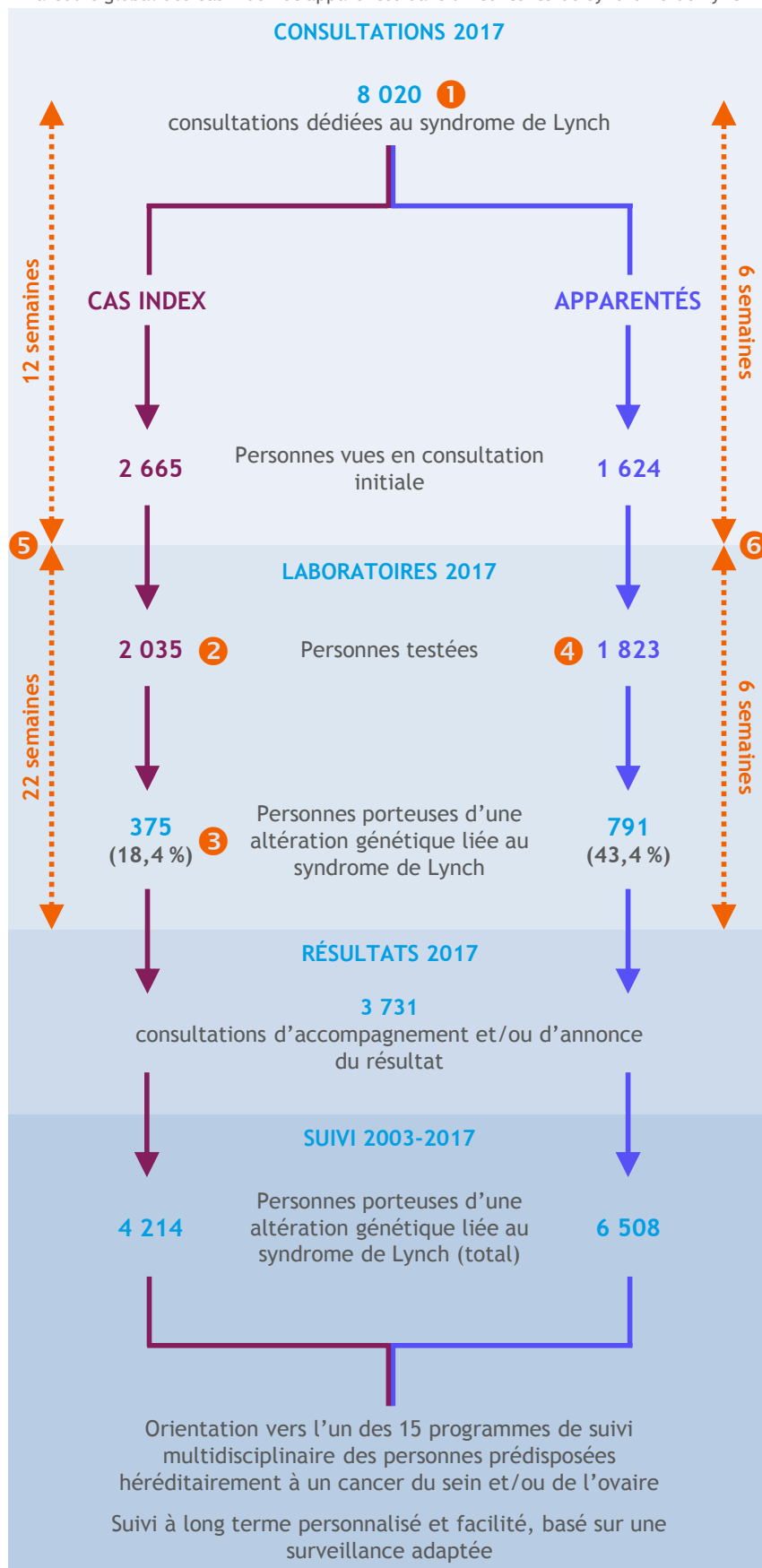


\* Un résultat qui n'est pas en faveur du diagnostic de syndrome de Lynch doit néanmoins être interprété en fonction des données cliniques du patient et de ses antécédents familiaux, particulièrement lorsqu'une prédisposition génétique à une pathologie digestive autre que le syndrome de Lynch est envisagée.

<sup>2</sup> « Tests somatiques recherchant une déficience du système MMR au sein des tumeurs du spectre du syndrome de Lynch », Collection Outils pour la pratique, Institut national du cancer, juin 2016.

[FIGURE 16] ► 2017 | 2003-2017 • 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** désignent des indicateurs qui font l'objet d'une description en accompagnement de la [FIGURE 16])

## LES CONSULTATIONS

- 1 En 2017, le nombre de consultations dédiées au syndrome de Lynch a progressé de + 9 %, atteignant le chiffre de **8 020**, soit 670 de plus qu'en 2016.

La moyenne régionale du nombre de consultations pour 100 000 habitants dédiées au syndrome de Lynch reste cependant de **11**. Ce chiffre est à mettre en regard avec le nombre moyen de 75 consultations pour 100 000 habitants réalisées lorsqu'il s'agit du syndrome seins-ovaires, démontrant l'écart d'accès au dispositif national d'oncogénétique pour ces deux prédispositions dont les incidences sont pourtant proches. Ainsi, en ce qui concerne le syndrome de Lynch, le maximum de 32 consultations pour 100 000 habitants observé en région Pays de la Loire correspond aux valeurs minimales enregistrées en Guadeloupe (30) et en Martinique (31) dans un contexte de syndrome seins-ovaires. ► [FIGURE 17]

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

- 2 Si une progression de + 9 % du nombre de consultations d'oncogénétique dédiées au syndrome Lynch est observée chaque année depuis deux ans, elle ne se répercute pas sur le nombre de cas index testés en 2017. L'examen des gènes *MMR* et/ou *EPCAM*, voire d'un panel de gènes en lien avec le syndrome de Lynch, a en effet été mené chez **2 035** patients en 2017, contre 2 460 en 2016, soit une diminution de - 17 %.

- 3 En 2017, le taux global de mutations *MMR* et/ou *EPCAM* identifiées chez les cas index est de **18,4 %**, variant de 7,7 % à 45,5 % d'un laboratoire à un autre. Ces variations peuvent s'expliquer 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 41,3 % chez les patients présentant une tumeur avec instabilité microsatellitaire et perte d'expression d'une ou deux protéines *MMR* (256 / 620) ► [TABLEAU 4]. À l'inverse, une altération constitutionnelle n'est identifiée que chez 7,6 % des cas index lorsque les résultats de ces tests tumoraux 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.

En 2017, 18 420 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 1 733 patients présentant une tumeur avec déficience du système *MMR*. Le décalage entre ces 1 733 patients, dont les résultats des tests tumoraux sont en faveur du diagnostic de syndrome de Lynch (étude de la méthylation du promoteur *MLH1* prise en compte, recherche de mutations *BRAF* non prise en compte), et les 620 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 18]

- 4 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 2017, **1 823** apparentés ont été testés dans un contexte de syndrome de Lynch. Près de cinq membres d'une même famille (**4,9**) ont ainsi effectué un test génétique suite à l'identification d'une mutation de prédisposition chez un cas index.

## LES DÉLAIS

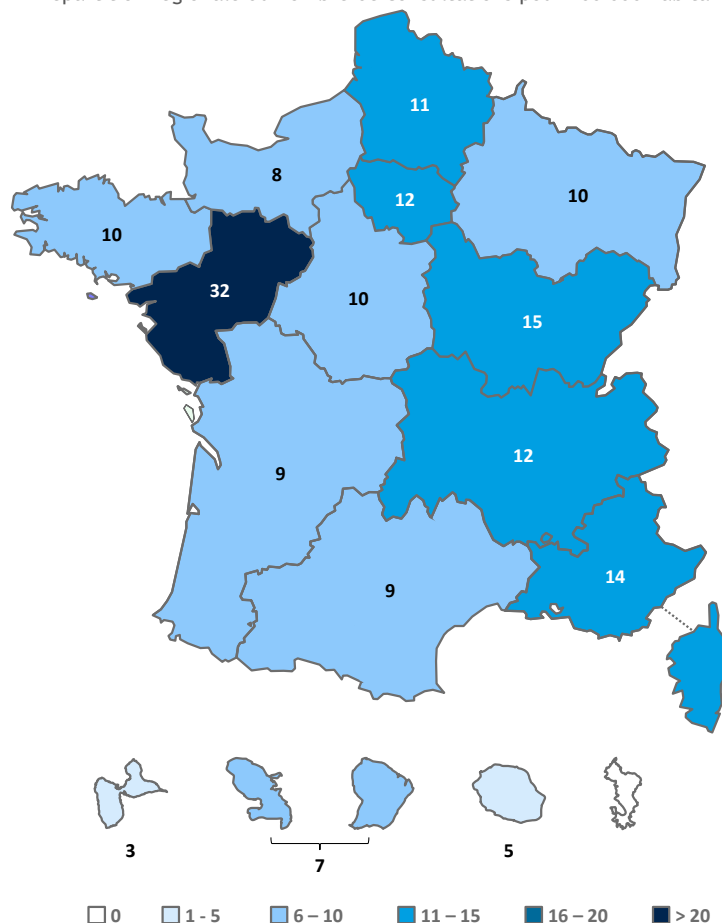
- 5 Comme pour le syndrome seins-ovaires, le délai médian d'obtention d'un premier rendez-vous en consultation pour un cas index est de **12 semaines** en 2017. L'allongement de quatre à six semaines observé depuis 2012 peut s'expliquer par la progression du nombre de patients orientés vers une consultation (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 **22 semaines** en 2017 (médiane). Après un pic à 31 semaines en 2014 puis des réductions régulières depuis, le délai médian de réponse des laboratoires correspond à celui observé en 2013, alors que 469 cas index de plus ont été testés. ► [FIGURE 19]

- 6 En 2017, dans un contexte de syndrome de Lynch ou de syndrome seins-ovaires, les délais moyens observés pour les apparentés sont équivalents. Un apparenté a ainsi obtenu le résultat de son test ciblé en 3 mois, cette durée comprenant le délai d'obtention du rendez-vous en consultation (**6 semaines**) ainsi que la réalisation du test par le laboratoire (**6 semaines**).

[FIGURE 17] ► 2017 • Consultations d'oncogénétique • Syndrome de Lynch • Régions

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



[TABLEAU 4] ► 2017 • Laboratoires d'oncogénétique • Syndrome de Lynch • Tests génétiques

► 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) ◀

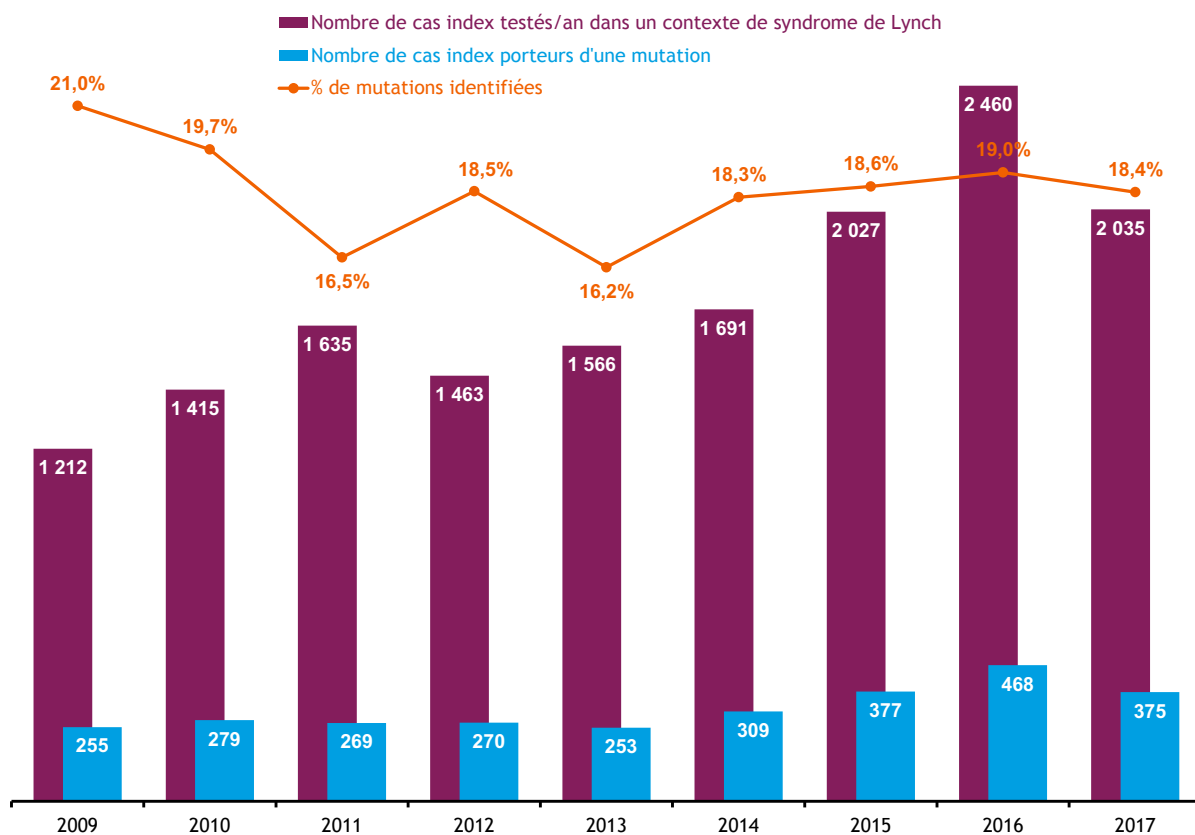
| Laboratoires                         | Cas index totaux |            |               | Cas index avec tumeur présentant une déficience du système <i>MMR</i> |            |               | Cas index avec tumeur sans déficience du système <i>MMR</i> identifiée ou de statut indéterminé |            |              |
|--------------------------------------|------------------|------------|---------------|-----------------------------------------------------------------------|------------|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|--------------|
|                                      | TEST             | MUT        | %             | TEST                                                                  | MUT        | %             | TEST                                                                                            | MUT        | %            |
| Strasbourg CHU                       | 11               | 5          | 45,5 %        | 8                                                                     | 3          | 37,5 %        | 3                                                                                               | 2          | 66,7 %       |
| AP-HP<br>Paris Nord Val-de-Seine     | 7                | 3          | 42,9 %        | 7                                                                     | 3          | 42,9 %        | /                                                                                               | /          | /            |
| Lille CHU-CLCC                       | 94               | 32         | 34,0 %        | 53                                                                    | 29         | 54,7 %        | 41                                                                                              | 3          | 7,3 %        |
| Lyon CHU-CLCC<br>(cancers fréquents) | 171              | 46         | 26,9 %        | 111                                                                   | 45         | 40,5 %        | 60                                                                                              | 1          | 1,7 %        |
| Rouen CHU                            | 263              | 66         | 25,1 %        | 137                                                                   | 51         | 37,2 %        | 126                                                                                             | 15         | 11,9 %       |
| AP-HP<br>La Pitié-Salpêtrière        | 201              | 49         | 24,4 %        | 38                                                                    | 26         | 68,4 %        | 163                                                                                             | 23         | 14,1 %       |
| Villejuif CLCC                       | 42               | 10         | 23,8 %        | 13                                                                    | 5          | 38,5 %        | 29                                                                                              | 5          | 17,2 %       |
| Bordeaux CLCC                        | 111              | 26         | 23,4 %        | 39                                                                    | 26         | 66,7 %        | 72                                                                                              | 0          | 0,0 %        |
| AP-HP<br>Paris Centre Paris Ouest    | 80               | 14         | 17,5 %        | 24                                                                    | 7          | 29,2 %        | 56                                                                                              | 7          | 12,5 %       |
| Dijon CLCC                           | 40               | 7          | 17,5 %        | 12                                                                    | 7          | 58,3 %        | 28                                                                                              | 0          | 0,0 %        |
| Clermont-Ferrand CLCC                | 117              | 17         | 14,5 %        | NR                                                                    | NR         | NR            | 117                                                                                             | 17         | 14,5 %       |
| Nancy CHU                            | 58               | 8          | 13,8 %        | 20                                                                    | 6          | 30,0 %        | 38                                                                                              | 2          | 5,3 %        |
| Nantes CHU                           | 182              | 22         | 12,1 %        | 83                                                                    | 20         | 24,1 %        | 99                                                                                              | 2          | 2,0 %        |
| Montpellier CHU                      | 170              | 18         | 10,6 %        | 21                                                                    | 18         | 85,7 %        | 149                                                                                             | 0          | 0,0 %        |
| Marseille CLCC                       | 178              | 17         | 9,6 %         | 2                                                                     | 0          | 0,0 %         | 176                                                                                             | 17         | 9,7 %        |
| Toulouse IUCT Oncopole               | 127              | 10         | 7,9 %         | 52                                                                    | 10         | 19,2 %        | 75                                                                                              | 0          | 0,0 %        |
| Institut Curie                       | 183              | 14         | 7,7 %         | NR                                                                    | NR         | NR            | 183                                                                                             | 14         | 7,7 %        |
| <b>TOTAL</b>                         | <b>2 035</b>     | <b>364</b> | <b>17,9 %</b> | <b>620</b>                                                            | <b>256</b> | <b>41,3 %</b> | <b>1 415</b>                                                                                    | <b>108</b> | <b>7,6 %</b> |

\* Cinq cas index porteurs d'une mutation *MMR*, identifiés au CHU de Rennes à travers un panel élargi « polyposes adénomateuses familiales » et six cas index, identifié au CHU de Lille, présentant une hyperméthylation constitutionnelle du promoteur *MLH1* ne sont pas pris en compte au sein de ce tableau.

TEST : nombre de cas index testés | MUT : nombre de cas index porteurs d'une mutation *MMR* ou *EPCAM*

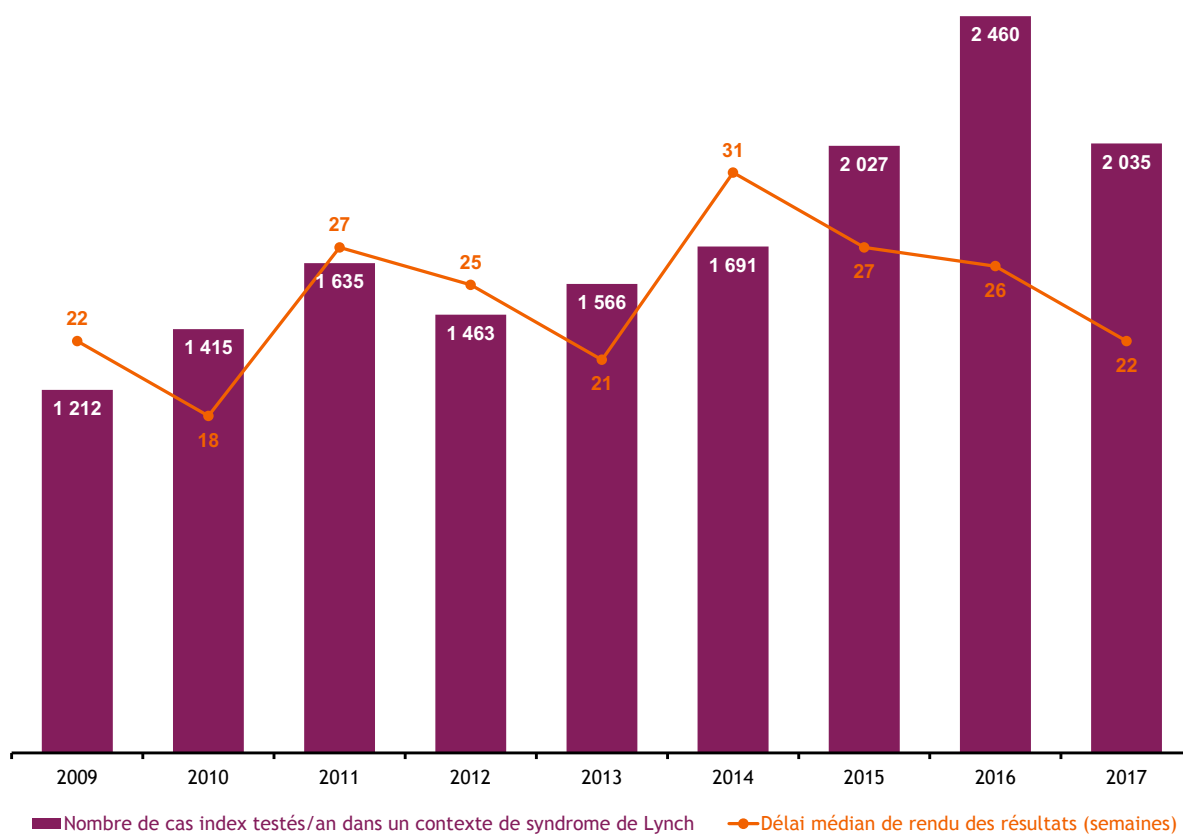
[FIGURE 18] ► 2009-2017 • Laboratoires d'oncogénétique • Syndrome de Lynch • Tests génétiques

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



[FIGURE 19] ► 2009-2017 • Laboratoires d'oncogénétique • Syndrome de Lynch • Délais

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





## CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Le développement du diagnostic des prédispositions génétiques aux cancers, *via* le renforcement du dispositif national d'oncogénétique (consultations, laboratoires et suivi), est porté par les trois Plans cancer successifs (2003-2007, 2009-2013 et 2014-2019). En 2017, le dispositif d'oncogénétique s'organise autour de :

- ▶ 148 sites de consultations d'oncogénétique ;
- ▶ 26 laboratoires en charge de la réalisation des tests génétiques prescrits au décours d'une consultation ;
- ▶ 17 programmes de suivi multidisciplinaire des personnes prédisposées héréditairement au cancer.

En progression régulière depuis 2003, et bien qu'un léger infléchissement de cette croissance soit à noter entre 2016 et 2017, le nombre global de consultations atteint son niveau le plus élevé en 2017 avec 77 478 consultations effectuées 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. Cependant, des retards persistent dans certaines régions qui affichent un accès encore trop restreint au dispositif d'oncogénétique et, ce qui n'avait jamais été observé auparavant, l'activité de trois régions importantes (Auvergne - Rhône-Alpes, Grand Est, PACA - Corse) n'a pas évolué de 2016 à 2017.

Le léger infléchissement de la progression des consultations globales (+ 8 % entre 2016 et 2017) s'accompagne d'un ralentissement de l'augmentation du nombre de cas index testés (29 404, + 4 % de 2016 à 2017 ; + 15 % de 2015 à 2016 ; + 19 % de 2014 à 2015 ; + 21 % de 2013 à 2014). Il est à noter que les fortes progressions enregistrées ces dernières années peuvent aussi s'expliquer par l'implémentation du NGS qui a contribué à accroître les capacités d'analyse des laboratoires et ainsi permis d'absorber progressivement leurs files actives. Parallèlement, le nombre d'apparentés testés par les 26 laboratoires d'oncogénétique progresse depuis deux ans, atteignant 11 744, soit une progression de + 14 % par rapport à 2016. En 2017, 3 865 cas index et 4 948 apparentés ont ainsi été identifiés comme porteurs d'une mutation les prédisposant héréditairement à un cancer (tous gènes confondus).

La relative stabilité de l'activité des consultations et des laboratoires d'oncogénétique se traduit par une meilleure maîtrise des délais. En 2017, les délais d'obtention d'un premier rendez-vous en consultation ont respectivement été de 12 et 6 semaines pour un cas index et pour un apparenté (médiane). Parallèlement, les délais de réponse de la part des laboratoires se réduisent dans un contexte de suspicion de syndrome seins-ovaires ou de syndrome de Lynch, avec des médianes équivalentes de 22 semaines. En outre, lorsque le résultat du test génétique a une incidence directe sur le parcours de soins du patient, consultations et laboratoires ont mis en place des procédures accélérées, permettant de réduire considérablement le délai de rendu des résultats. Compte tenu de la gravité des pathologies et de l'impact des résultats de génétique constitutionnelle sur la prévention et le suivi des familles à risque très élevé de cancer, l'effort doit se poursuivre afin d'optimiser les durées de toutes les étapes du parcours en oncogénétique (consultation initiale, test génétique, annonce du résultat).

Les consultations dédiées au syndrome seins-ovaires et aux pathologies digestives (syndrome de Lynch et polyposes adénomateuses familiales principalement) représentent 88 % du nombre total de consultations. Tandis que des progressions régulières sont observées depuis 2003 concernant le syndrome seins-ovaires, l'identification des personnes atteintes par un syndrome de Lynch n'est pas encore optimale. En effet, depuis 2003, le dispositif d'oncogénétique a permis d'identifier 33 448 personnes porteuses d'une altération génétique en lien avec le syndrome seins-ovaires et seulement 10 722 personnes porteuses d'une mutation liée au syndrome de Lynch, alors que les incidences de ces deux prédispositions sont pourtant proches.

La progression du nombre de consultations dédiées au syndrome seins-ovaires devrait se poursuivre dans les années à venir avec l'arrivée de thérapies ciblées s'adressant à des patientes porteuses d'une altération génétique constitutionnelle. Premier inhibiteur de PARP à avoir obtenu une AMM européenne, l'olaparib peut, par exemple, être prescrit en traitement d'entretien (à la suite d'au moins deux lignes de chimiothérapies) à des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire ; la sensibilité de la tumeur au platine et la présence de mutations constitutionnelles et/ou tumorales des gènes *BRCA1* et *BRCA2* conditionnant la prescription. La fréquence élevée de ces mutations dans les cancers de l'ovaire, ainsi que le caractère constitutionnel de la majorité d'entre elles, confèrent une portée familiale majeure aux tests génétiques *BRCA* à réaliser dans l'optique d'une prescription potentielle d'inhibiteur de PARP. Afin d'encadrer le parcours de ces patientes en génétique oncologique, l'Institut national du cancer a publié un outil pour la pratique au sein duquel une consultation d'oncogénétique est préconisée, dès le diagnostic initial, pour toute nouvelle patiente atteinte d'un cancer de l'ovaire<sup>3</sup>. Cette préconisation s'applique également aux patientes en situation de rechute pour lesquelles consultation d'oncogénétique et recherche du statut *BRCA* n'ont pas été réalisées auparavant. Dans un tel contexte, une évolution du nombre de consultations dédiées aux cancers de l'ovaire isolés est à noter depuis quatre ans, avec 3 474 consultations réalisées en 2017 contre 3 374 en 2016, 2 445 en 2015 et seulement 1 185 en 2014. Les résultats concluants d'essais cliniques de phase III, recourant à un inhibiteur de PARP pour traiter, suite à une première ligne de chimiothérapie, certains cancers du sein localement avancés ou métastatiques ou certains cancers de l'ovaire, devraient conduire à l'obtention de nouvelles autorisations en 2019, nécessitant d'adapter les préconisations nationales dédiées au parcours en génétique oncologique des malades potentiellement éligibles à un traitement par inhibiteur de PARP.

Concernant le syndrome de Lynch, outre une histoire personnelle et familiale évocatrice, 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. Ce test tumoral est réalisé par les plateformes de génétique moléculaire des cancers. Le décalage entre le nombre de patients candidats à une consultation d'oncogénétique identifiés par les plateformes (1 733 patients) et ceux parvenant au dispositif d'oncogénétique suite à ce screening tumoral (620) montre que l'orientation en oncogénétique reste encore largement insuffisante. Pour remédier à ce déficit d'accès, différentes actions ont été menées ou sont en cours de réalisation. Elles visent à :

- ▀ accroître la connaissance de ce syndrome et la prescription de tests tumoraux recherchant une déficience du système MMR au sein des tumeurs du spectre du syndrome de Lynch par l'ensemble des cliniciens concernés ;
- ▀ clarifier et harmoniser le processus global de réalisation de ces tests, de la prescription au rendu du résultat ;
- ▀ renforcer les interactions entre les professionnels d'une région (cliniciens, oncogénéticiens, biologistes moléculaires et pathologistes)
- ▀ mieux informer les patients concernés.

Les différentes actions portées par les trois Plans cancer et menées par l'Institut national du cancer et la Direction générale de l'offre de soins doivent permettre de soutenir et d'accompagner chaque étape du parcours des personnes en oncogénétique, de l'identification du risque très élevé de cancer jusqu'au suivi spécifique, multidisciplinaire et facilité, en passant par l'accès à des traitements innovants lorsque cela est possible.

---

<sup>3</sup> « Cancer de l'ovaire et inhibiteur de PARP : parcours des patientes en génétique oncologique », collection Outils pour la pratique, Institut national du cancer, février 2017.

---

**ONCOGÉNÉTIQUE EN 2017**  
**/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  
ISBN : 978-2-37219-424-2  
ISBN net : 978-2-37219-425-9

DEPÔT LÉGAL FÉVRIER 2019

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

ADONCOG19

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

