JUIN 2020

APPUI À LA DÉCISION

ONCOGÉNÉTIQUE EN 2018

/consultations, laboratoires et suivi (2017 et 2018)

e-cancer.fr

INSTITUT NATIONAL DU CANCER

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 2018 /consultations, laboratoires et suivi (2017 et 2018), INCa, juin 2020

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 2018, CHIFFRES CLÉS 6
ONCOGÉNÉTIQUE, ÉVOLUTION 2016-2018 7

CONSULTATIONS 8
1. ACTIVITÉ NATIONALE 9
2. ACTIVITÉ RÉGIONALE 10
4. ACTIVITÉ SELON LE TYPE DE CONSULTATION 12
5. DÉLAIS D'OBTENTION D'UN RENDEZ-VOUS 13

LABORATOIRES 15
1. ACTIVITÉ NATIONALE 16
2. ACTIVITÉ AU SEIN DES LABORATOIRES 18
3. CAS INDEX ET APPARENTÉS PORTEURS D'UNE ALTÉRATION GÉNÉTIQUE 19
FOCUS SUR LE SYNDROME SEINS-OVAIRES 22
FOCUS SUR LE SYNDROME DE LYNCH 28

SUIVI 36
1. PRÉSENTATION DES PROGRAMMES 37
2. DÉROULEMENT DU SUIVI 39
2.1. SCHÉMA GÉNÉRAL 39
2.2. RÉUNIONS DE CONCERTATION PLURIDISCIPLINAIRE 43
2.3. RESSOURCES INFORMATIQUES 45
3. ACTIVITÉ AVANT 2017, EN 2017, EN 2018 48
3.1. SYNDROME SEINS-OVAIRES 48
3.2. SYNDROME DE LYNCH 50
3.3. POLYPOSES ADÉNOMATEUSES FAMILIALES 52

RESSOURCES HUMAINES EN ONCOGÉNÉTIQUE 54
1. CONSULTATIONS 54
2. SUIVI 56

CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES 57

Rédaction

- **Sophie DEVEAUX**, chef de projets, Département Biologie, Transfert et Innovations, Pôle Recherche et Innovation, INCa (Julien BLIN et Frédérique NOVAK pour une partie du texte initial)
- **Sophie LE RICOUSSE**, responsable du Département Biologie, Transfert et Innovations, INCa

GLOSSAIRE

	CONSULTATIONS & LABORATOIRES D'ONCOGÉNÉTIQUE
APP	Apparenté : personne à risque dans la famille d'un cas index chez lequel une altération génétique constitutionnelle, prédisposant héréditairement à un cancer, a été identifiée
APP+	Apparenté porteur de l'altération génétique constitutionnelle familiale le prédisposant héréditairement à un cancer
CI	Cas index : personne malade dont les antécédents médicaux, personnels et/ou familiaux, sont évocateurs d'une forme héréditaire de cancer et première personne de la famille chez qui le test génétique est proposé
CI+	Cas index porteur d'une altération génétique constitutionnelle le prédisposant héréditairement à un cancer
DOM	Département d'outre-mer
IHC	Immunohistochimie
MMR	MisMatch Repair : système d'identification et de réparation des mésappariements de l'ADN
MSI	MicroSatellite Instability : instabilité des microsatellites (séquences d'ADN mono, di ou trinucléotidiques répétées en tandem) généralement révélatrice d'une déficience du système MMR
NGS	Next Generation Sequencing : séquençage de nouvelle génération permettant d'étudier plusieurs régions géniques simultanément

	SUIVI
ALT	Suivi en alternance de la personne prédisposée héréditairement au cancer, entre l'établissement affilié directement au programme de suivi multidisciplinaire et des équipes externes
EXT	Suivi à l'extérieur de la personne prédisposée héréditairement au cancer par des équipes qui travaillent en réseau avec le programme de suivi multidisciplinaire
GE	Gastroentérologie / Oncologie digestive
GYN	Gynécologie / Sénologie
INT	Suivi en interne de la personne prédisposée héréditairement au cancer par un établissement affilié directement au programme de suivi multidisciplinaire
OG	Oncogénétique
ONCO	Oncologie
PPS	Programme personnalisé de suivi
RCP	Réunion de concertation pluridisciplinaire
RRC	Réseau régional de cancérologie

	RESSOURCES HUMAINES
ARC	Attaché de recherche clinique
DGOS	Direction générale de l'offre de soins (ministère des Solidarités et de la Santé)
ETP	Équivalent temps plein
IDE	Infirmier diplômé d'État
NB	Nombre
TEC	Technicien d'études cliniques

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 les 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. En 2018, celui-ci s'organise autour de 149 sites de consultation répartis dans 103 villes sur l'ensemble du territoire (France métropolitaine et départements d'outre-mer) ► [PAGE 8]. Il se compose, par ailleurs, de 26 laboratoires en charge de la réalisation des tests génétiques prescrits au cours des 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 apparentés malades) ou de membres non malades de leur famille (apparentés asymptomatiques).

Ces personnes identifiées comme à très haut risque de cancer sont alors orientées vers l'un des 17 programmes régionaux ou interrégionaux de suivi soutenus depuis fin 2012 par la Direction générale de l'offre de soins (DGOS) et l'Institut national du cancer (INCa) ► [PAGE 36]. Ces programmes permettent de proposer aux patients concernés un suivi spécifique, basé sur la surveillance et/ou la chirurgie préventive (chirurgie prophylactique) et adapté aux différents risques tumoraux associés à l'altération génétique identifiée. Ils reposent sur quatre missions principales :

- 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 de l'établissement (ou des établissements) associé(s) du projet (INT), soit à l'extérieur (EXT), soit de façon alternée interne/externe (ALT) ;
- assurer une activité de recours et d'expertise pour les cas difficiles.

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.

Élaborée à partir des données d'activité transmises par l'ensemble des structures soutenues, cette synthèse constitue un état des lieux détaillé de l'activité des consultations et des laboratoires en 2018, ainsi que des programmes de suivi multidisciplinaire des personnes prédisposées héréditairement au cancer (2017-2018), permettant de dégager les points forts, les axes d'amélioration et les perspectives d'évolutions du dispositif national d'oncogénétique. Ce document s'adresse donc à l'ensemble des professionnels de santé intervenant ou pouvant intervenir dans le cadre de cette structuration et de ces programmes, ainsi qu'aux décideurs.

L'ONCOGÉNÉTIQUE EN 2018, CHIFFRES CLÉS

149 SITES DE CONSULTATIONS | **26** LABORATOIRES | **17** PROGRAMMES DE SUIVI

79 892 CONSULTATIONS	**107** CONSULTATIONS / 100 000 HABITANTS
2017 ▶ 2018 : + 3 %	2017 ▶ 2018 : + 2 %

CAS INDEX

30 588 VUS EN CONSULTATION	**11 SEMAINES** POUR OBTENIR UN RENDEZ-VOUS
2017 ▶ 2018 : + 0,5 %	2017 ▶ 2018 : - 1 SEMAINE
30 051* TESTÉS	**4 008*** PORTEURS D'UNE ALTÉRATION GÉNÉTIQUE**
2017 ▶ 2018 : entre + 2 et + 3 %*	2017 ▶ 2018 : entre + 3 et + 4 %*

APPARENTÉS

12 131 VUS EN CONSULTATION	**6 SEMAINES** POUR OBTENIR UN RENDEZ-VOUS
2017 ▶ 2018 : + 7 %	2017 ▶ 2018 : =
12 570* TESTÉS	**5 108*** PORTEURS D'UNE ALTÉRATION GÉNÉTIQUE**
2017 ▶ 2018 : entre + 7 et + 8 %*	2017 ▶ 2018 : entre + 3 et + 4 %*

**données non disponibles pour un laboratoire*
*** tous gènes confondus, 32 syndromes principaux*

ONCOGÉNÉTIQUE, ÉVOLUTION 2016-2018

	2016	2017	2018
CONSULTATIONS D'ONCOGÉNÉTIQUE			
Nombre de villes avec au moins une consultation d'oncogénétique	104	104	103
Nombre de sites de consultations d'oncogénétique	147	148	149
Nombre total de consultations d'oncogénétique réalisées	71 821	77 478	**79 892**
Moyenne régionale du nombre de consultations pour 100 000 habitants	99	105	107
Nombre de nouvelles familles (cas index)	28 414	30 442	**30 588**
Délai médian d'obtention d'un 1er rendez-vous pour un cas index	14 sem	12 sem	11 sem
Délai médian d'obtention d'un 1er rendez-vous pour un apparenté	7 sem	6 sem	6 sem
LABORATOIRES D'ONCOGÉNÉTIQUE			
Nombre total de cas index testés	20 845	29 404	30 051*
Nombre total d'apparentés testés	10 302	11 744	12 570*
SYNDROME SEINS-OVAIRES (comprenant les cancers de l'ovaire isolés)			
Nombre total de consultations dédiées au syndrome seins-ovaires	51 971	54 936	55 877**
Parmi elles, nombre de consultations dédiées aux cancers de l'ovaire isolés	3 374	3 474	3 596**
Moyenne régionale du nombre de consultations pour 100 000 habitants	72	75	76**
Cas index ayant bénéficié d'un test génétique en lien avec le syndrome seins-ovaires	17 821	18 180	18 633*
Cas index identifiés comme porteurs d'une mutation en lien avec le syndrome seins-ovaires	1 762	1 727	1 863*
Délai médian de réalisation du test génétique complet chez un cas index	24 sem	22 sem	18 sem*
Apparentés chez lesquels une mutation en lien avec le syndrome seins-ovaires est recherchée	6 417	6 653	7 499*
Apparentés identifiés comme porteurs d'une mutation en lien avec le syndrome seins-ovaires	2 504	2 824	3 101*
Délai médian de réalisation du test génétique ciblé chez un apparenté	6 sem	6 sem	5 sem*
Personnes ayant reçu un PPS quelle que soit l'année d'identification de la prédisposition	4 732	4 245	3 604
↘ Parmi elles, nombre ayant bénéficié d'au moins une séquence de suivi	3 091	3217	2 954
SYNDROME DE LYNCH			
Nombre total de consultations dédiées au syndrome de Lynch	7 350	8 020	8 004**
Moyenne régionale du nombre de consultations pour 100 000 habitants	11	11	11**
Cas index ayant bénéficié d'un test génétique en lien avec le syndrome de Lynch	2 460	2 035	2315
Cas index identifiés comme porteurs d'une mutation en lien avec le syndrome de Lynch	468	375	357
Délai médian de réalisation du test génétique complet chez un cas index	26 sem	22 sem	21 sem
Apparentés chez lesquels une mutation en lien avec le syndrome de Lynch est recherchée	1 734	1 823	1 727
Apparentés identifiés comme porteurs d'une mutation en lien avec le syndrome de Lynch	680	791	744
Délai médian de réalisation du test génétique ciblé chez un apparenté	5 sem	6 sem	7 sem
Personnes ayant reçu un PPS quelle que soit l'année d'identification de la prédisposition	1 175	1 092	1 101
↘ Parmi elles, nombre ayant bénéficié d'au moins une séquence de suivi	949	1 035	1 032

** Données non renseignées pour un laboratoire (tests uniquement dans un contexte de syndrome seins-ovaires en 2017)*
***Données non renseignées pour un site de consultation*

CONSULTATIONS

103 VILLES

149 SITES DE CONSULTATIONS

En 2018, la France compte :

- 82 consultations principales et 67 consultations avancées ;
- réparties dans 103 villes, en France métropolitaine et au sein des départements d'outre-mer.

[FIGURE 1] ▶ 2018 ● Dispositif national d'oncogénétique ● Consultations d'oncogénétique

◗ Répartition géographique des différents sites de consultations d'oncogénétique en 2018 ◖

1. ACTIVITÉ NATIONALE

79 892

CONSULTATIONS EN 2018

- 79 892 consultations d'oncogénétique ont été effectuées en 2018.
- 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.

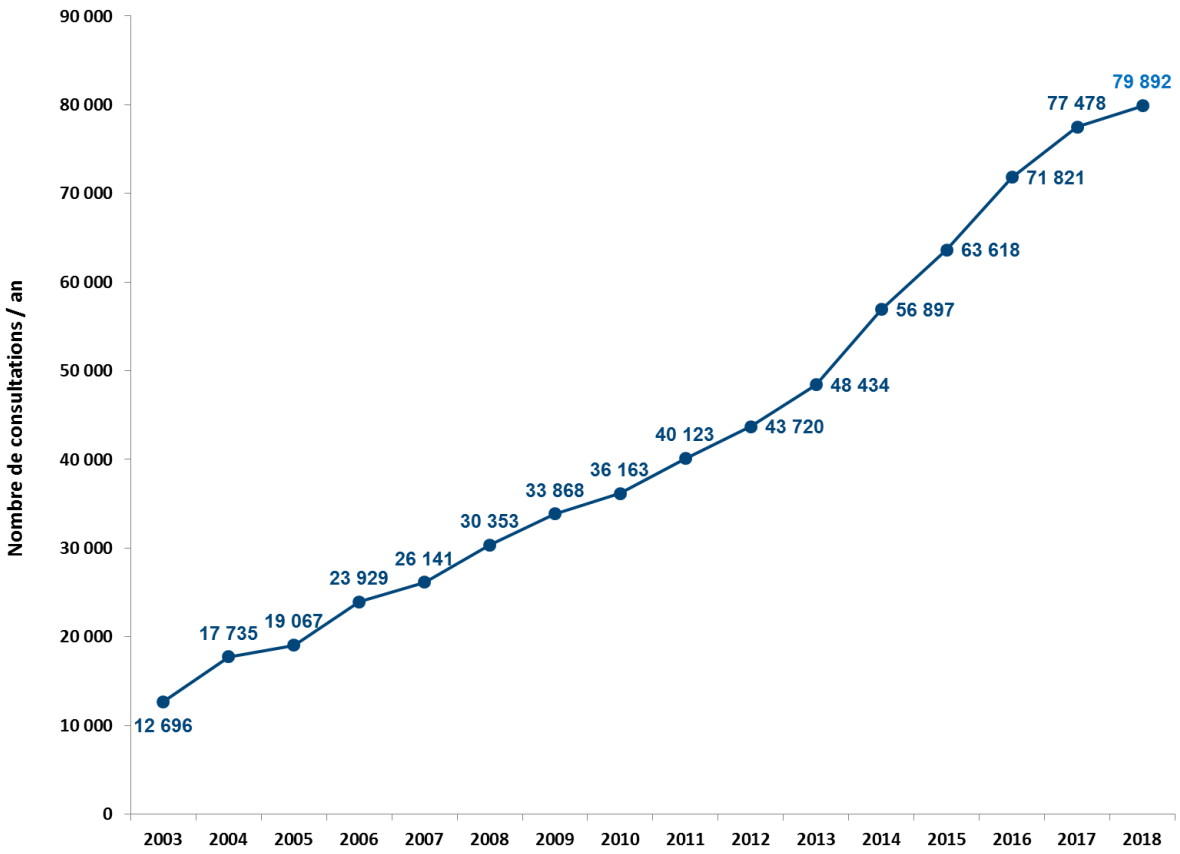
- Depuis 2003, le nombre global de consultations progresse de façon continue d'une année sur l'autre.
- Le nombre annuel de consultations a été multiplié par 1,4 entre 2014 (lancement du Plan cancer 3) et 2018 (cinquième année du Plan cancer 3), progressant de 56 897 à 79 892 (+ 22 995 consultations).
- Comparativement aux années précédentes (+ 8 % entre 2016 et 2017), on observe une progression moins forte entre 2017 et 2018 (+ 3 %) pouvant s'expliquer davantage par une saturation du système, et en particulier par un déficit en temps médical (rapporté par plusieurs coordinateurs), que par une diminution de la demande.

ÉVOLUTION 2017-2018

+ 3 %

[FIGURE 2] ▶ 2003-2018 ● Consultations d'oncogénétique ● France

◗ Évolution du nombre annuel de consultations d'oncogénétique ◖



2. ACTIVITÉ RÉGIONALE

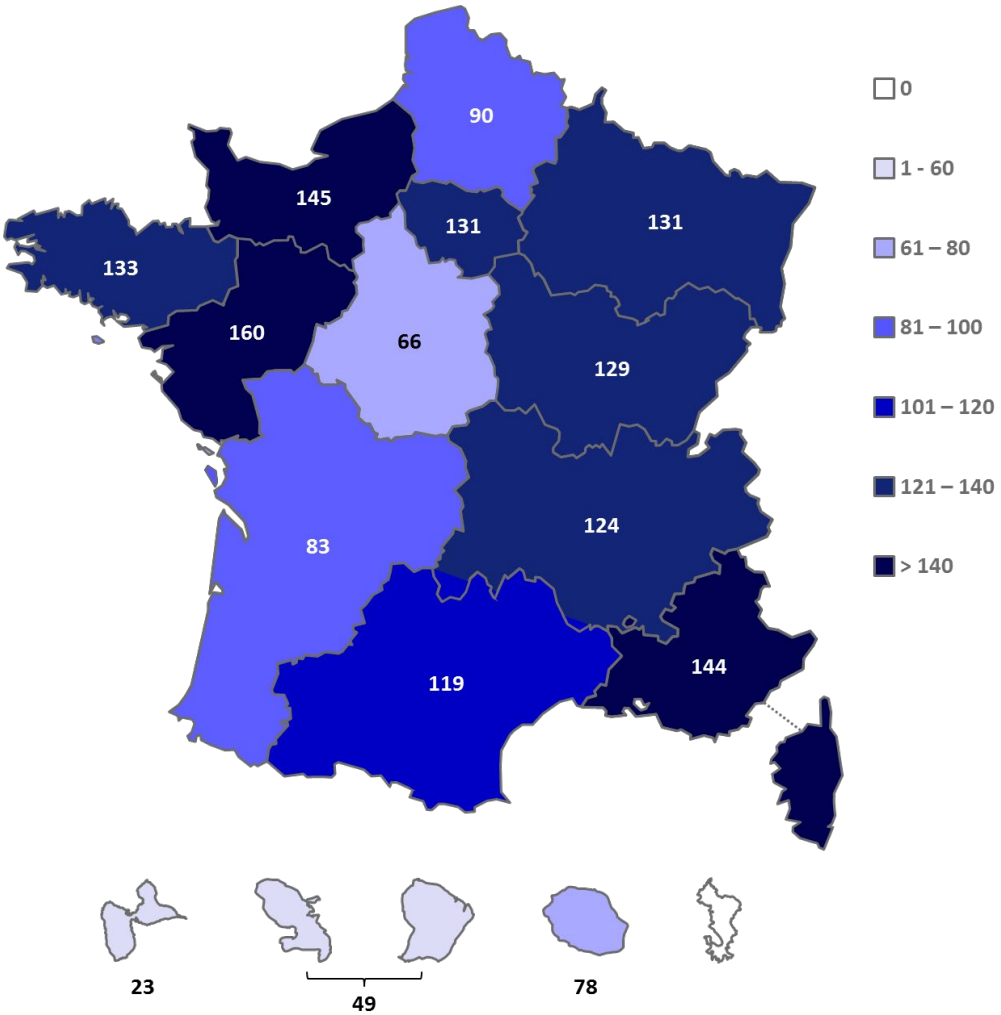
107

CONSULTATIONS POUR 100 000 HABITANTS EN MOYENNE PAR RÉGION

- En 2018, la moyenne régionale du nombre de consultations pour 100 000 habitants est de 107 (105 en 2017, 99 en 2016, 84 en 2015), variant de 23 pour la Guadeloupe à 160 pour les Pays de la Loire.
- Comme en 2017 et en 2016, neuf régions effectuent plus de 100 consultations pour 100 000 habitants, contre cinq en 2015. Seules la Guadeloupe et la Martinique - Guyane comptabilisent moins de 60 consultations pour 100 000 habitants en 2018, comme en 2017.

[FIGURE 3] ▶ 2018 ● Consultations d'oncogénétique ● Régions

◗ Répartition régionale du nombre de consultations pour 100 000 habitants ◖



↗ 9

≈ 3

↘ 3

Comme en 2017, une structuration régionale continue et un 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 :

- un nombre de consultations pour 100 000 habitants ayant progressé dans huit régions et un DOM ;
- trois régions présentant des niveaux d'activité stables (Bretagne, Centre-Val de Loire, Nouvelle-Aquitaine) ;
- une région (Pays de la Loire) et deux DOM (Guadeloupe, Martinique – Guyane) ayant vu leur activité diminuer.

3. ACTIVITÉ AU SEIN DES ÉTABLISSEMENTS

[TABLEAU 1] ▶ 2018 ● Consultations d'oncogénétique ● Établissements

◗ Répartition des consultations réalisées entre établissements ou association d'établissements ◖

Consultations en 2018	Établissements ou associations d'établissements	
> 2 500	✓ Institut Curie : 5 471	✓ Toulouse IUCT Oncopole : 2 828
	✓ Montpellier CHU-CLCC * : 3 479	✓ Grenoble CHU - Chambéry CH : 2 735
	✓ Angers CHU-CLCC : 3 401	✓ Lille CHU : 2 637
	✓ Marseille CLCC : 2 984	✓ Villejuif CLCC : 2 617
	✓ Rennes CHU-CLCC : 2 858	✓ APHP Île-de-France Est : 2 571
2 000 - 2 500	✓ APHP Île-de-France Centre et Ouest : 2 398	✓ Lyon CLCC - Valence CH : 2 204
	✓ Rouen CHU : 2 382	✓ Clermont-Ferrand CLCC : 2 103
	✓ Dijon CHU-CLCC : 2 317	✓ Niort CH - Poitiers CHU : 2 035
1 500 - 2 000	✓ Nice CLCC : 1 884	✓ Caen CLCC : 1 712
	✓ APHP Île-de-France Nord : 1 745	✓ Tours CHU : 1 704
	✓ Bordeaux CLCC : 1 741	✓ Lille CLCC : 1 597
	✓ Nancy CHU-CLCC : 1 734	✓ Reims CHU-CLCC : 1 576
	✓ Lyon CHU : 1 722	
1 000 - 1 500	✓ Nantes CHU-CLCC : 1 396	✓ Amiens CHU : 1 158
	✓ Besançon CHU : 1 307	✓ Strasbourg CHU - Colmar CH : 1 154
	✓ Nantes Hôpital privé du Confluent : 1 232	✓ Avignon Institut Sainte-Catherine : 1 125
	✓ Marseille CHU : 1 222	✓ Brest CHU : 1 122
500 - 1 000	✓ Metz CH : 983	✓ Limoges CHU : 672
	✓ Levallois-Perret Clinique Hartmann * : 855	✓ Nîmes CHU : 670
	✓ Strasbourg CLCC : 773	✓ Reims Polyclinique de Courlancy : 605
	✓ Le Havre CH : 746	✓ La Réunion CHU : 673
	✓ Saint-Étienne CHU : 706	✓ Toulon CH : 523
< 500	✓ Bordeaux CHU : 482	✓ APHP Île-de-France Sud : 324
	✓ Mulhouse CH : 460	✓ Fort-de-France CHU : 311
	✓ Lyon Alpigène : 439	✓ Pointe-à-Pitre CHU : 90
	✓ Vannes CH : 429	

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

En 2018, les établissements ou associations d'établissements proposant des consultations d'oncogénétique se répartissent de la manière suivante :

- environ un tiers (16) effectue plus de 2 000 consultations, assurant un total de 45 020 consultations, soit 56 % de l'activité globale ;
- un autre tiers (17) déclare entre 1 000 et 2 000 consultations et prend ainsi en charge 31 % de l'activité, avec 25 131 consultations réalisées ;
- 9 741 consultations (12 % de l'activité) sont finalement menées par le dernier tiers (17) des établissements, enregistrant moins de 1 000 consultations annuelles.

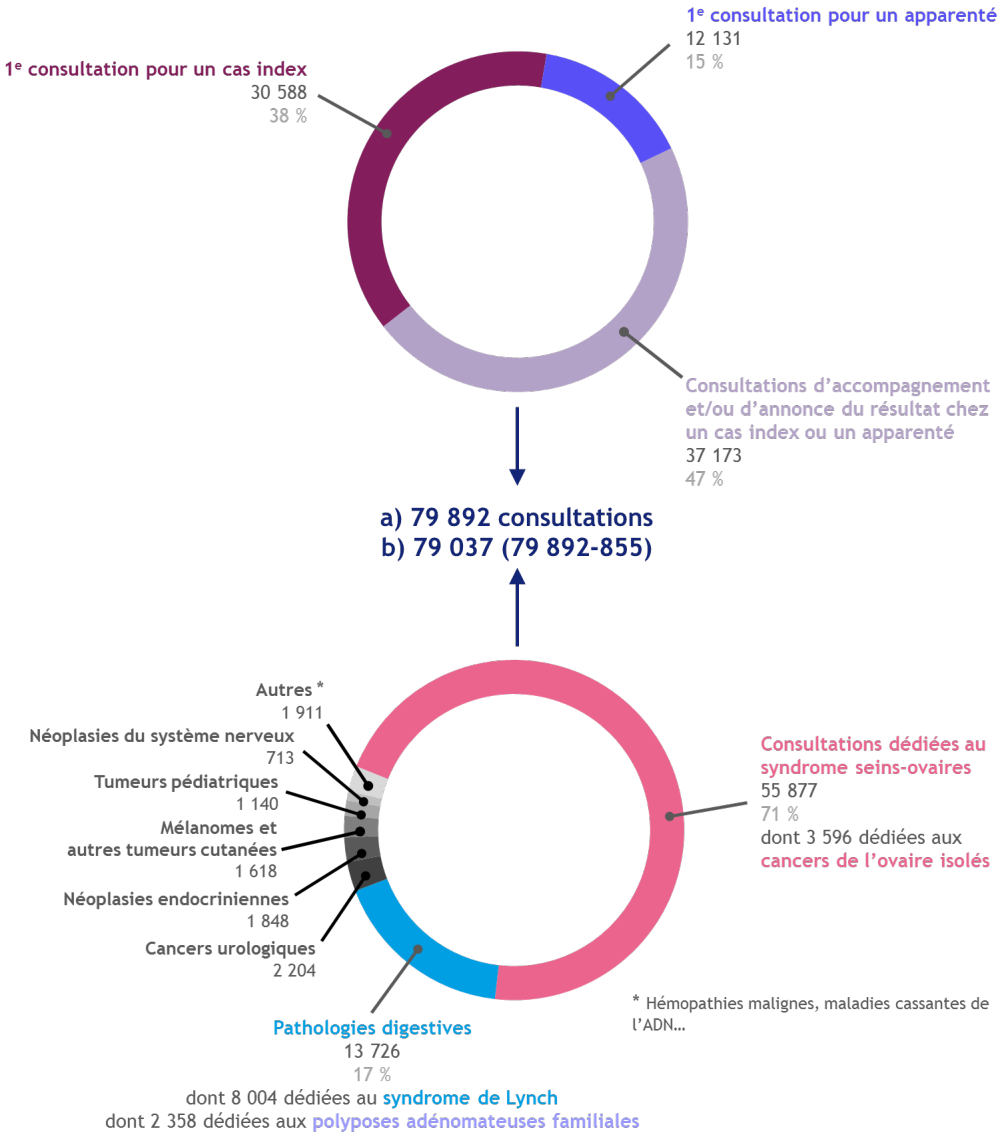
56 %

DE L'ACTIVITÉ GLOBALE RÉALISÉE PAR 16 ÉTABLISSEMENTS OU ASSOCIATION D'ÉTABLISSEMENTS

4. ACTIVITÉ SELON LE TYPE DE CONSULTATION

[FIGURE 4] ▶ 2018 ● Consultations d'oncogénétique ● Types

◗ Répartition des consultations en fonction a) de la personne reçue en consultation/de la finalité de la consultation ou b) en fonction de l'indication de la consultation (*détails des données du site de Levallois-Perret non disponibles*) ◖



+ 0,5 %

DE **CAS INDEX** VUS POUR LA PREMIÈRE FOIS EN CONSULTATION EN 2018

- Le nombre de cas index ayant bénéficié d'une première consultation d'oncogénétique est stable entre 2017 et 2018 (+ 0,5 %) alors qu'il avait toujours progressé jusqu'en 2017 (+ 9 % de 2015 à 2016 et + 7 % de 2016 à 2017).
- Cette relative stabilité pourrait s'expliquer par le fait qu'il y ait moins de familles prédisposées héréditairement à un cancer non identifiées par rapport aux années précédentes et par une baisse de moyens à accueillir les nouveaux patients (saturation du dispositif évoqué par plusieurs coordinateurs). De plus, pour les syndromes principaux, les critères d'accès aux consultations n'ont pas évolué depuis 2008.
- Par ailleurs, la proportion de ces premières consultations par rapport au nombre total de consultations reste stable, aux alentours de 40 % pour

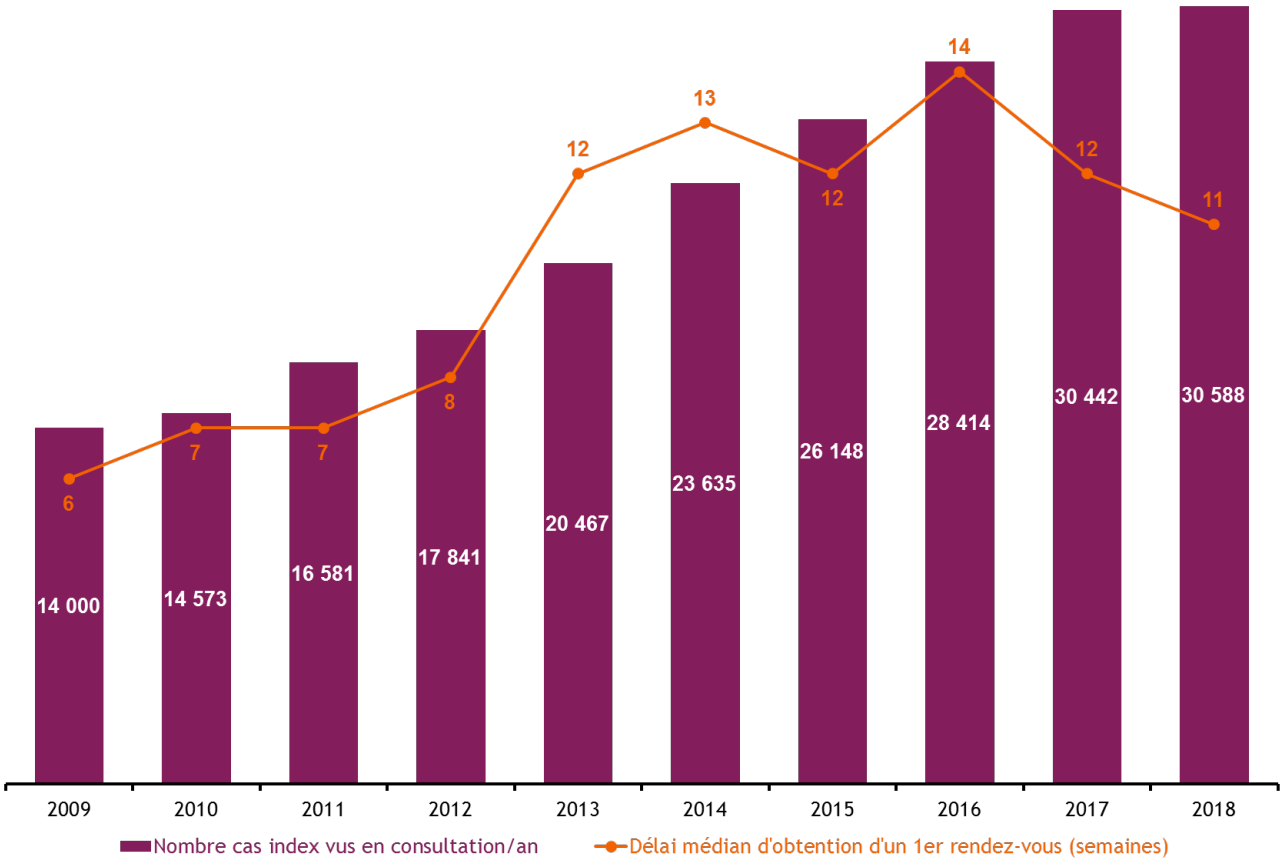
les cas index et de 15 % pour les apparentés d'une année sur l'autre (à noter, la progression de 7% des premières consultations pour les apparentés, puisqu'elles passent de 11 317 en 2017 à 12 131 en 2018).

- En ne tenant compte que des données disponibles (données détaillées du site de Levallois pour chaque indication de test non renseignée, 855 consultations au total), on observe que près de trois consultations sur quatre sont dédiées au syndrome seins-ovaires et une sur cinq aux pathologies digestives (mêmes proportions qu'en 2017).

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

[FIGURE 5] ▶ 2009-2018 ● Consultations d'oncogénétique ● Délais

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



- Le nombre de cas index accédant à une consultation d'oncogénétique avait beaucoup progressé jusqu'en 2016 (toutes indications confondues) et un allongement de quatre à six semaines du délai d'obtention d'un premier rendez-vous avait été observé (jusqu'à 14 semaines). En 2018, le délai médian d'obtention d'un premier rendez-vous en consultation d'oncogénétique pour un cas index est de 11 semaines. Depuis 2016, on peut donc noter une diminution de ce délai, parallèlement au nombre de cas index vus en consultation dont la progression a commencé à baisser entre 2016 et 2017, et qui est stable en 2018 par rapport à 2017. Depuis 2014, début du 3e Plan cancer, le nombre de ces premières consultations pour les cas index a été multiplié par 1,3.
- Dans le même temps en 2018, un apparenté a été reçu en consultation

DÉLAI MÉDIAN D'OBTENTION D'UN 1er RENDEZ-VOUS DE

11

SEMAINES POUR UN CAS INDEX

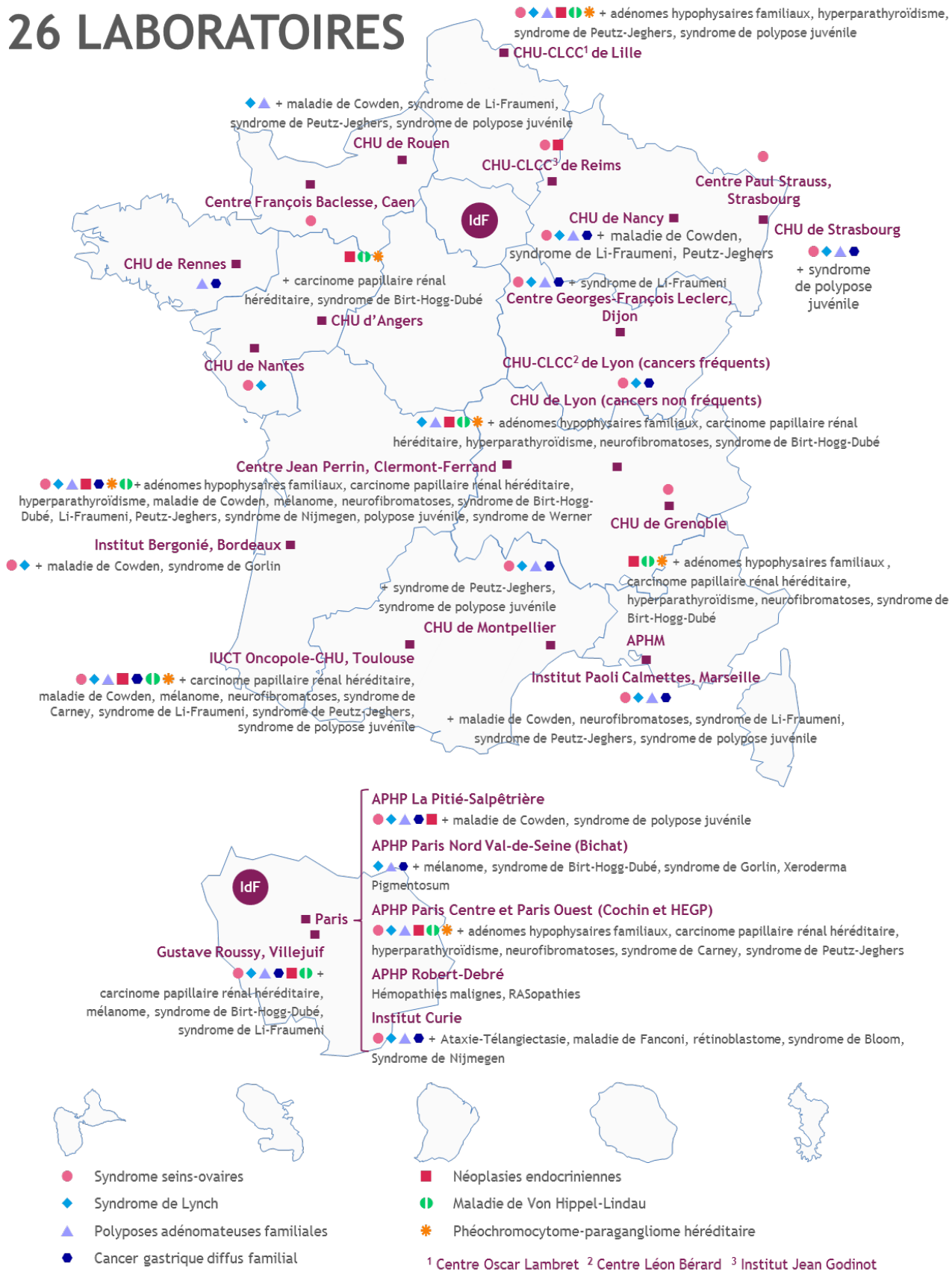
dans les 6 semaines suivant la demande initiale (médiane), délai identique à celui de 2017, malgré la progression du nombre d'apparentés vus en consultation.

- En outre, lorsque le résultat du test génétique a une incidence directe sur le parcours de soins des patients (prescription d'un inhibiteur de PARP, acte chirurgical conditionné par la présence d'une anomalie *BRCA*, inclusion des patients en échec thérapeutique dans un essai clinique, pronostic vital engagé…), les équipes en charge des consultations et les laboratoires ont mis en place des **procédures accélérées**. En 2018, 4 103 cas index ont ainsi eu une prise en charge accélérée avec réduction du délai d'obtention du premier rendez-vous à 8 jours.

LABORATOIRES

[FIGURE 6] ► 2018 ● Dispositif national d'oncogénétique ● Laboratoires d'oncogénétique

◗ Répartition géographique des différents laboratoires d'oncogénétique et principales prédispositions génétiques étudiées en 2018 ◖



1. ACTIVITÉ NATIONALE

30 051*

CAS INDEX TESTÉS EN 2018

ÉVOLUTION 2017-2018

Entre + 2 et 3 %*

- 30 051* cas index ont été testés en 2018 par 25 laboratoires.
- Après les très fortes évolutions annuelles observées entre 2014 et 2016 (+ 19 % de 2014 à 2015, + 15 % de 2015 à 2016), l'infléchissement de la progression du nombre de cas index testés observés en 2017 (+ 4 % par rapport à 2016), est confirmée en 2018 (+ 2 %, à 3 % au maximum si on fait une estimation du nombre de tests du CLCC de Strasbourg* par rapport à 2017).
- Ce ralentissement est essentiellement dû à une stagnation du nombre de cas index testés dans un contexte de suspicion de syndrome seins-ovaires (18 633 patients testés en 2018 *versus* 18 180 en 2017). Ce qui est cohérent dans un contexte où nous observons par ailleurs une baisse du nombre de consultations.

- L'utilisation du séquençage de nouvelle génération (NGS) à visée diagnostique mis en place avant 2016 avait considérablement accru les capacités d'analyse, ce qui pouvait aussi expliquer les fortes progressions du nombre de tests réalisés. Depuis, la technique NGS est utilisée en routine par l'ensemble des laboratoires. Ainsi, en 2018, 28 601 cas index (95 %) ont eu accès à la technologie NGS (92 % en 2017, 83 % en 2016).

95 %

DES CAS INDEX TESTÉS PAR NGS EN 2018

12 570*

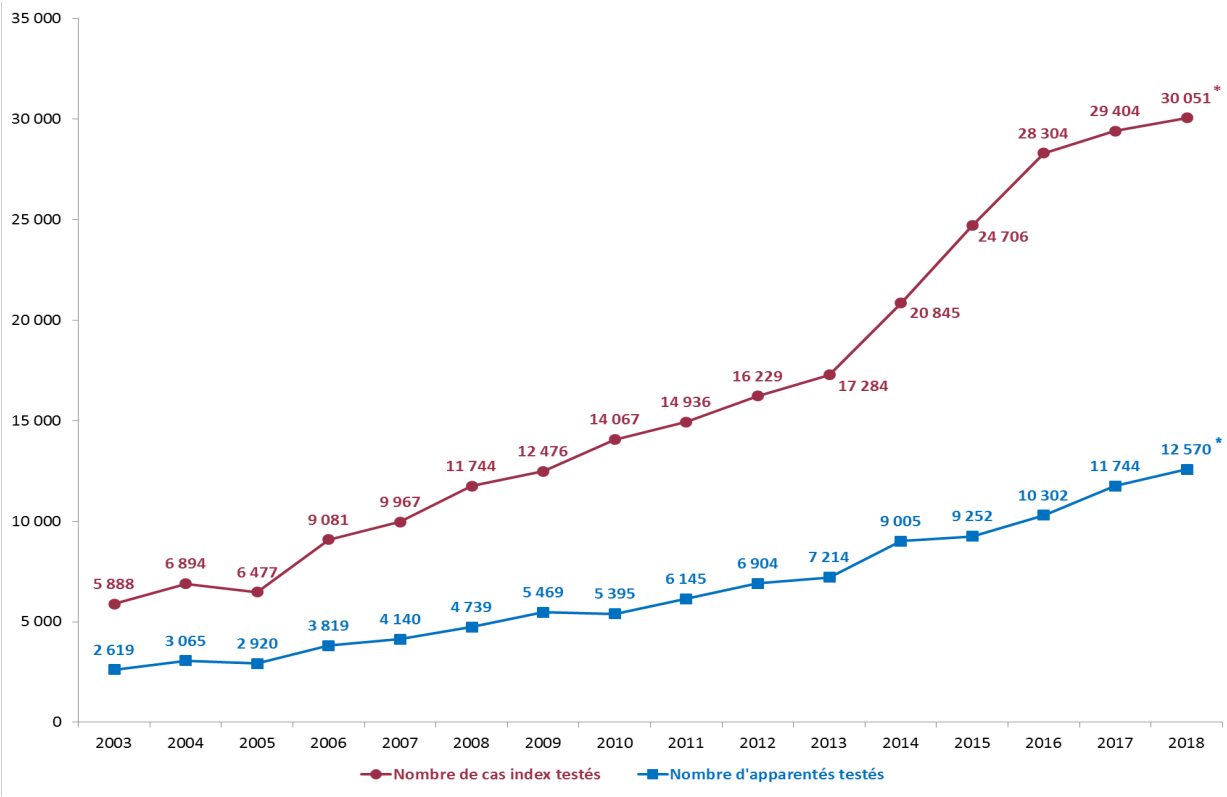
APPARENTÉS TESTÉS EN 2018

- 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) et + 7 à 8 % de 2017 à 2018 (estimation due aux données non disponibles du CLCC de Strasbourg).

Remarque : les analyses des données n'ont pu être effectuées que pour 25 laboratoires sur 26. En effet, l'activité du laboratoire du CLCC de Strasbourg (Centre Paul STRAUSS) a cessé le 31 mai 2018 et les données du 1er janvier jusqu'à cette date n'ont pas pu être récupérées. L'activité a ensuite été reprise par le CHU de Strasbourg.

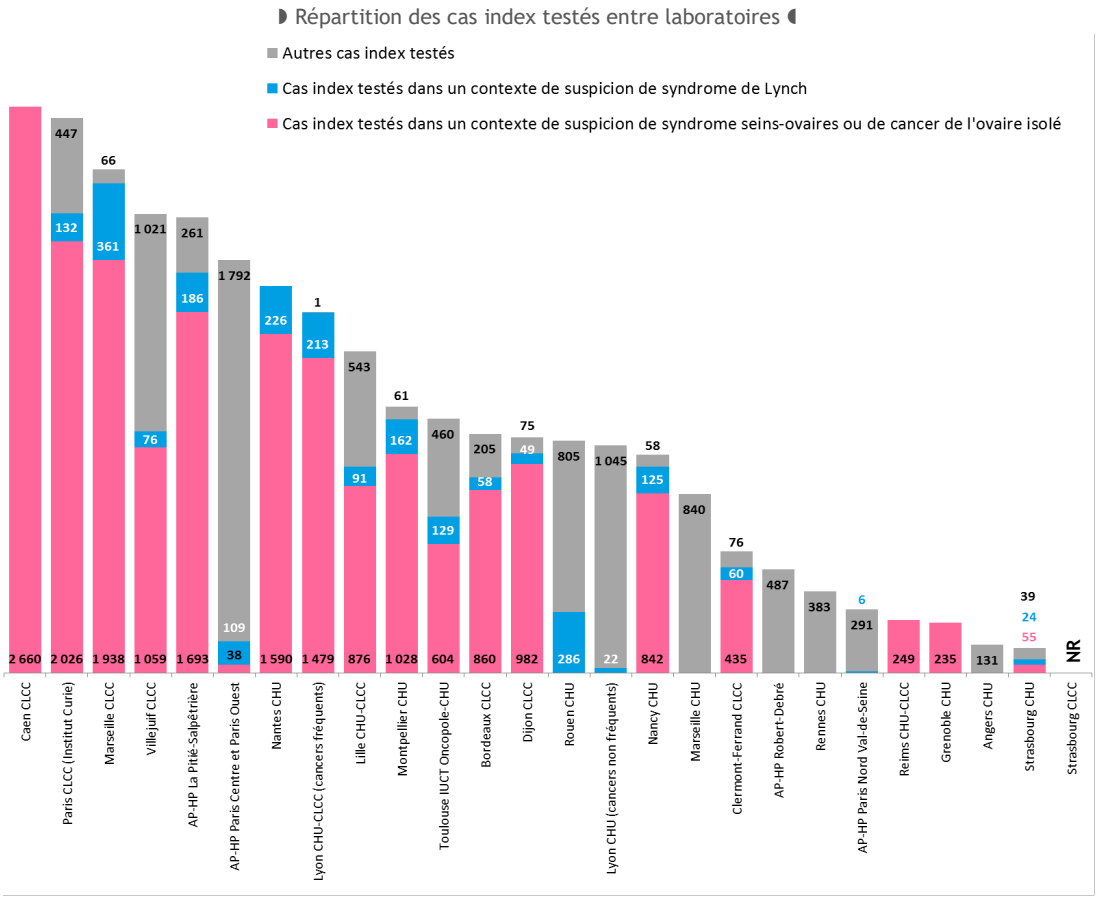
[FIGURE 7] ▶ 2003-2018 ● Laboratoires d'oncogénétique ● France

◗ Évolution du nombre annuel de cas index et d'apparentés testés ◖



2. ACTIVITÉ AU SEIN DES LABORATOIRES

[FIGURE 8] ▶ 2018 ● Laboratoires d'oncogénétique ● Établissements



- En 2018, le nombre de cas index testés est très variable d'un laboratoire à un autre. Ces variations s'expliquent en partie par les niveaux d'activité des consultations avec lesquelles les laboratoires collaborent et par les prédispositions génétiques étudiées.

63 %

DES CAS INDEX TESTÉS PAR 9 LABORATOIRES

Les activités des laboratoires d'oncogénétique pour les cas index sont distribuées de la manière suivante :

- Neuf laboratoires sur 25 ont testé plus de 1 500 cas index, assurant un total de 18 884 tests génétiques, soit 63 % de l'activité ;
- Neuf autres laboratoires ont déclaré entre 500 et 1 500 tests, prenant ainsi en charge 31 % de l'activité avec 9 267 cas index testés ;
- 1 900 cas index (6 % de l'activité) ont été finalement testés par 7 laboratoires enregistrant moins de 500 tests génétiques sur l'année.

Selon les prédispositions génétiques suspectées, les tests effectués chez les 30 051 patients se répartissent de la façon suivante :

- 62 % (18 633) ont été réalisés dans un contexte de suspicion de syndrome seins-ovaires ;
- une altération génétique en lien avec le syndrome de Lynch est recherchée dans 8 % des cas (2 315 patients) ;
- des tests génétiques recherchant d'autres prédispositions ont enfin été menés chez 9 103 patients (30 %).

SYNDROME SEINS-OVAIRES :

62 %

DES CAS INDEX TESTÉS

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

[TABLEAU 2] ▶ 2018 ● Laboratoires d'oncogénétique ● Prédispositions

GÈNES	Nom du (des) gène(s) directement lié(s) à la prédisposition mentionnée et ayant donné lieu à la rédaction d'un compte rendu diagnostique en 2018
CI +	Cas index identifiés en 2018 comme porteurs d'une altération génétique du (des) gène(s) mentionné(s)
APP +	Apparentés identifiés en 2018 comme porteurs d'une altération génétique du (des) gène(s) mentionné(s)

PRÉDISPOSITIONS	GÈNES		CI +	APP +
● SYNDROME SEINS-OVAIRES (comprenant les cancers de l'ovaire isolés) *nombre total obtenu en ajoutant les altérations supplémentaires identifiées avec un panel prostate et un panel pancréas	*BRCA1*		785	1 430
	BRCA2		732/737*	1 409
	PALB2		144/145*	200
	RAD51		117/118*	44
	AUTRES		85	18
◆ SYNDROME DE LYNCH *nombre total obtenu en ajoutant les altérations supplémentaires identifiées avec un panel pancréas	*MLH1*		92/94*	233
	MSH2		115	208
	MSH6		100/101*	190
	PMS2		42	104
	EPCAM		4	8
	AUTRES *		4	1
▲ POLYPOSES ADÉNOMATEUSES FAMILIALES	*APC*		104	171
	MUTYH	*BI*	48	28
		MONO	85	83
	PÔLE		0	2
	POLD1		0	0
	AXIN 2		0	0
	NTHL1	*BI*	0	0
		MONO	2	0
	MSH3	*BI*	1	0
		MONO	1	0
⬣ CANCER GASTRIQUE DIFFUS FAMILIAL	*CDH1*		19	37
	Autres		2	1
■ NÉOPLASIES ENDOCRINIENNES *total avec une altération identifiée dans un contexte d'adénome hypophysaire *total en ajoutant les altérations identifiées dans un contexte d'hyperparathyroïdisme	*MEN1*		51/57*	78
	RET		60	79
	CDKN1B		15/16*/17*	2
	ESR2		0	0
◖◗ MALADIE DE VON HIPPEL-LINDAU	*VHL*		31	34
✱ PHÉOCHROMOCYTOME PARAGANGLIOME HÉRÉDITAIRE *total avec contextes NEM et Sd de Carney *total avec contextes VHL et papillaire rénal	*SDH*		88/98*/102*	111/115*/116*
	MAX		4	2
	TMEM127		9/10*	10
	Autres		3	0

PRÉDISPOSITIONS	GÈNES		CI +	APP +
ADÉNOMES HYPOPHYSAIRES FAMILIAUX	*AIP*		13	12
ATAXIE-TÉLANGIECTASIE *nombre total obtenu en ajoutant 2 altérations supplémentaires identifiées avec un panel pancréas	*ATM*	*BI*	1	0
		MONO	5/7*	12
	MRE 11A	*BI*	0	0
		MONO	0	0
CARCINOME PAPILLAIRE RÉNAL HÉRÉDITAIRE	*MET*		7	2
HÉMOPATHIES MALIGNES	**		22	7
HYPERPARATHYROÏDISME *Les CI porteurs de mutation de MEN1 et CDKN1B sont regroupés avec l'ensemble des cas de néoplasies endocriniennes multiples*	*CDC73*		16	12
	CASR		16	2
	GCM2		7	4
	GNA11		1	0
LÉIOMYOMATOSE FAMILIALE	*FH*		43	37
MALADIE DE COWDEN	*PTEN*		20	18
MALADIE DE FANCONI	*FANC*	*BI*	1	1
		MONO	0	5
MÉLANOME MALIN FAMILIAL *nombre total obtenu en ajoutant 2 altérations supplémentaires identifiées avec un panel pancréas	*CDKN2A*		22/24*	50
	BAP1 ***		11	23
	MITF		7	29
	POT1		2	0
NEUROBLASTOME (susceptibilité)	*PHOX2B*		0	0
	ALK		1	0
NEUROFIBROMATOSES	*NF1*		505	119
	NF2		40	7
	LZTR1		23	7
	SMARCB1		4	1
	SPRED1		13	8
	SMARCE1		0	2
RASOPATHIES ET SYNDROME DE NOONAN	****		188	NR
RÉTINOBLASTOME	*RB1*		41	11
SYNDROME DE BIRT-HOGG-DUBÉ	*FLCN*		74	72
SYNDROME DE BLOOM	*BLM*	*BI*	0	0
		MONO	0	1
SYNDROME DE CARNEY	ARMC5******		3	9
	PRKAR1A		0	2
	PRKACA		0	0

PRÉDISPOSITIONS	GÈNES		CI +	APP +
SYNDROME DE GORLIN MÉDULLOBLASTOME	*PTCH1*		29	19
	PTCH2		2	0
	SUFU		4	2
SYNDROME DE LI-FRAUMENI *nombre total obtenu en ajoutant 3 anomalies supplémentaires identifiées dans un contexte d'hémopathies malignes	*TP53*		34/37*	85
	CHEK2		2	1
SYNDROME DE NIJMEGEN	*NBN*	*BI*	0	0
		MONO	1	0
SYNDROME DE PEUTZ-JEGHERS	*STK11*		24	4
SYNDROME DE POLYPOSE JUVÉNILE	*BMPR1A*		5	6
	SMAD4		4	5
SYNDROME DE WERNER	*WRN*	*BI*	0	0
		MONO	3	2
SYNDROME DICER1	*DICER1*		19	25
TUMEURS RHABDOÏDES	*SMARCB1*		4	0
	SMARCA4		1	1
XERODERMA PIGMENTOSUM	*XP*	*BI*	6	3
		MONO	0	14
AUTRES	PBRM1*****		1	0
			4 008	**5 108**

BI Cas index ou apparentés porteurs de mutations bi-alléliques

MONO Cas index ou apparentés porteurs d'une mutation mono-allélique

* Hyperméthylation constitutionnelle du promoteur du gène MLH1

** NGS sur panel de gènes. Gènes pour lesquels un compte rendu diagnostique a été rédigé en 2018 : *GATA2, DDX41, PTPN11, SH2B3, CEBPA, CSF3R, CBL, ERCC5, IKZF1, NSD1, PMS2, RRAS, RUNX1, SAMD9L, SBDS*

*** Dont syndrome lié à BAP1

**** NGS sur panel de gènes. Gènes pour lesquels un compte rendu diagnostique a été rédigé en 2018 : *BRAF, CBL, HRAS, KRAS, LZTR1, MAP2K1, MAP2K2, NF1, NRAS, PPP1CB, PTPN11, RAF1, RASA2, RIT1, RRAS, SHOC2, SOS1, SOS2, SPRED1*

***** Altération génétique constitutionnelle identifiée avec un panel « cancer du rein » et pour laquelle un compte rendu diagnostique a été rédigé en 2018

****** Altérations génétiques constitutionnelles identifiées avec un panel « tumeurs des surrénales » et pour lesquelles un compte rendu diagnostique a été rédigé en 2018

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[1].

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.

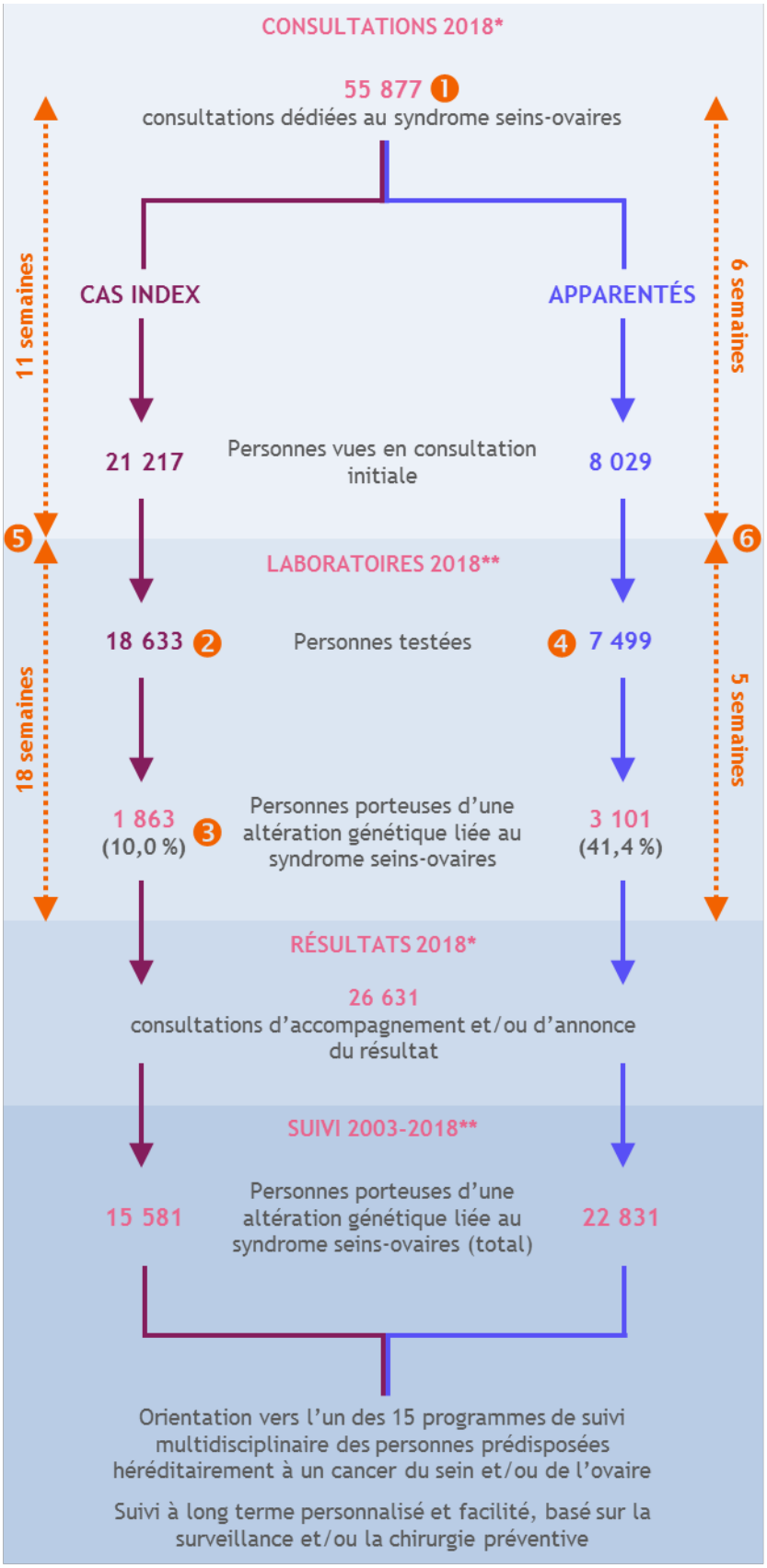
Ces critères permettent d'orienter une personne vers une consultation d'oncogénétique dont le rôle sera de recueillir ses informations médicales, de reconstituer son histoire personnelle et familiale, de construire l'arbre généalogique de la famille, d'estimer la probabilité de prédisposition et, au 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 :

- 49 réseaux principaux, 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.

[1] 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 9] ▶ 2018 | 2003-2018 ● Dispositif national d'oncogénétique ● Syndrome seins-ovaires

◗ Parcours global des cas index et apparentés dans un contexte de syndrome seins-ovaires ◖



(Les numéros ❶❷❸❹❺❻ désignent des indicateurs qui font l'objet d'une description en accompagnement de la [FIGURE 9])

**Données non disponibles pour un site de consultation*

***Données non disponibles pour un laboratoire*

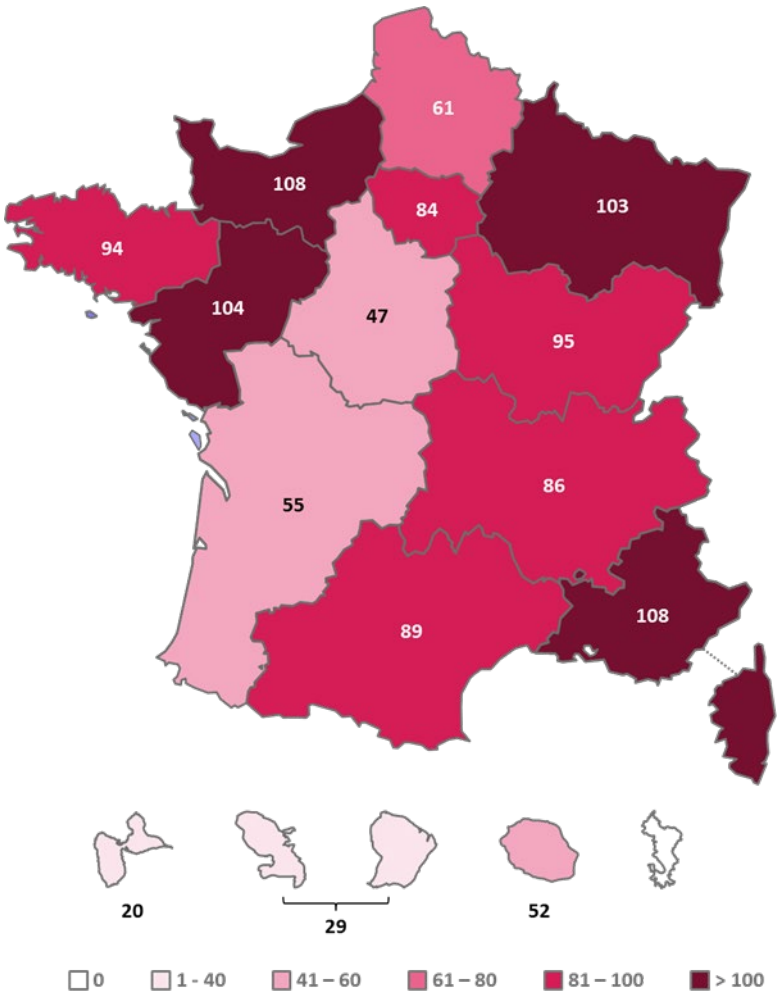
LES CONSULTATIONS

En 2018, **55 877*** consultations dédiées au syndrome seins-ovaires ont été réalisées, parmi lesquelles **3 596*** dédiées aux cancers de l'ovaire isolés (*données détaillées du site de Levallois non disponibles). Ce nombre continue de progresser d'une année sur l'autre, même si cette progression, qui est au minimum de 2 %*, est moins importante que les années précédentes (+ 6 % de 2016 et 2017 ; + 14 % de 2015 à 2016).

La moyenne régionale du nombre de consultations pour 100 000 habitants dédiées au syndrome seins-ovaires est de **76***, variant de 20 pour la Guadeloupe à 108 pour les régions Normandie et PACA-Corse. Neuf régions réalisent plus de 80 consultations pour 100 000 habitants (Auvergne – Rhône-Alpes, Bourgogne – Franche-Comté, Bretagne, Grand Est, Île-de-France*, Normandie, Occitanie, PACA-Corse et Pays de la Loire) contre huit en 2017 et six en 2016. À l'inverse, la Guadeloupe et la Martinique sont en deçà des 30 consultations pour 100 000 habitants et ont vu leur activité diminuer par rapport à 2017. À noter la baisse du nombre de consultations pour 100 000 habitants qui touche également toute une partie de la région ouest/sud-ouest par rapport à 2017 (Pays de la Loire : 104 en 2018 contre 112 en 2017 ; Nouvelle Aquitaine : 55 en 2018 contre 60 en 2017 et Occitanie : 89 en 2018 contre 105 en 2017). ► [FIGURE 10]

[FIGURE 10] ► 2018 ● Consultations d'oncogénétique ● Syndrome seins-ovaires ● Régions

◗ Répartition régionale du nombre de consultations pour 100 000 habitants ◖



LES LABORATOIRES

2 L'examen des gènes *BRCA* ou d'un panel de gènes en lien avec le syndrome seins-ovaires a été mené chez **18 633**** patientes en 2018, contre 18 180 en 2017 (évolution au minimum de 2 %, + 453 patientes, **données non disponibles pour le laboratoire du CLCC de Strasbourg).

3 En 2018, le taux d'altérations génétiques en lien avec le syndrome seins-ovaires identifiées chez les cas index varie de 5,3 % à 17,9 % 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 pour lesquels un compte rendu diagnostique a été rédigé en 2018. 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 11]

En 2018, le taux global d'anomalies génétiques détectées est stable (**10,0 %** *versus* 9,5 % en 2017 et 9,9 % en 2016). **1 863**** patientes porteuses d'une altération *BRCA1* (785), *BRCA2* (732), *PALB2* (144), *RAD51* (117) ou autres (85) ont été identifiées, soit au moins 136 de plus qu'en 2017. ► [FIGURE 12]

4 L'identification d'une altération génétique chez une patiente permet de proposer un test génétique aux membres à risque de sa famille. En 2018, **7 499**** apparentés ont été testés dans un contexte de syndrome seins-ovaires, et donc **quatre** membres d'une même famille (7499/1863) ont ainsi pu bénéficier d'un test génétique suite à l'identification d'une anomalie conférant une prédisposition héréditaire chez le cas index.

LES DÉLAIS

5 En 2018, le délai médian d'obtention d'un premier rendez-vous en consultation pour un cas index (toutes indications confondues, *cf.* page 12) est de **11 semaines**, ce qui constitue une légère amélioration par rapport à 2017 (12 semaines). ► [FIGURE 5]

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 **18 semaines** (médiane), soit 4 semaines de moins qu'en 2017 et 6 semaines de moins qu'en 2016 alors que le nombre de patientes testées continue à progresser (18 633* en 2018 contre 18 180 en 2017 et 17 821 en 2016). ► [FIGURE 13]

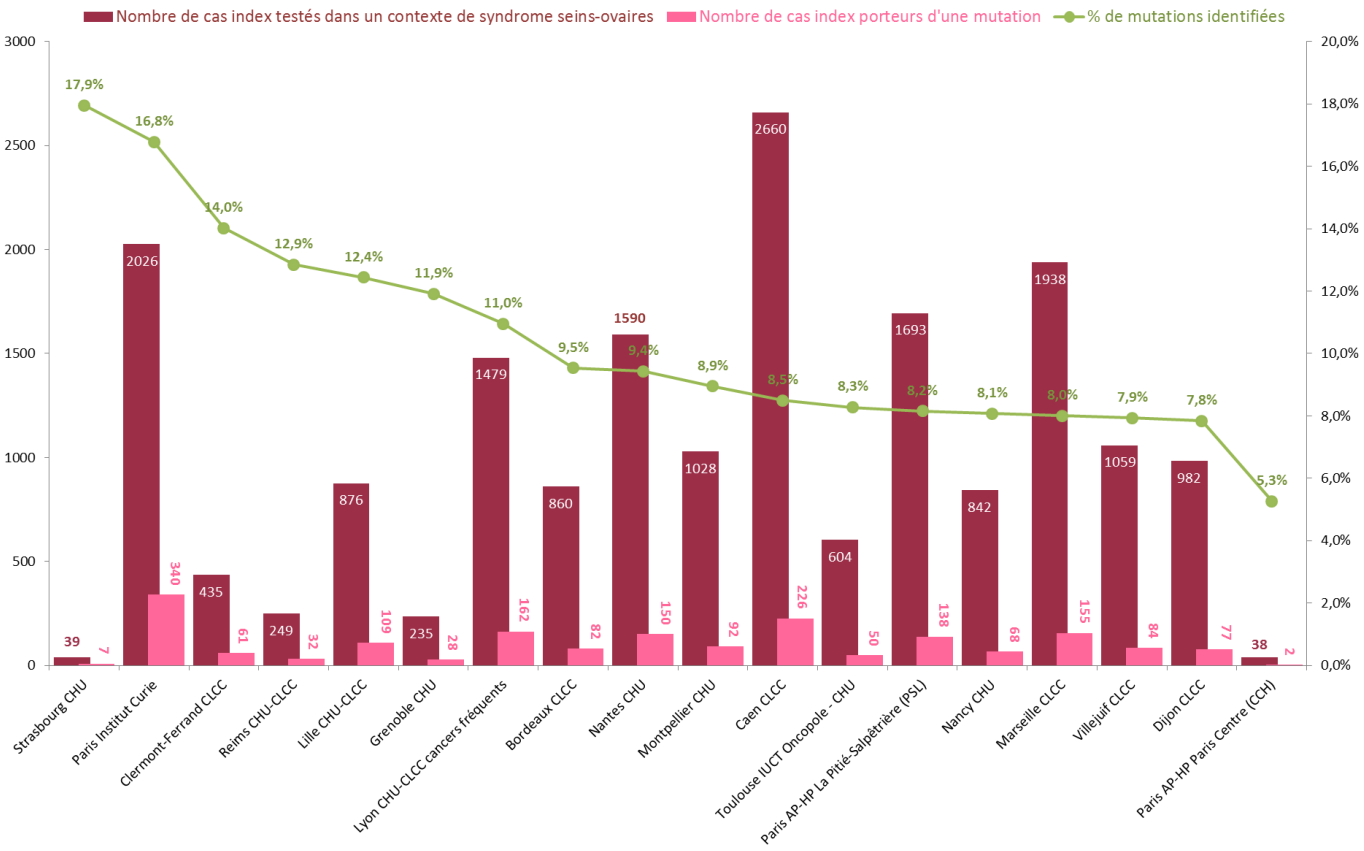
Cette réduction des délais de rendu des résultats s'explique, en partie, par l'utilisation de la technologie NGS au sein de l'ensemble des laboratoires réalisant des tests génétiques dans un contexte de syndrome seins-ovaires. En 2018, la quasi-totalité des laboratoires (excepté le CHU de Strasbourg dans un contexte seins-ovaires) a utilisé le NGS toute l'année, ce qui a contribué 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 anomalie *BRCA*, inclusion de la patiente en échec thérapeutique dans un essai clinique…), les consultations et les laboratoires ont mis en place des **procédures accélérées**. Dans le cadre du syndrome seins-ovaires, **3 044** patientes (2 168 patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire adressées en consultation en 2018 et pouvant potentiellement avoir accès à un traitement par inhibiteur de PARP) ont ainsi bénéficié d'un tel parcours en 2018 (3 724 en 2017, 2 941 en 2016, 2 469 en 2015), obtenant en moyenne un rendez-vous en consultation dans les 10 jours suivant la demande initiale (min : 1 jour ; max : 28 jours) ; les laboratoires réalisant l'analyse complète des gènes *BRCA* en moyenne en 47 jours (min : 20 jours ; max : 92 jours).

6 En 2018, un apparenté a pu savoir s'il était porteur de l'anomalie génétique familiale en 3 mois environ, cette durée comprenant le délai d'obtention du rendez-vous en consultation (**6 semaines**) ainsi que la réalisation du test par le laboratoire (**5 semaines**).

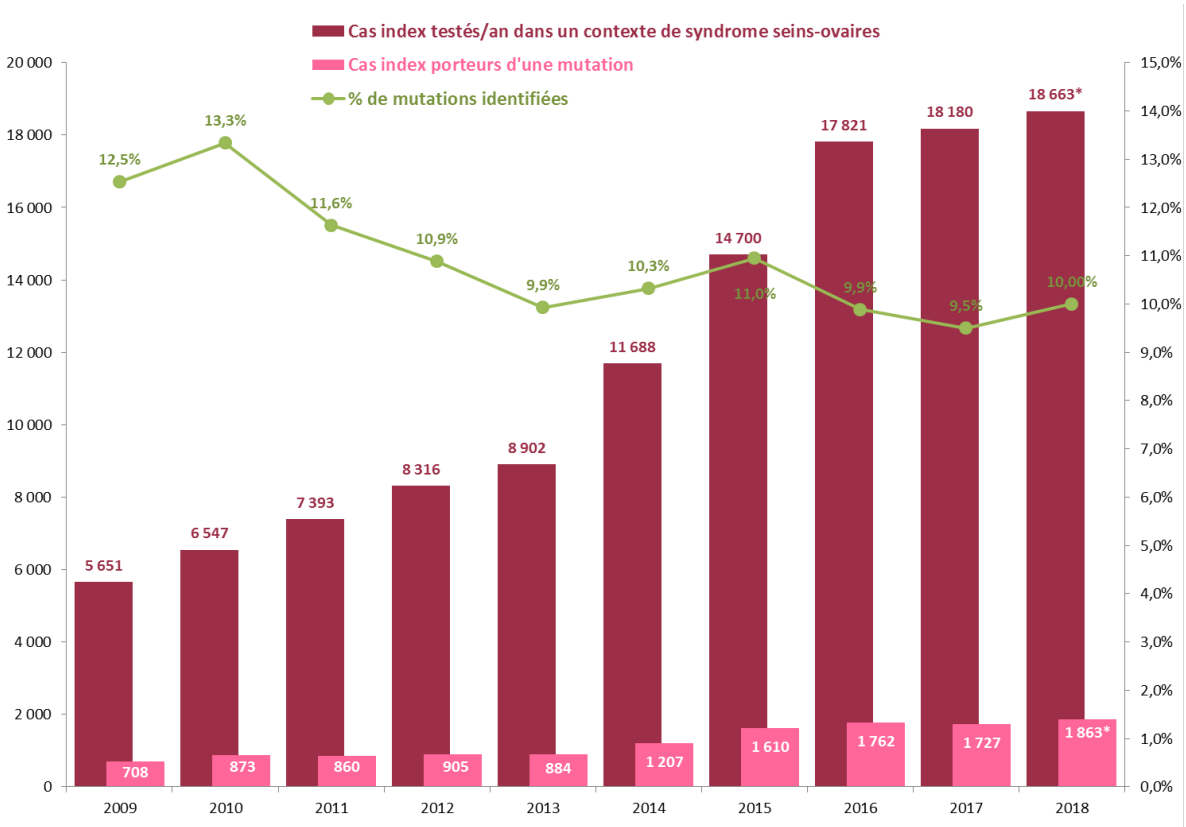
[FIGURE 11] ▶ 2018 ● Laboratoires d'oncogénétique ● Syndrome seins-ovaires ● Tests génétiques

◗ Pourcentage de mutations identifiées, nombre de cas index testés et nombre de cas index porteurs d'une mutation ◖



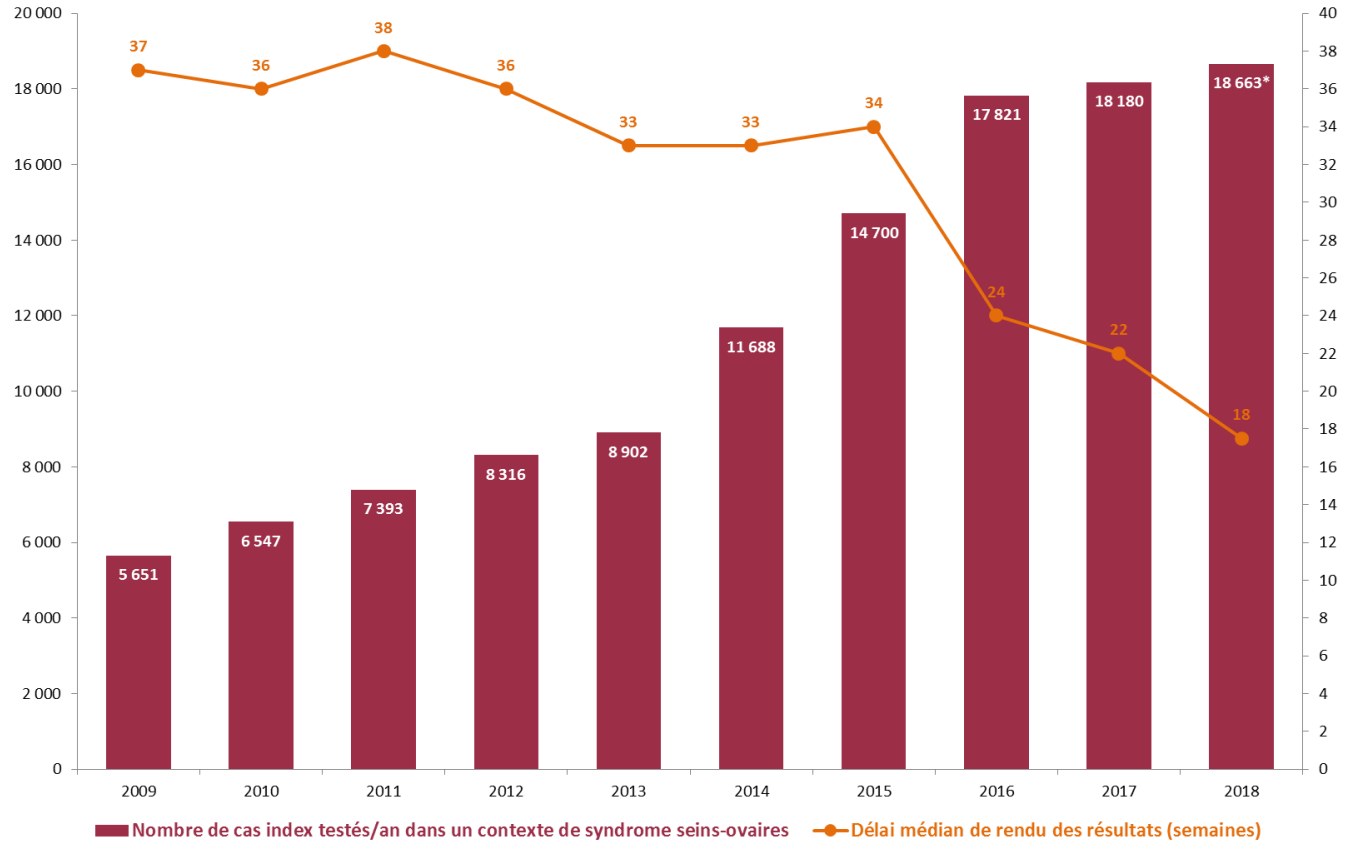
[FIGURE 12] ▶ 2009-2018 ● Laboratoires d'oncogénétique ● Syndrome seins-ovaires ● Tests génétiques

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



[FIGURE 13] ▶ 2009-2018 ● 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 (bassinet 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.

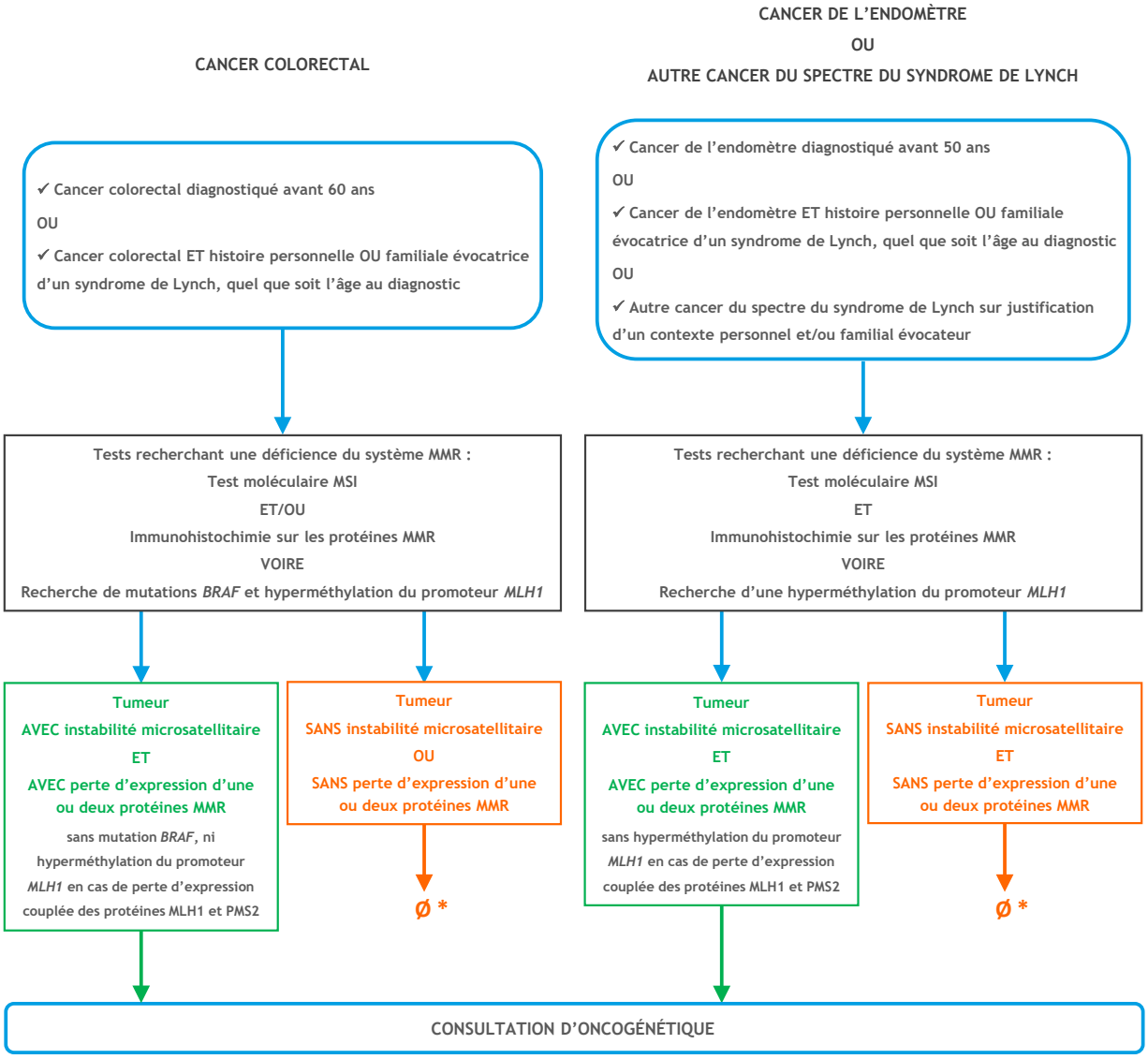
La défaillance du système MMR se traduit en effet par une perte d'expression d'une ou deux protéines MMR et par une augmentation des erreurs lors de la réplication de l'ADN. Celles-ci touchent plus particulièrement les microsatellites, séquences d'ADN mono, di ou trinucléotides répétées en tandem au sein du génome. Lors du fonctionnement cellulaire normal, les mésappariements engendrés lors de la réplication de l'ADN sont réparés par les protéines du système MMR (MLH1, MSH2, MSH6 et PMS2) et les séquences microsatellitaires sont correctement répliquées. À l'inverse, en cas de perte de fonction de l'une de ces protéines du fait d'une altération de l'un des gènes *MMR*, des erreurs s'accumulent particulièrement au sein des séquences microsatellitaires sous la forme d'allèles de 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[2].

[FIGURE 14] ► Syndrome de Lynch : tests préalables à une consultation d'oncogénétique

◗ au-delà de contextes familiaux très évocateurs d'un syndrome de Lynch (critères d'Amsterdam II, non présentés), arbre décisionnel des critères individuels et familiaux justifiant la réalisation de tests somatiques (IHC/MSI) recherchant une déficience du système MMR et la proposition d'une consultation d'oncogénétique ◖

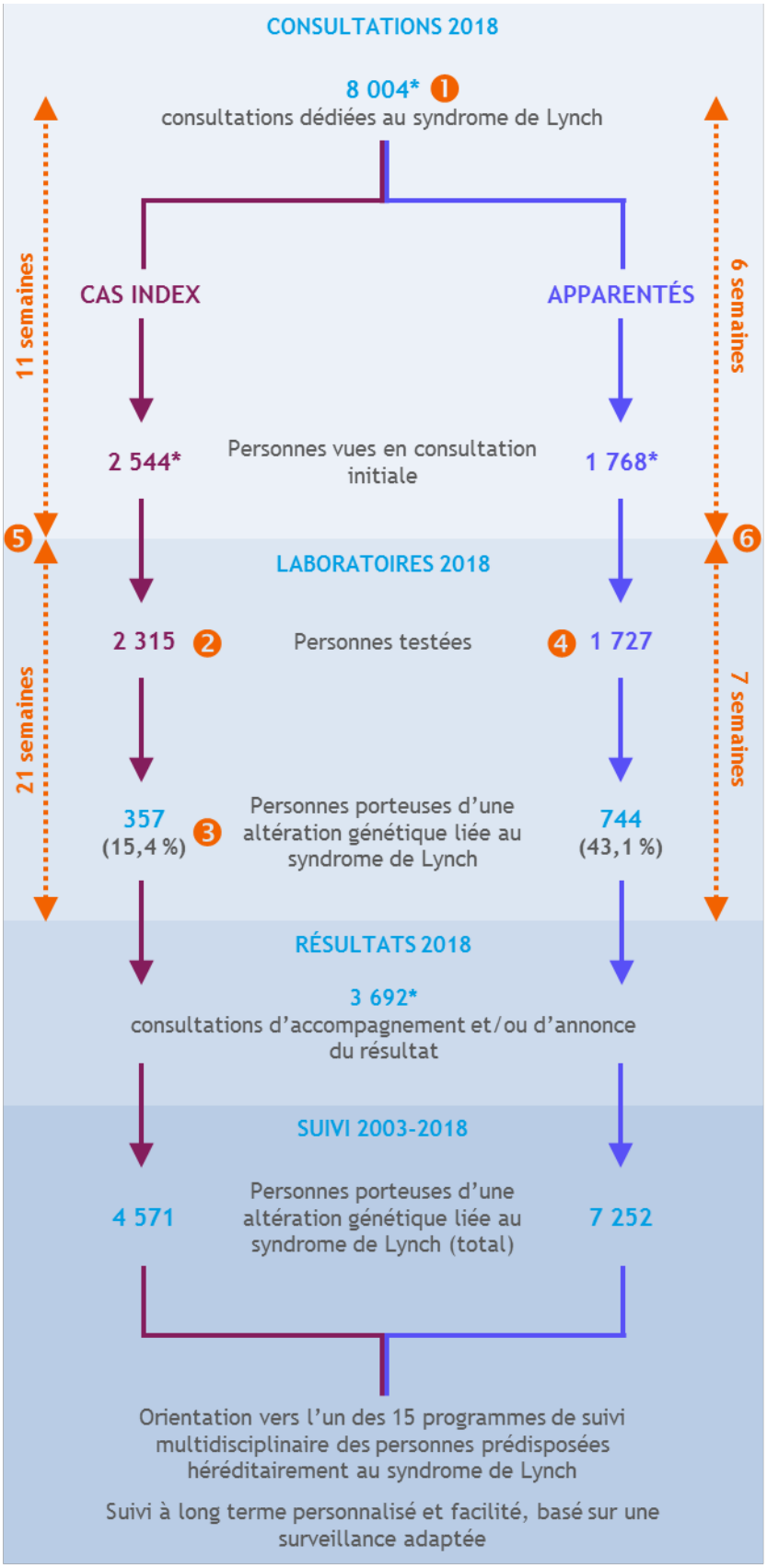


* *Un résultat qui n'est pas en faveur du diagnostic de syndrome de Lynch doit néanmoins être interprété en fonction des données cliniques du patient et de ses antécédents familiaux, particulièrement lorsqu'une prédisposition génétique à une pathologie digestive autre que le syndrome de Lynch est envisagée.*

2 « 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 15] ▶ 2017 | 2003-2018 ● Dispositif national d'oncogénétique ● Syndrome de Lynch

◗ Parcours global des cas index et apparentés dans un contexte de syndrome de Lynch ◖



(Les numéros ❶❷❸❹❺❻ désignent des indicateurs qui font l'objet d'une description en accompagnement de la [FIGURE 15])

**données non disponibles d'un site de consultation*

LES CONSULTATIONS

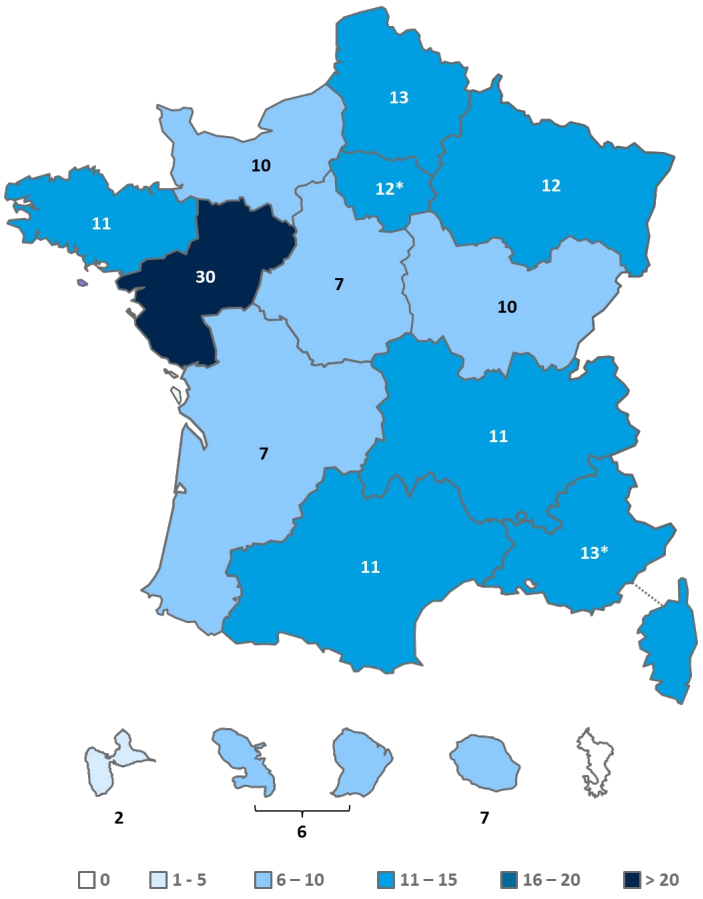
1 En 2018, le nombre de consultations recensées dédiées au syndrome de Lynch est de **8 004***. Cependant, ce nombre est sous-évalué en absence de précisions sur les indications des tests du site de Levallois (pour rappel, 855 consultations au total, et, comme pour le syndrome seins-ovaires, on ne connait pas la part des consultations dans un contexte digestif) et sur le type de consultations du site du CH de Toulon (CI, APP ou consultation d'accompagnement ou d'annonce du résultat). Pour la cohérence du rapport, le total des 73 consultations dans un contexte de syndrome de Lynch de ce dernier site n'a donc pas été comptabilisé. Il est, dans ces conditions, difficile de faire des comparaisons réelles avec 2017. *Cependant, nous pouvons faire une estimation en ajoutant ces 73 consultations du site de Toulon et 20 % des consultations du site de Levallois (en se référent à la répartition des consultations pour les pathologies digestives de 1 sur 5 Fig 4b, et comme en 2017), ce qui fait au mieux un total évalué de 8 004 + 73 + 171 = 8 248 consultations contre 8 020 en 2017. La progression alors estimée pourrait être d'à peine 3 % contre 9 % entre 2016 et 2017.*

Comme en 2017, la moyenne régionale du nombre de consultations pour 100 000 habitants dédiées au syndrome de Lynch est de **11 en 2018**. 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, mettant en évidence les différences d'accès pour les patients 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 30 consultations pour 100 000 habitants observé en région Pays de la Loire correspond aux valeurs minimales enregistrées en Martinique (29) dans un contexte de syndrome seins-ovaires. ► [FIGURE 16]

Cela confirme que 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*.

[FIGURE 16] ► 2018 ● Consultations d'oncogénétique ● Syndrome de Lynch ● Régions

◗ Répartition régionale du nombre de consultations pour 100 000 habitants ◖



LES LABORATOIRES

2 L'examen des gènes *MMR* et/ou *EPCAM*, voire d'un panel de gènes en lien avec le syndrome de Lynch, a été mené chez **2 315** patients contre 2 035 en 2017 soit une progression de 14 %.

3 En 2018, le taux global de mutations *MMR* et/ou *EPCAM* identifiées chez les cas index est de **15,4 %**, variant de 1,6 % à 36,3 % d'un laboratoire à un autre. Ces variations peuvent s'expliquer par les différences d'activité au sein des laboratoires et 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 35,3 % chez les patients présentant une tumeur avec instabilité microsatellitaire et perte d'expression d'une ou deux protéines MMR (187 / 529) ► [TABLEAU 4]. À l'inverse, une altération constitutionnelle n'est identifiée que chez 5,9 % 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.

Comme expliqué page 27, 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.

En 2018, 13 949 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 2 646 patients présentant une tumeur avec déficience du système MMR. Le décalage entre ces 2 646 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 529 répertoriés par les laboratoires d'oncogénétique (tableau 4, page 33), montre bien 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, doit permettre d'obtenir des analyses avec des résultats quant aux 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 dont les symptômes sont liés au syndrome de Lynch. ► [FIGURE 17]

4 L'identification d'une mutation *MMR* et/ou *EPCAM* chez un patient permet de proposer un test génétique aux membres à risque de sa famille. En 2018, **1 727** apparentés ont été testés dans un contexte de syndrome de Lynch, et donc, près de cinq membres d'une même famille (**1727/357**) ont effectué un test génétique suite à l'identification d'une mutation de prédisposition chez un cas index.

LES DÉLAIS

5 Le délai médian d'obtention d'un premier rendez-vous en consultation pour un cas index est de **11 semaines** en 2018, toutes indications confondues, ce qui constitue une légère amélioration par rapport à 2017 (12 semaines) ► [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 nécessité **21 semaines** en 2018 (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 749 cas index de plus ont été testés. ► [FIGURE 18]

6 En 2018, les délais moyens observés pour les apparentés sont les mêmes dans un contexte de syndrome de Lynch et de syndrome seins-ovaires en ce qui concerne le délai d'obtention du rendez-vous en consultation (**6 semaines**). Par contre, la réalisation du test par le laboratoire (**7 semaines**) est plus longue pour le syndrome de Lynch que pour le syndrome seins-ovaires. Un apparenté a ainsi pu savoir s'il était porteur de l'anomalie génétique familiale en un peu plus de 3 mois.

[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 MMR			Cas index avec tumeur sans déficience du système MMR identifiée ou de statut indéterminé		
	TEST	MUT	%	TEST	MUT	%	TEST	MUT	%
Lille CHU-CLCC	91	33	36,3 %	57	31	54,4 %	34	2	5,9 %
Institut Curie	132	38	28,8 %	NR	NR	/	NR	NR	/
Rouen CHU	286	78	27,3 %	146	54	37,0 %	140	24	17,1 %
AP-HP Paris Centre Paris Ouest	109	22	20,2 %	36	17	47,2 %	73	5	6,8 %
Bordeaux CLCC	58	11	19,0 %	27	11	40,7 %	31	0	0,0 %
Lyon CHU cancers non fréquents	22	4	18,2 %	NR	NR	/	NR	NR	/
Nantes CHU	226	39	17,3 %	NR	NR	/	NR	NR	/
AP-HP Paris Nord Val-de-Seine	6	1	16,7 %	1	1	100 %	72	0	0,0 %
Lyon CHU-CLCC cancers fréquents	213	34	16,0 %	101	26	25,7 %	112	8	7,1 %
AP-HP La Pitié-Salpêtrière	186	29	15,6 %	69	22	31,9 %	117	7	6,0 %
Strasbourg CHU	24	3	12,5 %	21	2	9,5 %	3	1	33,3 %
Clermont-Ferrand CLCC	60	7	11,7 %	NR	NR	/	NR	NR	/
Montpellier CHU	162	16	9,9 %	9	7	77,8 %	153	9	5,9 %
Dijon CLCC	49	4	8,2 %	15	4	26,7 %	34	0	0,0 %
Villejuif CLCC	76	6	7,9 %	6	2	33,3 %	70	4	5,7 %
Marseille CLCC	361	21	5,8 %	11	5	45,5 %	350	16	4,6 %
Nancy CHU	125	5	4,0 %	30	5	16,7 %	95	0	0,0 %
Toulouse IUCT Oncopole	129	2	1,6 %	NR	NR	/	NR	NR	/
TOTAL	**2 315**	**353***	**15,2 %**	**529**	**187**	**35,3 %**	**1 284**	**76**	**5,9 %**

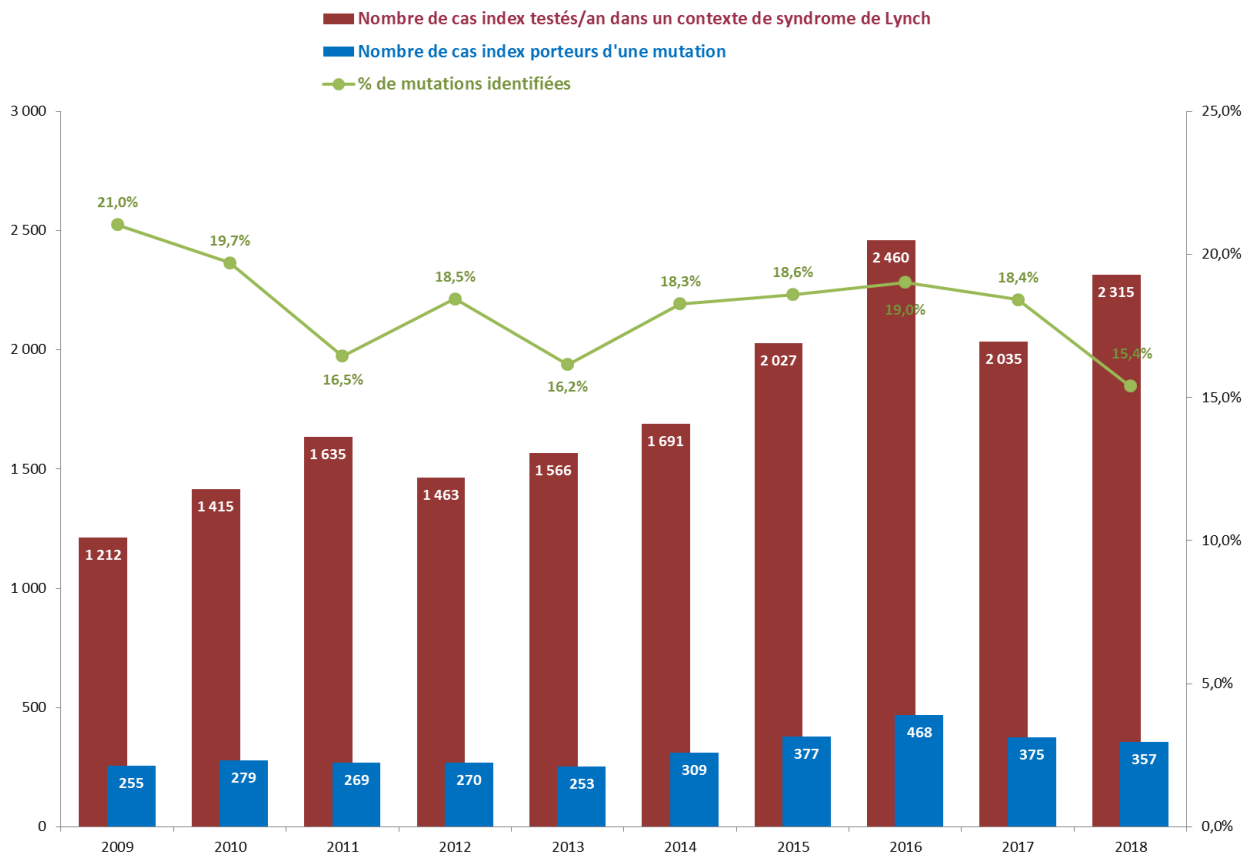
* Les cas index présentant une hyperméthylation constitutionnelle du promoteur *MLH1* ne sont pas pris en compte au sein de ce tableau.

Données non renseignées (NR). Pour certains sites, des explications ont été données pour argumenter cette absence de données : les patients ne sont pas testés systématiquement pour MSI avant l'analyse en panel (commentaire Clermont-Ferrand) ; Système informatique du laboratoire qui ne permet pas de comptabiliser le nombre de cas avec déficience du système MMR (commentaire Curie).

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

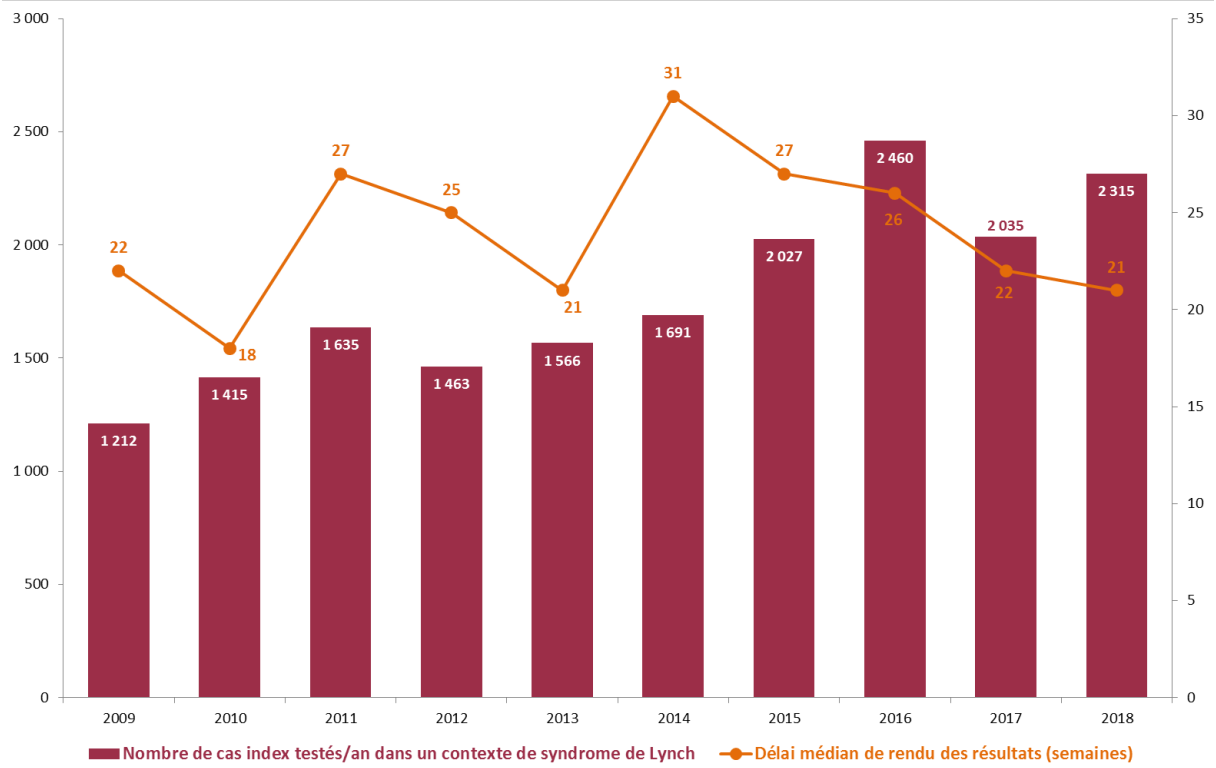
[FIGURE 17] ► 2009-2018 ● Laboratoires d'oncogénétique ● Syndrome de Lynch ● Tests génétiques

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



[FIGURE 18] ► 2009-2018 ● Laboratoires d'oncogénétique ● Syndrome de Lynch ● Délais

◗ Nombre de cas index testés, délais médians de rendu des résultats ◖



SUIVI

En 15 ans (2003 à 2018), le dispositif national d'oncogénétique a permis d'identifier **82 787** personnes (cas index et apparentés) porteuses d'une mutation les prédisposant héréditairement à un cancer, parmi lesquelles :

- **38 412** personnes porteuses d'une altération génétique liée au syndrome seins-ovaires (gènes *BRCA1* et *BRCA2* principalement, gènes *PALB2* et *RAD51* dans une moindre mesure),
- **11 823** personnes porteuses d'une altération génétique liée au syndrome de Lynch (gènes *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, *EPCAM*),
- **3 620** personnes porteuses d'une mutation *APC* et **830** personnes porteuses de mutations bi-alléliques du gène *MUTYH* (depuis 2009) en lien avec une polypose adénomateuse familiale.

Ces personnes, ainsi que celles sans mutation identifiée mais considérées comme à risque très élevé de cancer, doivent se voir proposer un suivi spécifique, basé sur la surveillance et/ou la chirurgie préventive, coordonné par 17 programmes régionaux ou interrégionaux (anciennes régions) couvrant l'ensemble du territoire (sauf la Guadeloupe, La Réunion et Mayotte).

Mis en place par l'INCa, pour partie en 2009 (expériences pilotes) puis en 2012 (déploiement national), et financés par la DGOS, ces programmes doivent mener quatre missions principales :

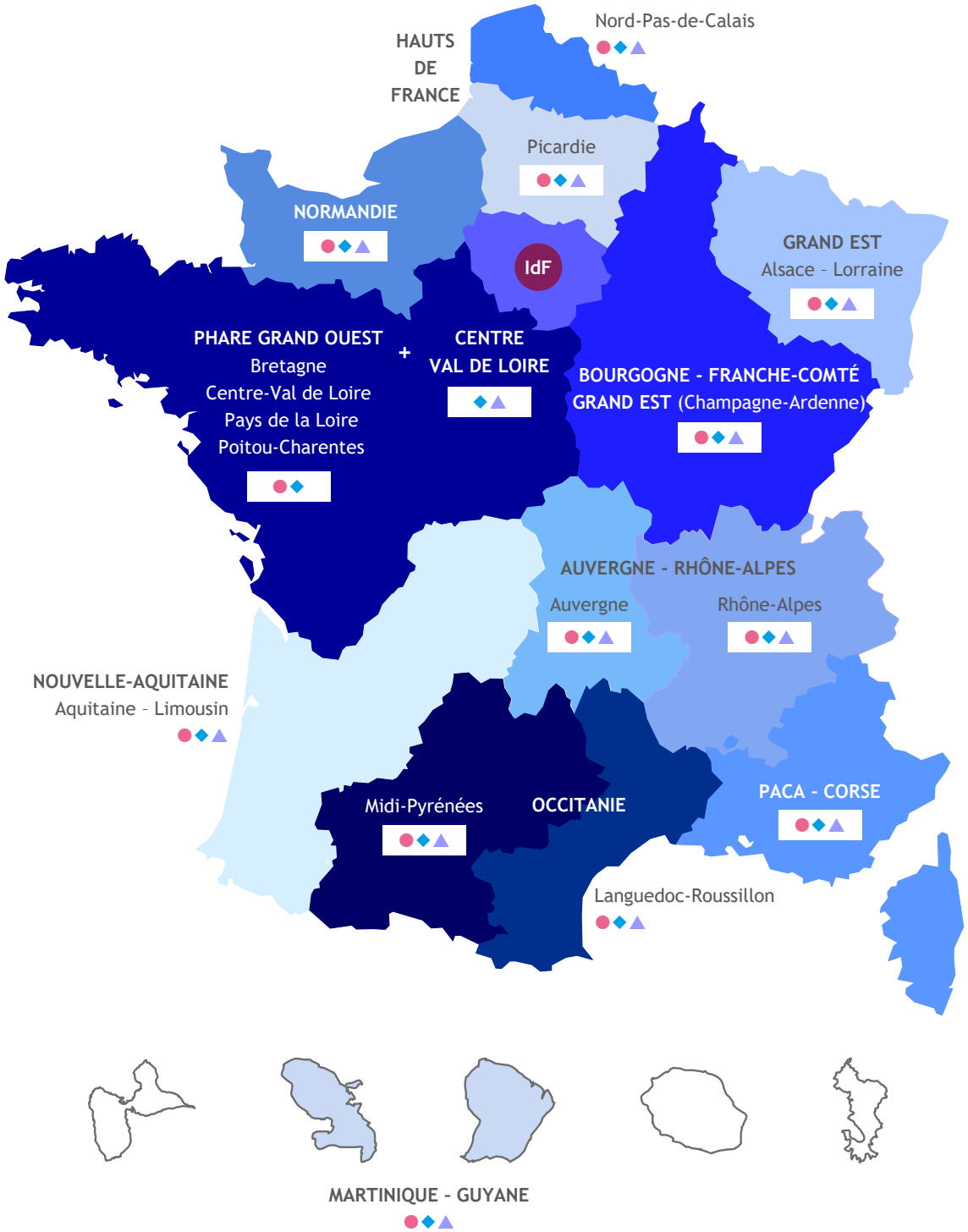
- Mettre en place un suivi individualisé des personnes prédisposées héréditairement au cancer grâce, notamment, à la remise d'un programme personnalisé de suivi (PPS).
- Coordonner sur le plan régional, voire interrégional, le suivi de ces personnes. Celui-ci présente en effet des caractéristiques spécifiques. Il fait appel à plusieurs spécialités médicales pouvant être exercées au sein de plusieurs établissements ou cabinets libéraux. Il doit se poursuivre tout au long de la vie de la personne et peut évoluer en fonction de l'âge.
- Assurer l'accès aux compétences multidisciplinaires, soit en interne, au sein de l'établissement ou des établissements porteur(s) du projet (INT), soit à l'extérieur (EXT), soit de façon alternée interne/externe (ALT), selon le souhait de la personne suivie ou selon la logique d'organisation régionale.
- Proposer une activité de recours et d'expertise pour les cas difficiles.

1. PRÉSENTATION DES PROGRAMMES

[FIGURE 19] ▶ Dispositif national d'oncogénétique ● Programmes de suivi

◗ Répartition géographique des 17 programmes de suivi multidisciplinaire des personnes prédisposées héréditairement au cancer et prédispositions génétiques couvertes ◖

(● syndrome seins-ovaires, ◆ syndrome de Lynch, ▲ polyposes adénomateuses familiales)



IdF 3 programmes franciliens

APHP - Curie - Gustave Roussy ◆▲ : 7 sites

Curie - Gustave Roussy ● : 2 sites

APHP ● : 8 sites

[TABLEAU 5] ▶ Dispositif national d'oncogénétique ● Programmes de suivi

◗ Établissement(s) associé(s) à chacun des programmes (classés par ordre alphabétique) ◖

(● syndrome seins-ovaires, ◆ syndrome de Lynch, ▲ polyposes adénomateuses familiales)

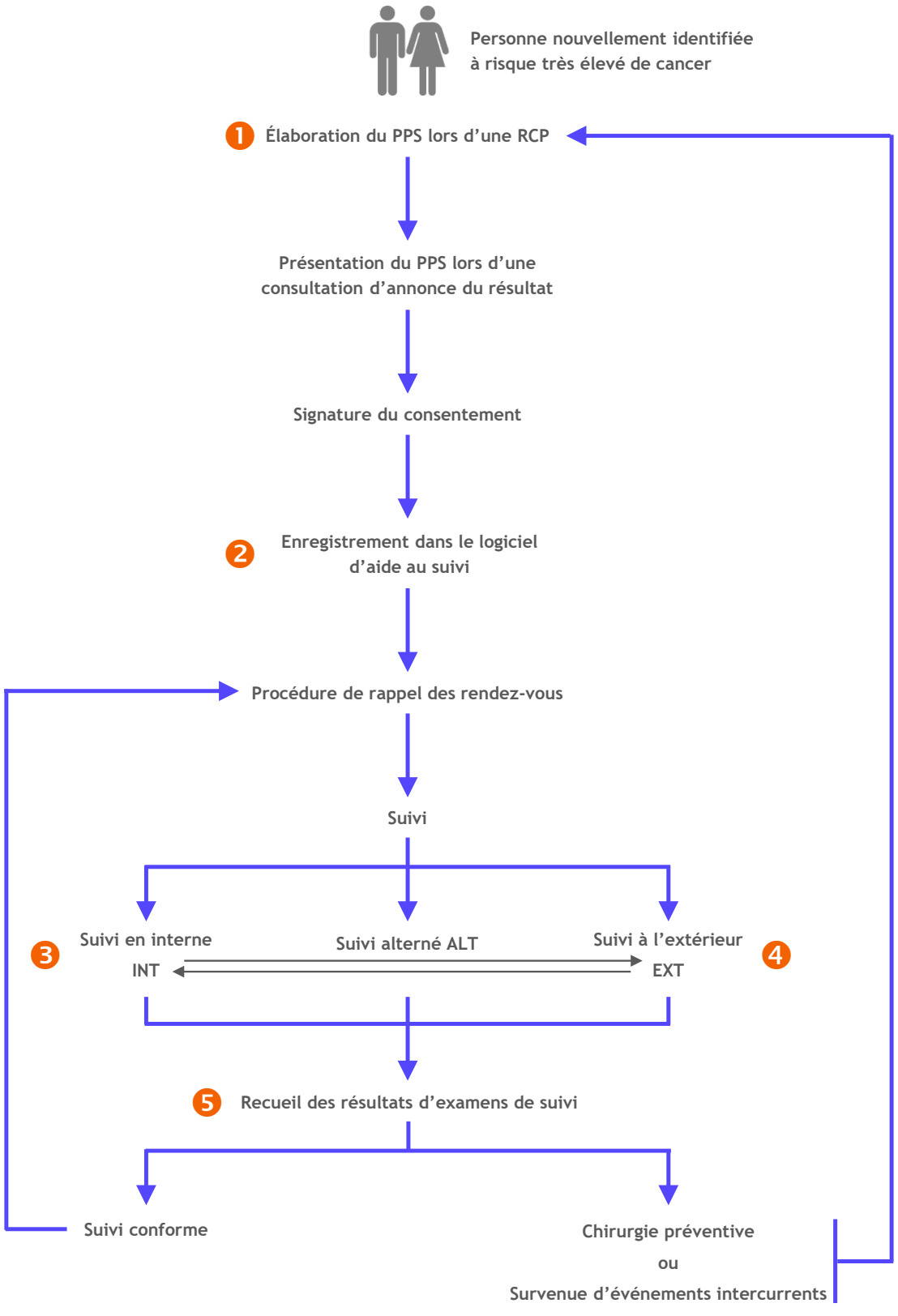
AUVERGNE - RHÔNE-ALPES : Auvergne ●◆▲	**Pr Yves-Jean Bignon**
Ambert CH | Aurillac CH | Beaumont, hôpital privé La Châtaigneraie | Clermont-Ferrand CHU | Clermont-Ferrand CLCC | Clermont-Ferrand, pôle Santé République | Le Puy-en-Velay CH | Moulins-Yzeure CH | Moulins, polyclinique Saint-Odilon | Thiers CH | Vichy CH | Vichy, polyclinique La Pergola	
AUVERGNE - RHÔNE-ALPES : Rhône-Alpes ●◆▲	**Dr Valérie Bonadona | Pr Jean-Christophe Saurin**
Chambéry CH | Grenoble CHU | Lyon CHU (HCL) | Lyon CLCC | Saint-Étienne CHU	
BOURGOGNE - FRANCHE-COMTÉ - GRAND EST (Champagne-Ardenne) ●◆▲	**Pr Laurence Olivier-Faivre**
Besançon CHU | Dijon CHU-CLCC | Reims CHU | Reims CLCC | Reims, polyclinique de Courlancy | Troyes CH	
CENTRE-VAL DE LOIRE ◆▲	**Pr Thierry Lecomte | Dr Jean-Paul Lagasse | Dr Isabelle Mortemousque | Dr Édouard Cottereau**
Orléans CH | Tours CHU	
GRAND EST : Alsace - Lorraine ●◆▲	**Dr Christine Maugard**
Colmar CH | Metz-Thionville CH | Mulhouse CH | Nancy CHU | Nancy CLCC | Sarrebourg CH | Strasbourg CHU | Strasbourg CLCC	
HAUTS-DE-FRANCE : Nord-Pas-de-Calais ●◆▲	**Dr Sophie Lejeune | Dr Audrey Maillez**
Lille CHU | Lille CLCC	
HAUTS-DE-FRANCE : Picardie ●◆▲	**Dr Gilles Morin**
Amiens CHU	
ÎLE-DE-FRANCE : APHP ●	**Pr Nathalie Chabbert-Buffet | Dr Odile Cohen-Haguenauer**
APHP Avicenne | APHP HEGP | APHP Henri Mondor | APHP Jean Verdier | APHP La Pitié-Salpêtrière | APHP Lariboisière | APHP Saint Louis | APHP Tenon	
ÎLE-DE-FRANCE : APHP - Curie - Gustave Roussy ◆▲	**Pr Christophe Cellier**
APHP Avicenne | APHP Cochin | APHP HEGP | APHP La Pitié-Salpêtrière | APHP Saint-Antoine | Gustave Roussy | Institut Curie	
ÎLE-DE-FRANCE : Curie - Gustave Roussy ●	**Dr Emmanuelle Fourme | Dr Claire Saule | Dr Olivier Caron**
Gustave Roussy | Institut Curie, site Paris | Institut Curie, site Saint-Cloud	
MARTINIQUE - GUYANE ●◆▲	**Dr Odile Béra**
Cayenne CH | Fort-de-France CHU	
NORMANDIE ●◆▲	**Pr Thierry Frébourg**
Caen CLCC | Le Havre CH | Rouen CHU-CLCC	
NOUVELLE-AQUITAINE : Aquitaine - Limousin ●◆▲	**Dr Virginie Bubien**
Bordeaux CHU | Bordeaux CLCC | Limoges CHU | RRC Aquitaine	
OCCITANIE : Languedoc-Roussillon ●◆▲	**Pr Pascal Pujol | Dr Carole Corsini**
Bézier CH | Levallois-Perret, clinique Hartmann | Montpellier CHU | Montpellier CLCC | Montpellier, clinique Clémentville | Nîmes CHU | Perpignan CH	
OCCITANIE : Midi-Pyrénées ●◆▲	**Dr Viviane Feillel | Dr Laurence Gladieff | Pr Rosine Guimbaud**
Toulouse IUCT Oncopole | Toulouse CHU (site Purpan) | Toulouse CHU (site Rangueil) | Toulouse, clinique Pasteur | RRC Oncomip	
PACA - CORSE ●◆▲	**Dr Hélène Zattara**
Avignon, Institut Sainte-Catherine | Marseille CHU (APHM) | Marseille CLCC | Marseille, hôpital Européen | Marseille, hôpital privé Clairval | Nice CHU | Nice CLCC | Toulon CH	
PHARE GRAND OUEST : Bretagne - Centre-Val de Loire - Pays de la Loire - Poitou-Charentes ●◆	**Dr Charlotte Huet**
Angers CHU-CLCC | Brest CHU | Nantes CHU-CLCC | Nantes, hôpital privé du Confluent | Niort CH | Rennes CHU-CLCC | Tours CHU | Vannes CH	**| Dr Caroline Abadie**

2. DÉROULEMENT DU SUIVI

2.1. Schéma général

[FIGURE 20] ▶ Programmes de suivi ● Schéma général

◗ Description des différentes étapes de suivi, de l'élaboration du PPS au recueil des données de suivi ◖



(les numéros ❶❷❸❹❺ désignent des étapes qui font l'objet d'une description en accompagnement de la figure 20)

ÉLABORATION ET REMISE DU PROGRAMME PERSONNALISÉ DE SUIVI (PPS)

1 Le suivi des personnes prédisposées héréditairement au cancer nouvellement identifiées est discuté lors de réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP) en partie dédiées à la définition des PPS. Créées ou formalisées dans le cadre de la mise en œuvre des programmes, il s'agit soit de RCP à l'échelle du programme, réunissant l'ensemble ou la majorité des établissements partenaires, soit de RCP locales se déroulant au sein de chacun de ces établissements. ► [PAGE 43]

Le PPS est généralement présenté au décours d'une consultation d'annonce du résultat. D'autres documents peuvent être remis à la personne (plaquette d'information sur les prédispositions génétiques, livret de présentation du programme, carnet personnalisé de suivi…) et, si elle accepte que son suivi soit coordonné par le programme, un consentement spécifique est signé à l'issue de cette consultation ou après un délai de réflexion.

Ce schéma organisationnel généralement retenu met à profit une consultation déjà programmée afin de remettre le PPS à la personne concernée. Cependant, il ne s'applique qu'aux personnes à risque très élevé de cancer nouvellement identifiées, de façon prospective.

Des approches différentes doivent être adoptées pour solliciter puis remettre le PPS aux personnes à risque très élevé de cancer identifiées avant la mise en place des programmes. Celles-ci sont dans un premier temps contactées par téléphone ou par courrier afin que le programme de suivi leur soit présenté. Une consultation est alors généralement proposée et doit permettre la mise à jour des données individuelles et familiales. Elle peut s'accompagner d'un bilan clinique incluant, si nécessaire, des examens complémentaires. À l'issue de cette étape, le consentement éclairé est signé par la personne. Son suivi à proprement parler n'est donc discuté qu'ensuite, lors d'une RCP, et le PPS élaboré est transmis par courrier ou bien présenté lors d'une nouvelle consultation. Il est à noter que le premier courrier adressé peut contenir, en plus de la présentation du programme, un questionnaire permettant l'actualisation du dossier de la personne ainsi que le consentement de participation au programme. Dans ce cas, la personne est vue pour la première fois en consultation au moment de la remise de son PPS.

INFORMATISATION DES DONNÉES ET LANCEMENT DU SUIVI

2 La signature du consentement par la personne marque le début réel de son suivi coordonné par le programme. Son dossier est enregistré au sein du logiciel d'aide au suivi ce qui permet d'enclencher une cascade d'événements (rappel des rendez-vous, messages d'alerte, relances…) contribuant à s'assurer que le suivi est conforme aux recommandations du PPS (examens pratiqués, dates de réalisation, fréquences…).

Ces logiciels présentent *a minima* deux fonctionnalités indispensables au suivi : l'édition de rappels de rendez-vous et de messages d'alerte et le recueil des résultats des examens de suivi. ► [PAGE 45]

SUIVI EN INTERNE

3 Si la personne souhaite être suivie en interne (au sein des établissements associés au programme), elle doit pouvoir bénéficier d'un accompagnement :

- multidisciplinaire, impliquant l'ensemble des partenaires susceptibles d'être sollicités dans le cadre de son suivi,
- et facilité, sur une seule journée et à un seul endroit lorsque cela est possible.

De nouvelles organisations entre équipes doivent être trouvées pour permettre de fluidifier les circuits, favorisant l'adhésion de la personne au programme et garantissant par conséquent son suivi sur le long terme.

Dans cette optique, les programmes ont réalisé une ou plusieurs des actions suivantes :

- mise en place de fonctionnements conjoints entre les différents services impliqués dans le suivi ;
- création de secrétariats uniques ou de centres de suivi garantissant une planification centralisée et coordonnée des consultations et examens de surveillance ;
- création d'un guichet unique (unité de lieu) facilitant l'accès de la personne aux compétences multidisciplinaires ;
- programmation, lorsque possible, des examens et de la consultation de suivi sur une seule journée ou sur deux jours (unité de temps) : examens gynécologiques, surveillance radiologique, procédures endoscopiques, bilans biologiques, consultation et conseil génétique, accompagnement psychologique.

SUIVI À L'EXTÉRIEUR

4 La personne peut également décider d'être suivie à l'extérieur des établissements associés au programme, à proximité de son lieu de résidence. Dans ce contexte, le programme a pour objectif de structurer un réseau de professionnels (gynécologues, gastroentérologues et radiologues principalement) exerçant en ville ou au sein d'établissements de santé publics ou privés.

Trois approches différentes ont généralement été adoptées pour inciter les professionnels à participer à ce réseau :

- contact de tous les professionnels de la région ou de l'interrégion, par courrier, par téléphone ou lors de réunions d'information ;
- sollicitation des réseaux régionaux de cancérologie (RRC), des structures départementales de dépistage organisé et des associations, cette démarche permettant d'atteindre un large panel de médecins spécialistes ;
- sollicitation directe de la personne suivie afin de diffuser l'information aux médecins référents qu'elle a choisis.

Des actions d'information et/ou de formation ont également été engagées :

- organisation ou participation à des réunions d'information, des conférences, des congrès, des journées/séances d'information, des tables rondes… ;
- rédaction et diffusion de plaquettes d'information, de référentiels ;
- création d'espaces dédiés sur des sites internet spécialisés.

Pour assurer un accès équitable aux compétences multidisciplinaires à l'ensemble des personnes suivies, que ce soit en interne ou à l'extérieur, les programmes doivent inciter les professionnels affiliés à pratiquer des honoraires conventionnés et à respecter les critères d'assurance qualité des recommandations de surveillance éditées notamment par l'INCa[3].

RECUEIL DES RÉSULTATS DES EXAMENS DE SUIVI

5 Une fois le suivi de la personne effectif, le programme doit assurer le recueil des résultats de ses examens de surveillance. Différentes modalités de récupération des données peuvent être proposées, particulièrement lorsque le suivi se fait à l'extérieur :

- sollicitation directe de la personne suivie,
- concours/contact du médecin référent désigné,
- proposition éventuelle d'une consultation de synthèse.

Les logiciels d'aide au suivi, capables d'émettre des messages d'alerte lorsque les résultats des examens n'ont pas été reçus (suivi non réalisé ou données non transmises), permettent de relancer la personne et/ou son médecin référent selon une périodicité prédéfinie, par différents moyens (courriers, emails *via* une messagerie sécurisée, appels téléphoniques…).

À la réception des comptes rendus, les items du dossier de la personne qui concernent la qualité et les résultats des examens pratiqués sont complétés :

- si le suivi est conforme alors les prochains examens sont automatiquement programmés en respectant la périodicité définie par le PPS ;
- si des événements intercurrents sont survenus (surveillance radiologique particulière, grossesse, cancer d'intervalle) ou si une chirurgie préventive a été réalisée alors la surveillance est de nouveau discutée lors d'une RCP et le PPS est éventuellement actualisé.

[3] Thésaurus - Femmes porteuses d'une mutation de *BRCA*1 ou *BRCA*2 / Détection précoce du cancer du sein et des annexes et stratégies de réduction du risque – Institut national du cancer – Collection Recommandations et référentiels - Avril 2017.

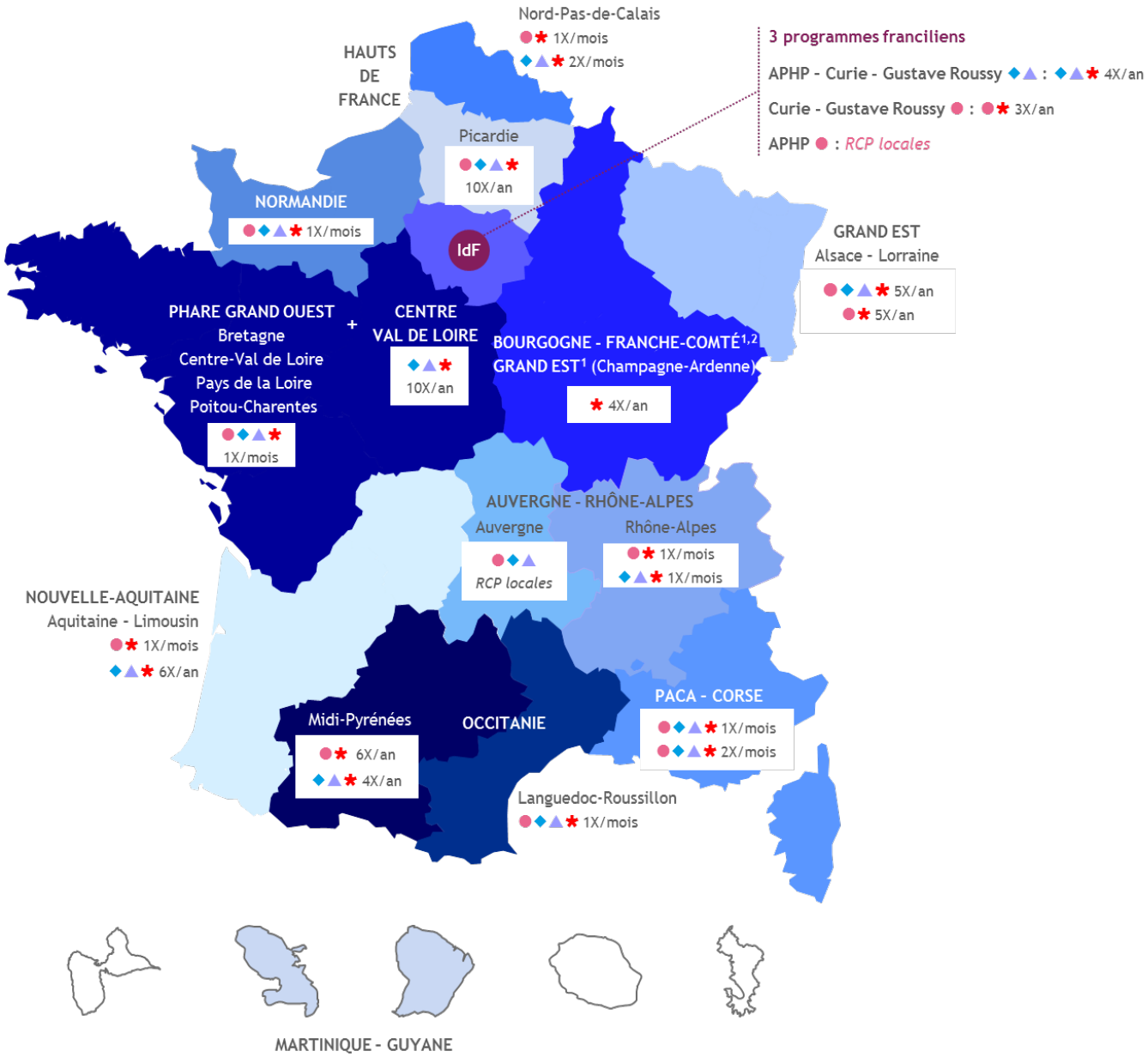
Principales recommandations de prise en charge des patients porteurs d'une mutation d'un gène *MMR* dans le syndrome de Lynch – Institut national du cancer – Collection Recommandations et référentiels – Avril 2009.

2.2. Réunions de concertation pluridisciplinaire

La majorité des programmes (*certains centres n'ont pas déclaré en 2018 de RCP générale, mais uniquement des RCP locales*) ont créé (nouvelle RCP entièrement mise en place dans le cadre du programme) ou formalisé (RCP locale déjà existante qui s'est ouverte à d'autres établissements du programme de façon systématique ou à intervalles réguliers) une RCP générale, à l'échelle du programme, réunissant l'ensemble ou la majorité des établissements partenaires. Ces RCP se focalisent particulièrement sur les cas difficiles, assurant une activité collégiale de recours et d'expertise.

[FIGURE 21] ▶ Programmes de suivi ● RCP générales

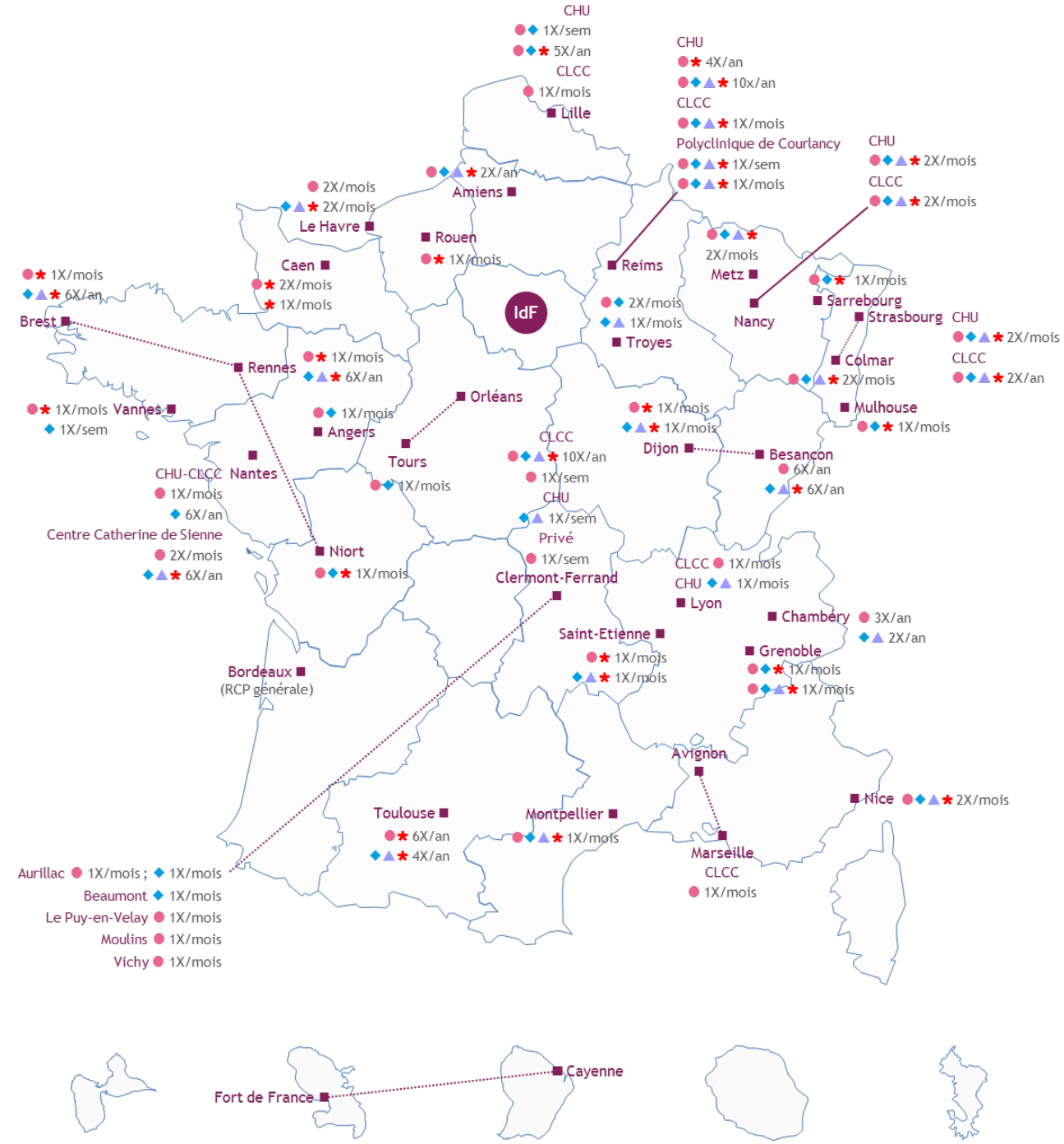
◗ RCP générales créées ou formalisées par les programmes ◖



Le suivi des personnes prédisposées héréditairement au cancer (définition des PPS, voire activité de recours) est également discuté lors de RCP locales réunissant tout ou partie des professionnels assurant le suivi de ces personnes au sein d'un établissement partenaire. Dans ce cas, il s'agit soit de RCP d'oncogénétique, soit de RCP de spécialités comportant une valence oncogénétique (gynécologie/sénologie, gastroentérologie/oncologie digestive, oncologie).

[FIGURE 22] ▶ Programmes de suivi ● RCP locales

◗ RCP locales créées ou formalisées par les programmes ◖



● Syndrome seins-ovaires

◆ Syndrome de Lynch

▲ Polyposes adénomateuses familiales

★ Cas difficiles (activité de recours)

IdF

Syndrome seins-ovaires

APHP HEGP	1X/sem
APHP La Pitié-Salpêtrière	1X/mois
APHP Saint-Louis	1X/mois ; 1X/sem
APHP Tenon	2X/mois ; 1X/sem
Gustave Roussy	1X/sem
Institut Curie, Paris	1X/sem ; 1X/sem
Institut Curie, Saint-Cloud	2X/mois

Pathologies digestives

APHP Avicenne	3X/an
APHP Cochin	1X/mois; 2X/mois
APHP HEGP	2X/mois
APHP La Pitié-Salpêtrière	1X/mois
APHP Saint-Antoine	1X/mois
Gustave Roussy	1X/sem
Institut Curie, Paris	1X/mois

2.3. Ressources informatiques

Une fois le PPS établi et remis, les programmes doivent s'assurer de la conformité du suivi de la personne concernée, quel que soit le lieu de sa prise en charge. Pour ce faire, l'utilisation de logiciels d'aide au suivi est nécessaire et deux possibilités s'offrent alors aux programmes :

- soit installer un logiciel uniquement consacré à cette surveillance et présentant *a minima* les deux fonctionnalités indispensables au suivi des personnes à risque très élevé de cancer : l'envoi de rappels de rendez et de messages d'alerte, le recueil des résultats des examens de suivi ;
- soit s'équiper d'un logiciel plus complet qui, en outre, possède un module dédié aux consultations, voire aux laboratoires d'oncogénétique, et est donc capable de gérer également les annotations clinico-biologiques, les données génétiques (arbres généalogiques, histoires familiales…), les tests génétiques et leurs résultats.

Au 31 décembre 2018, quatorze des dix-sept programmes sont informatisés ou en cours d'informatisation : onze avec un logiciel d'aide au suivi commun à l'ensemble des établissements partenaires, deux avec deux logiciels (programmes Rhône-Alpes et Bourgogne – Franche-Comté – Grand Est (Champagne-Ardenne)), ou plusieurs logiciels distincts (programme PACA – Corse). Ces logiciels présentent un ou plusieurs domaines d'application (décrits ci-dessous) et comptent trois à cinq fonctionnalités principales (décrites ci-dessous) contribuant au suivi des personnes prédisposées héréditairement au cancer à proprement parler. On peut noter une amélioration en 2 ans pour un certain nombre de programmes. En effet, plusieurs sites en région ont finalisé le développement de domaines d'application et de fonctionalités qui étaient encore en cours d'installation en 2016 : en Auvergne, en Alsace Lorraine, en Île-de-France à l'APHP pour le réseau seins-ovaires, en Normandie, en Champagne-Ardenne et en Occitanie Languedoc-Roussillon.

Domaines d'application

- CS **Consultations d'oncogénétique**
  Gestion des dossiers patients et apparentés, gestion des dossiers familiaux, construction d'arbres généalogiques, prescriptions de tests génétiques, programmation de rendez-vous
- LAB **Laboratoires d'oncogénétique**
  Gestion des dossiers patients et familiaux, des tests génétiques, des résultats, édition de comptes rendus
- SUIVI **Suivi des personnes à risque très élevé de cancer**

Fonctionnalités concernant le suivi

- PPS **Paramétrage et édition de modèles de programmes personnalisés de suivi**
  Paramétrage des items du PPS sous forme de listes de choix (types d'examens, dates, fréquences…) | Définition de modèles de PPS pouvant être associés par défaut à une personne puis adaptés à sa situation | Mise en forme automatisée et édition en format PDF | conservation de l'historique des PPS en cas de modification du parcours de suivi
- RDV **Programmation des rendez-vous de suivi**
  Planification des rendez-vous de suivi générée automatiquement par validation du PPS | Modification manuelle possible des différentes dates de suivi

- !! **Processus de rappel des rendez-vous et édition de messages d'alerte**

  Paramétrage possible de messages de rappel des rendez-vous en amont de la date prévue de suivi et de messages d'alerte lorsque les données de suivi n'ont pas été reçues | Gestion automatisée de l'échéancier des relances | Programmation possible de relances en cascade en fonction de l'issue de chacune d'elles | Historique des relances associé au dossier de la personne

- ✉ **Envoi automatisé et sécurisé de convocations aux personnes suivies**

  Utilisation possible de plusieurs modalités de rappel de rendez-vous et de relance : édition de courriers par publipostage | envoi d'emails cryptés *via* une messagerie sécurisée | appel téléphonique | plateforme d'envoi de SMS

- CR **Recueil, enregistrement et archivage des données et/ou comptes rendus de suivi**

  Saisie de formulaires de suivi au contenu paramétrable | Archivage numérique des comptes rendus d'examens au sein du dossier de la personne

[TABLEAU 6] ► Programmes de suivi ● Logiciels d'aide au suivi

◗ Liste des logiciels implémentés au sein des programmes, domaines d'application et fonctionnalités ◖

Programmes	Éditeurs Logiciels	Domaines d'application			Fonctionnalités contribuant au suivi				
		CS	LAB	SUIVI	PPS	RDV	!!	✉	CR
AUVERGNE - RHÔNE-ALPES : Auvergne	INFOLOGIC-SANTÉ ARIANE	✓	✓	✓	✓	✗	✓	✓	✓
AUVERGNE - RHÔNE-ALPES : Rhône-Alpes	MEDIFIRST MEDIFIRST-GENETICS	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
AUVERGNE - RHÔNE-ALPES : Rhône-Alpes (Saint-Étienne CHU)	DEF-SYSTEMES DEFGEN | DEFNET	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✗	✓
BOURGOGNE - FRANCHE-COMTÉ - GRAND EST : Bourgogne - Franche-Comté	ENNOV CAPTURE SYSTEM	✓	✗	✓	✗	✗	✓	✗	✓
BOURGOGNE - FRANCHE-COMTÉ - GRAND EST : Champagne-Ardenne	MEDIFIRST MEDIFIRST-GENETICS	✓	✓	✓	➲	✗	✗	✗	✓
GRAND EST : Alsace - Lorraine	DEF-SYSTEMES DEFGEN | DEFNET	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✗	✓
HAUTS-DE-FRANCE : Nord-Pas-de-Calais	EPICONCEPT VOOZANOO | PHARE	✗	✗	✓	✓	✗	✓	✓	✓
ÎLE-DE-FRANCE : APHP ●	MEDIFIRST MEDIFIRST-GENETICS	✓	✓	✓	✓	✓	➲	➲	➲
ÎLE-DE-FRANCE : APHP - Curie - Gustave Roussy ◆▲	MEDIFIRST MEDIFIRST-GENETICS	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✗	✓
ÎLE-DE-FRANCE : Curie - Gustave Roussy ●	MEDIFIRST MEDIFIRST-GENETICS	✗	✗	✓	✓	✗	✗	✗	✓
NORMANDIE	MEDIFIRST MEDIFIRST-GENETICS	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
NOUVELLE-AQUITAINE : Aquitaine - Limousin	DICaPLA (développement interne)	✗	✗	✓	✓	✗	✓	✗	✓
OCCITANIE : Languedoc-Roussillon	MEDIFIRST MEDIFIRST-GENETICS	✓	✓	✓	✓	✓	✓	➲	✓
OCCITANIE : Midi-Pyrénées	EPICONCEPT VOOZANOO | PHARE	✗	✗	✓	✓	✓	✓	✗	✓
PACA - CORSE : Avignon, institut Sainte-Catherine	ONCO (développement interne)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
PACA - CORSE : Marseille CLCC	INFOLOGIC-SANTÉ GENNO | ARIANE	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
PACA - CORSE : Nice CLCC	MEDIFIRST MEDIFIRST-GENETICS	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
PHARE GRAND OUEST	EPICONCEPT VOOZANOO | PHARE	✗	✗	✓	✓	✓	✓	✓	✓

CS : consultations d'oncogénétique | **LAB** : laboratoires d'oncogénétique | **SUIVI** : suivi des personnes à risque très élevé de cancer

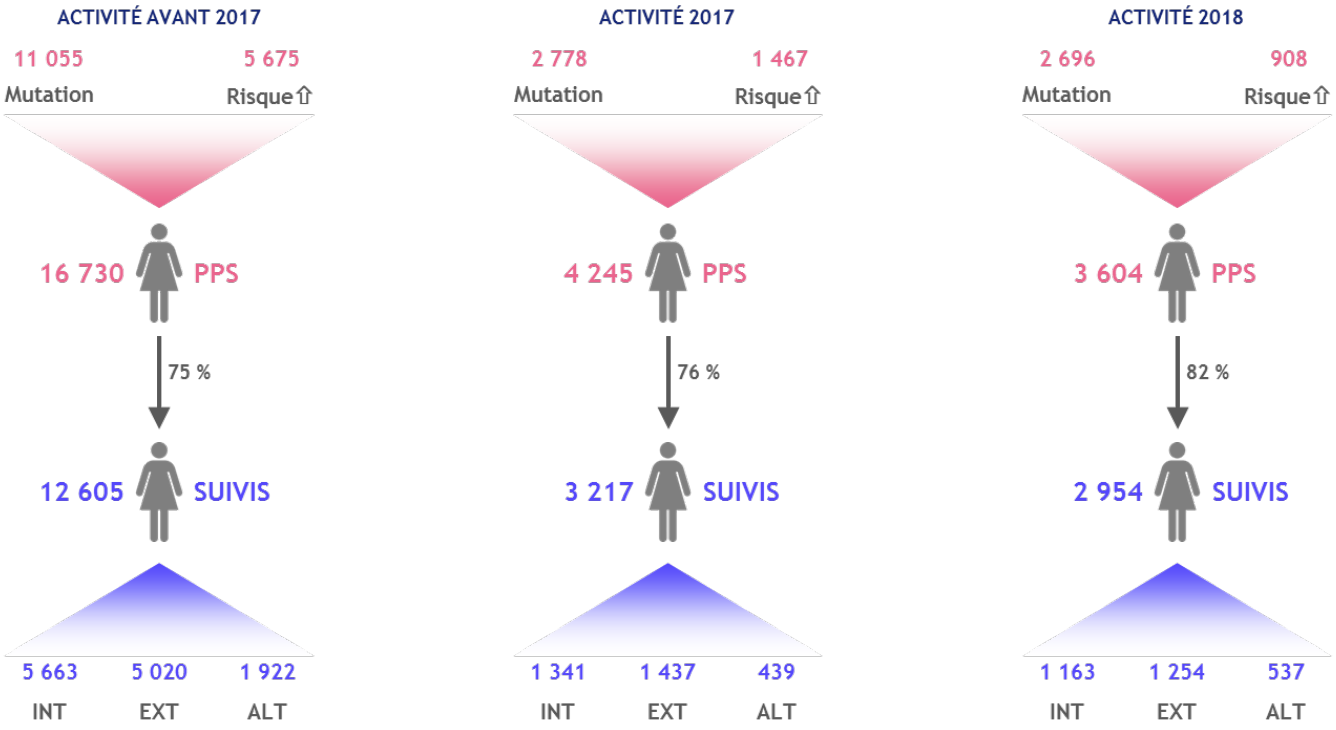
✓ : développement réalisé | ➲ : installation en cours ou développement prévu | ✗ : développement non réalisable ou non envisagé

3. ACTIVITÉ AVANT 2017, EN 2017, EN 2018

3.1. Syndrome seins-ovaires

[FIGURE 23] ▶ Programmes de suivi ● Syndrome seins-ovaire

◗ Nombre de personnes (cas index et apparentés) ayant reçu un PPS avant 2017, en 2017 et en 2018, puis, parmi elles, nombre ayant bénéficié d'au moins une séquence de suivi, quelle qu'en soit l'année ◖



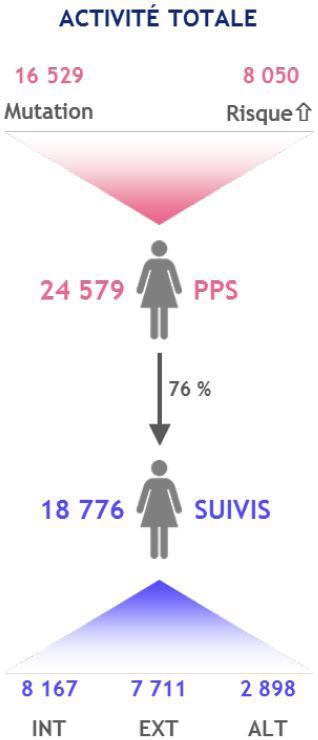
◗ Après une montée en charge progressive en 2013 et 2014, l'activité d'élaboration et de présentation d'un PPS était ensuite restée assez stable entre 2015 et 2016 avec, respectivement, 4 458 et 4 732 PPS remis. Cette activité décroit légèrement en 2017 puis en 2018 avec, respectivement, 4 245 et 3 604 PPS remis.

◗ Au total, en considérant ces 3 périodes, dans un contexte de syndrome seins-ovaires, 24 579 personnes ont reçu un PPS jusque fin 2018 : 16 529 porteuses d'une altération génétique en lien avec le syndrome seins-ovaires (Mutation) (67 %) et 8 050 présentant un risque très élevé de cancer du sein et/ou de l'ovaire sans altération identifiée (Risque⇧) (33 %).

◗ 76 % d'entre elles, soit 18 776 personnes, ont bénéficié d'au moins une séquence de suivi. Ce taux était de 75 % chez les personnes ayant reçu leur PPS avant 2017.

◗ Avant 2015, le suivi était réalisé majoritairement au sein des établissements associés aux programmes. Le rééquilibrage opéré en 2015 et 2016 (40 % de personnes suivies à l'extérieur contre 35 % en interne) s'accentue au cours des 2 années suivantes. En 2017 et 2018, sur les 6 171 personnes ayant reçu un PPS et ayant bénéficié d'au moins une séquence de suivi, 41 % ont été suivies en interne (2 504), 44 % à l'extérieur (2 691) et 16 % ont opté pour un suivi alterné (976). On s'aperçoit que les patientes sont probablement davantage suivies à proximité de leur lieu de résidence.

◗ Pour une année donnée, il est à noter que la remise du PPS concerne les personnes à risque très élevé de cancer nouvellement identifiées (activité prospective) ou identifiées lors d'une année antérieure (activité rétrospective).



[TABLEAU 7] ▶ Programmes de suivi ● Syndrome seins-ovaires

◗ Par programme, nombre total de personnes (cas index et apparentés) ayant reçu un PPS puis, parmi elles, nombre ayant bénéficié d'au moins une séquence de suivi, quelle qu'en soit l'année ◖

Programmes	Nombre de personnes ayant reçu un PPS				Parmi elles, nombre de personnes ayant bénéficié d'au moins une séquence de suivi					
	MUTATION	RISQUE ⇧	▶	TOTAL	INT	EXT	ALT	▶	TOTAL	TAUX
ÎLE-DE-FRANCE : Curie - Gustave Roussy ●	2 877	125	▶	**3 002**	1 981	597	414	▶	**2 992**	100 %
ÎLE-DE-FRANCE : APHP ●	1 618	1 525	▶	**3 143**	1551	755	663	▶	**2 969**	94 %
PHARE GRAND OUEST	1 760	554	▶	**2 314**	771	1 543	0	▶	**2 314**	100 %
BOURGOGNE - FRANCHE-COMTÉ - GRAND EST (Champagne-Ardenne)	1 912	1 059	▶	**2 971**	1 040	816	161	▶	**2 017**	68 %
NORMANDIE	1 082	338	▶	**1 420**	753	632	28	▶	**1 413**	100 %
PACA-CORSE	1 361	185	▶	**1 546**	461	648	76	▶	**1 185**	77 %
HAUTS-DE-FRANCE : Nord-Pas-de-Calais	1 024	134	▶	**1 158**	381	632	145	▶	**1 158**	100 %
OCCITANIE : Midi-Pyrénées	714	364	▶	**1 078**	0	464	614	▶	**1 078**	100 %
NOUVELLE-AQUITAINE : Aquitaine - Limousin	850	56	▶	**906**	297	451	157	▶	**905**	100 %
AUVERGNE - RHÔNE-ALPES : Auvergne	388	420	▶	**808**	275	222	292	▶	**789**	98 %
GRAND EST : Alsace - Lorraine	1 076	2 656	▶	**3 732**	220	388	42	▶	**650**	17 %
AUVERGNE - RHÔNE-ALPES : Rhône-Alpes	703	45	▶	**748**	159	397	90	▶	**646**	86 %
OCCITANIE : Languedoc-Roussillon	839	583	▶	**1 422**	204	29	119	▶	**352**	25 %
HAUTS-DE-FRANCE : Picardie	184	0	▶	**184**	50	124	10	▶	**184**	100 %
MARTINIQUE - GUYANE	141	6	▶	**147**	24	13	87	▶	**124**	84 %
TOTAL	**16 529**	**8 050**	▶	**24 579**	**8 167**	**7 711**	**2 898**	▶	**18 776**	**76 %**

MUTATION : personnes porteuses d'une altération génétique en lien avec le syndrome seins-ovaires

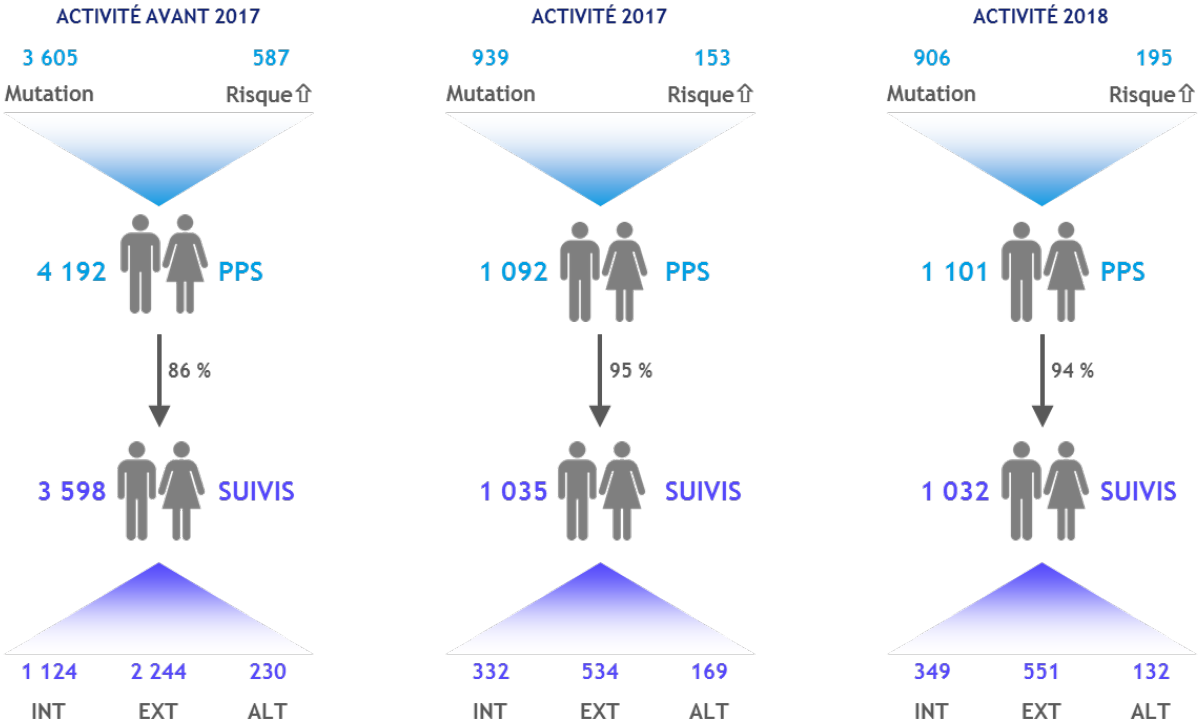
RISQUE ⇧ : personnes présentant un risque très élevé de cancer du sein et/ou de l'ovaire sans altération identifiée

INT : suivi en interne, au sein des établissements associés aux programmes | **EXT :** suivi à l'extérieur | **ALT :** suivi alterné

3.2. Syndrome de Lynch

[FIGURE 24] ▶ Programmes de suivi ● Syndrome de Lynch

◗ Nombre de personnes (cas index et apparentés) ayant reçu un PPS avant 2017, en 2017 et en 2018, puis, parmi elles, nombre ayant bénéficié d'au moins une séquence de suivi, quelle qu'en soit l'année ◖

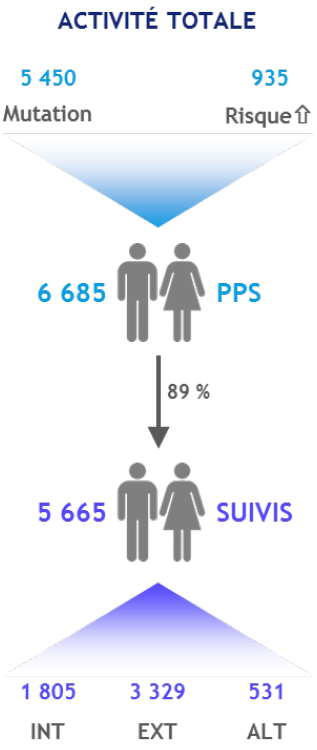


◗ Au total, dans un contexte de syndrome de Lynch, **6 685** personnes ont reçu un PPS jusque fin 2018 : **5 450** porteuses d'une altération génétique *MMR* ou *EPCAM* (Mutation) (82 %) et **935** présentant des symptômes d'un syndrome de Lynch sans altération génétique identifiée (Risque⇧) (18 %).

◗ **89 %** d'entre elles, soit **5 665** personnes, ont bénéficié d'au moins une séquence de suivi. Ce taux était de **86 %** chez les personnes ayant reçu leur PPS avant 2017.

◗ D'une année sur l'autre, la répartition, en fonction du lieu de réalisation de ce suivi, reste sensiblement similaire. Il est principalement pratiqué à l'extérieur (**59 %**, **3 329** personnes sur les 5 665 suivies fin 2018), dans une moindre mesure au sein des établissements associés aux programmes (**32 %**, **1 805**/5 665), tandis que le suivi alterné reste plus marginal (**9 %**, **531**/5 665).

◗ Pour une année donnée, il est à noter que la remise du PPS concerne les personnes à risque très élevé de cancer nouvellement identifiées (activité prospective) ou identifiées lors d'une année antérieure (activité rétrospective).



[TABLEAU 8] ▶ Programmes de suivi ● Syndrome de Lynch

◗ Par programme, nombre total de personnes (cas index et apparentés) ayant reçu un PPS puis, parmi elles, nombre ayant bénéficié d'au moins une séquence de suivi, quelle qu'en soit l'année ◖

Programmes	Nombre de personnes ayant reçu un PPS				Parmi elles, nombre de personnes ayant bénéficié d'au moins une séquence de suivi					
	MUTATION	RISQUE ⇧	▶	TOTAL	INT	EXT	ALT	▶	TOTAL	TAUX
ÎLE-DE-FRANCE : APHP - Curie - Gustave Roussy ◆▲	1 513	164	▶	**1 677**	808	719	149	▶	**1 676**	**100 %**
PHARE GRAND OUEST	797	35	▶	**832**	60	772	0	▶	**832**	**100 %**
BOURGOGNE - FRANCHE-COMTÉ - GRAND EST (Champagne-Ardenne)	515	189	▶	**704**	226	320	24	▶	**570**	**81 %**
AUVERGNE - RHÔNE-ALPES : Rhône-Alpes	587	14	▶	**601**	88	292	142	▶	**522**	**87 %**
PACA-CORSE	341	39	▶	**380**	105	236	14	▶	**355**	**93 %**
NORMANDIE	246	73	▶	**319**	33	273	7	▶	**311**	**97 %**
HAUTS-DE-FRANCE : Nord-Pas-de-Calais	265	6	▶	**271**	37	211	23	▶	**271**	**100 %**
NOUVELLE-AQUITAINE : Aquitaine - Limousin	252	11	▶	**263**	46	183	34	▶	**263**	**100 %**
OCCITANIE : Midi-Pyrénées	173	200	▶	**373**	189	47	0	▶	**236**	**63 %**
CENTRE-VAL DE LOIRE ◆▲	181	48	▶	**229**	111	89	29	▶	**229**	**100 %**
AUVERGNE - RHÔNE-ALPES : Auvergne	82	56	▶	**138**	29	56	53	▶	**138**	**100 %**
OCCITANIE : Languedoc-Roussillon	169	59	▶	**228**	49	7	40	▶	**96**	**42 %**
GRAND EST : Alsace - Lorraine	235	38	▶	**273**	2	63	5	▶	**70**	**26 %**
MARTINIQUE - GUYANE	50	3	▶	**53**	6	38	8	▶	**52**	**98 %**
HAUTS-DE-FRANCE : Picardie	44	0	▶	**44**	16	25	3	▶	**44**	**100 %**
TOTAL	**5 450**	**935**	▶	**6 385**	**1 805**	**3 329**	**531**	▶	**5 665**	**89 %**

MUTATION : personnes porteuses d'une altération génétique en lien avec le syndrome de Lynch

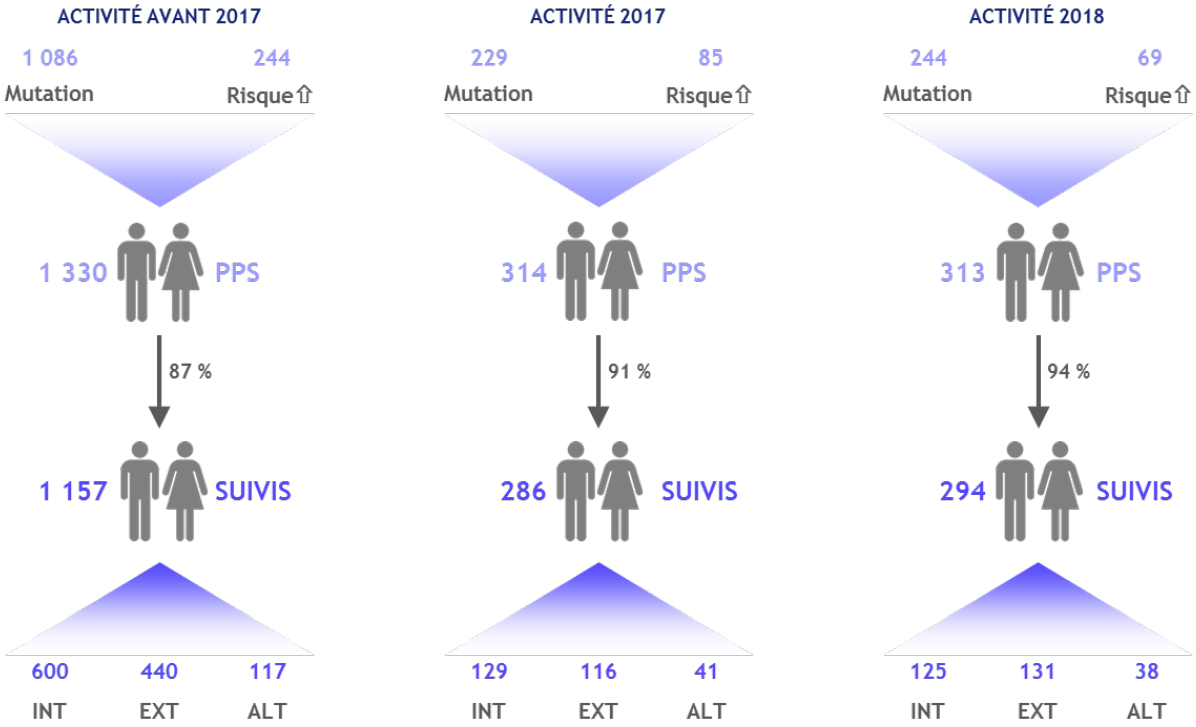
RISQUE ⇧ : personnes présentant un risque très élevé de syndrome de Lynch sans altération identifiée

INT : suivi en interne, au sein des établissements associés aux programmes | **EXT** : suivi à l'extérieur | **ALT** : suivi alterné

3.3. Polyposes adénomateuses familiales

[FIGURE 25] ▶ Programmes de suivi ● Polyposes adénomateuses familiales

◗ Nombre de personnes (cas index et apparentés) ayant reçu un PPS avant 2017, en 2017 et en 2018, puis, parmi elles, nombre ayant bénéficié d'au moins une séquence de suivi, quelle qu'en soit l'année ◖

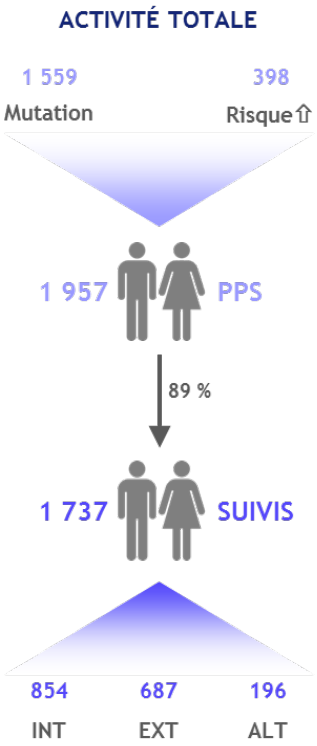


◗ Au total, dans un contexte de polypose adénomateuse familiale, 1 957 personnes ont reçu un PPS jusque fin 2018 : 1 559 porteuses d'une altération génétique en lien avec une polypose adénomateuse familiale (Mutation) (80 %) et 398 à risque très élevé de polypose adénomateuse familiale sans altération identifiée (Risque⇧) (20 %).

◗ 89 % d'entre elles, soit 1 737 personnes, ont bénéficié d'au moins une séquence de suivi. Ce taux était de 87 % chez les personnes ayant reçu leur PPS avant 2017.

◗ Si ce suivi avait lieu principalement en interne avant 2017 (52 %), la répartition en fonction de son lieu de réalisation s'équilibre en 2017 et 2018 entre établissements associés aux programmes (254 personnes suivies sur 580, 44 %) et établissements extérieurs (247 / 580, 43 %), le suivi alterné restant plus marginal mais augmentant légèrement par rapport à avant (79 / 580, 14 % contre 10 % avant 2017).

◗ Pour une année donnée, il est à noter que la remise du PPS concerne les personnes à risque très élevé de cancer nouvellement identifiées (activité prospective) ou identifiées lors d'une année antérieure (activité rétrospective).



[TABLEAU 9] ▶ Programmes de suivi ● Polyposes adénomateuses familiales

◗ Par programme, nombre total de personnes (cas index et apparentés) ayant reçu un PPS puis, parmi elles, nombre ayant bénéficié d'au moins une séquence de suivi, quelle qu'en soit l'année ◖

Programmes	Nombre de personnes ayant reçu un PPS				Parmi elles, nombre de personnes ayant bénéficié d'au moins une séquence de suivi					
	MUTATION	RISQUE ⇧	▶	TOTAL	INT	EXT	ALT	▶	TOTAL	TAUX
ÎLE-DE-FRANCE : APHP - Curie - Gustave Roussy ◆▲	585	132	▶	**717**	411	251	55	▶	**717**	**100 %**
BOURGOGNE - FRANCHE-COMTÉ - GRAND EST (Champagne-Ardenne)	198	53	▶	**251**	100	73	5	▶	**178**	**71 %**
AUVERGNE - RHÔNE-ALPES : Rhône-Alpes	167	2	▶	**169**	77	36	38	▶	**151**	**89 %**
NORMANDIE	78	69	▶	**147**	21	112	3	▶	**136**	**93 %**
PACA-CORSE	106	16	▶	**122**	50	61	1	▶	**112**	**92 %**
CENTRE-VAL DE LOIRE ◆▲	54	43	▶	**97**	40	38	19	▶	**97**	**100 %**
OCCITANIE : Midi-Pyrénées	82	28	▶	**110**	63	16	0	▶	**79**	**72 %**
OCCITANIE : Languedoc-Roussillon	65	32	▶	**97**	34	13	29	▶	**76**	**78 %**
NOUVELLE-AQUITAINE : Aquitaine - Limousin	61	2	▶	**63**	20	35	6	▶	**61**	**97 %**
MARTINIQUE - GUYANE	46	1	▶	**47**	3	10	34	▶	**47**	**100 %**
HAUTS-DE-FRANCE : Nord-Pas-de-Calais	30	0	▶	**30**	6	19	5	▶	**30**	**100 %**
AUVERGNE - RHÔNE-ALPES : Auvergne	9	16	▶	**25**	22	3	0	▶	**25**	**100 %**
HAUTS-DE-FRANCE : Picardie	22	0	▶	**22**	6	15	1	▶	**22**	**100 %**
GRAND EST : Alsace - Lorraine	56	4	▶	**60**	1	5	0	▶	**6**	**10 %**
TOTAL	**1 559**	**398**	▶	**1 957**	**854**	**687**	**196**	▶	**1 737**	**89 %**

MUTATION : personnes porteuses d'une altération génétique en lien avec une polypose adénomateuse familiale

RISQUE ⇧ : personnes présentant un risque très élevé de polypose adénomateuse familiale sans altération identifiée

INT : suivi en interne, au sein des établissements associés aux programmes | **EXT** : suivi à l'extérieur | **ALT** : suivi alterné

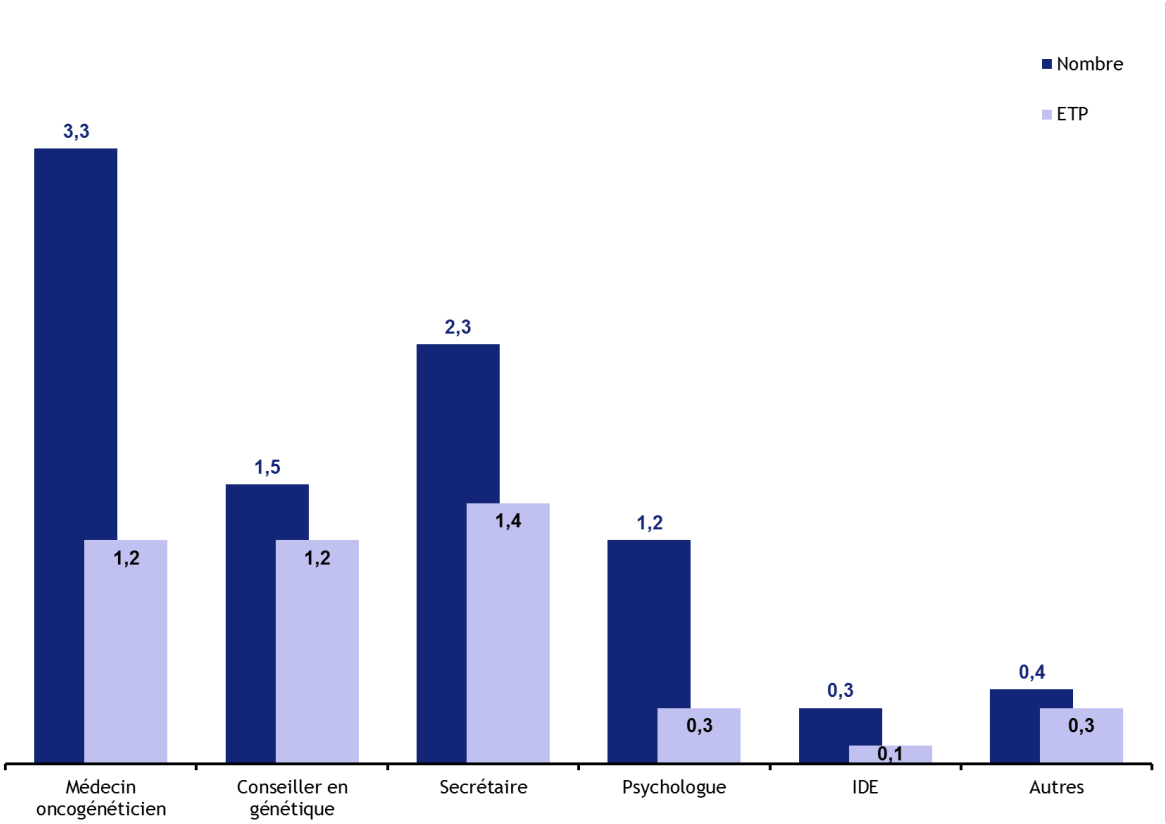
RESSOURCES HUMAINES EN ONCOGÉNÉTIQUE

1. CONSULTATIONS

[FIGURE 26] ► Consultations d'oncogénétique ● Ressources humaines

◗ Répartition moyenne du personnel composant l'équipe d'oncogénétique

(hors personnel recruté grâce au soutien DGOS/INCa alloué aux programmes de suivi) ◖



[TABLEAU 10] ► Consultations d'oncogénétique ● Ressources humaines

◗ Personnel recruté sur les crédits DGOS ◖

	Personnel en 2018		Personnel recruté sur les crédits DGOS		
	NB	ETP	NB	ETP	Part de renforcement ETP
Médecins oncogénéticiens	174	63,9	42	19,8	31 %
Conseillers en génétique	78	61,9	53	46,0	74 %
Secrétaires	117	75,3	64	45,1	60 %
Psychologues	61	13,8	32	7,8	57 %
IDE	17	4,1	7	3,1	76 %
Autres	23	13,1	12	6,0	46 %
	470	**232,10**	**210**	**127.80**	**55 %**

En 2018, 470 personnes, consacrant 232,1 ETP à l'activité d'oncogénétique, travaillaient au sein des consultations. Un réseau de sites de consultation (52 déclarants) est ainsi composé de 9,0 collaborateurs

en moyenne, consacrant 4,5 ETP à l'activité d'oncogénétique et effectuant 1 536 consultations par an. On observe donc moins de personnel dans les équipes qu'en 2017 (10,3 en moyenne) et qu'en 2016 (10,5 en moyenne), pour un temps consacré (4,7 ETP/an en 2017 et 4,8 ETP/an en 2016) et un nombre de consultations (1581/an en 2017 et 1528/an en 2016) à peu près équivalents. 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.

En 2018, ces crédits permettent de financer 55 % des ETP exerçant au sein des consultations (127,8 ETP sur les 232,1 existants). La part de renforcement ETP sur les crédits DGOS a donc diminué par rapport à 2017 et 2016 (67 % en 2017 et 65,5 % en 2016).

2. SUIVI

[TABLEAU 11] ► Programmes de suivi ● Ressources humaines

◗ Par programme, postes créés avec les financements DGOS/INCa et toujours pourvus au 31 décembre 2018 ◖

Programmes	Coordonnateur du projet (profil médical ou scientifique)		Consultant gastroentérologue		Consultant gynécologue		Consultant psychologue		Conseiller en génétique, ARC, TEC ou IDE *		Informatique (Data manager | informaticien)		Personnel administratif (secrétariat)	
	NB	ETP	NB	ETP	NB	ETP	NB	ETP	NB	ETP	NB	ETP	NB	ETP
AUVERGNE - RHÔNE-ALPES : Auvergne	2	1,15	1	0,15					6	2,15	1	0,25	4	0,75
AUVERGNE - RHÔNE-ALPES : Rhône-Alpes							2	0,2	8	5,25			3	1,4
BOURGOGNE - FRANCHE-COMTÉ GRAND EST (Champagne-Ardenne)	2	2,0					3	0,4	1	0,5	1	0,2	8	4,6
CENTRE-VAL DE LOIRE ◆▲	2	2,0							1	0,5				
GRAND EST : Alsace - Lorraine	2	1,0					2	0,4	5	3,5	1	0,8	1	0,4
HAUTS-DE-FRANCE : Nord-Pas-de-Calais			1	0,4	1	1,0			1	1,0			1	1,0
HAUTS-DE-FRANCE : Picardie									1	0,3				
ÎLE-DE-FRANCE : APHP ●									1	1,0	1	1,0		
ÎLE-DE-FRANCE : APHP - Curie - Gustave Roussy ◆▲	1	1,0	1	0,3			1	0,25	7	5,1	1	1,0	2	1,3
ÎLE-DE-FRANCE : Curie - Gustave Roussy ●	2	1,5			2	0.6			1	0.8			2	1,7
MARTINIQUE - GUYANE									1	1,0				
NORMANDIE									3	2,5			2	1,0
NOUVELLE-AQUITAINE : Aquitaine - Limousin	1	0,2			1	0,2			3	1,3			1	0,5
OCCITANIE : Languedoc-Roussillon	1	1,0							1	1,0			1	0,8
OCCITANIE : Midi-Pyrénées	3	0,4					1	0,5	3	0,8	1	0,1	2	1,0
PACA - CORSE	1	0,1							3	2,2			1	1
PHARE GRAND OUEST	1	1,0							7	3,3			2	1,3
	18	**11,35**	**3**	**0,85**	**4**	**1,80**	**9**	**1,55**	**53**	**32,20**	**6**	**3,35**	**30**	**16,75**

CONCLUSIONS 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 2018, le dispositif d'oncogénétique s'organise autour de :

- 149 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 (+ 13 % entre 2015 et 2016), un léger infléchissement de la croissance du nombre total de consultations dans l'année avait été noté entre 2016 et 2017 (+ 8 %). Cet infléchissement se confirme et s'intensifie, puisque l'on observe une évolution du nombre de consultations encore plus faible entre 2017 et 2018 (+ 3 %) avec **79 892 consultations** effectuées sur l'ensemble du territoire (France métropolitaine et départements d'outre-mer). Certaines difficultés (départ de personnel hospitalier ou congés longue durée non remplacé, déficit en temps médical dans certains services hospitaliers, poste créé mais non pourvu en 2018, difficultés de fonctionnement liées aux facturations RIHN) évoquées par quelques sites coordonnateurs pourraient expliquer cette observation. Il est possible également qu'il y ait une stabilité du nombre de personnes adressées en consultation, étant donné qu'il n'y a pas eu d'élargissement des critères d'accès depuis plus de dix ans, notamment pour les syndromes principaux.

L'infléchissement de la progression du nombre total de consultations s'accompagne d'un ralentissement de l'augmentation du **nombre de cas index testés** (**30 051***, + 2 à 3 % de 2017 à 2018, 29 404, + 4 % de 2016 à 2017 ; + 15 % de 2015 à 2016 ; + 19 % de 2014 à 2015). Il est à noter que les fortes progressions enregistrées avant 2017 pouvaient 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 continue de progresser, même si là encore on peut noter un léger infléchissement, atteignant **12 570*** (+ 7 à 8 % entre 2017 et 2018, + 14 % entre 2017 et 2016). En 2018, 4 008 cas index et 5 108 apparentés ont ainsi été identifiés comme porteurs d'une altération génétique les prédisposant héréditairement à un cancer (tous gènes confondus).

Malgré tout, le nombre total de consultations continue de progresser d'une année sur l'autre. Les niveaux d'activité atteints révèlent une structuration régionale progressive et un accroissement durable de l'accès aux consultations d'oncogénétique, même si des retards persistent dans certaines régions qui affichent un accès encore trop restreint au dispositif d'oncogénétique. L'activité de trois régions importantes (Bretagne, Centre Val-de-Loire et Nouvelle Aquitaine), par exemple, n'a pas évolué de 2017 à 2018.

La relative stabilité du fonctionnement des consultations et de l'activité des laboratoires d'oncogénétique depuis 2017 se traduit par une meilleure maîtrise des délais. En 2018, les délais d'obtention d'un premier rendez-vous en consultation ont été respectivement de 11 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 18 et 21 semaines. En outre, lorsque le résultat du test génétique a une incidence directe sur le parcours de soins du patient, les équipes en charge des consultations et les 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 84 % du nombre total des consultations. Tandis que des progressions régulières du nombre de consultations 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 38 412 personnes porteuses d'une altération génétique en lien avec le syndrome seins-ovaires et seulement 11 823 personnes porteuses d'une anomalie génétique 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 altérations génétiques 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. Dans ce contexte et afin d'encadrer le parcours de ces patientes en génétique oncologique, l'Institut national du cancer a publié un document « outil pour la pratique » pour une amélioration de la prise en charge de ces patientes avec la préconisation d'une consultation d'oncogénétique, dès le diagnostic initial, pour toute nouvelle patiente atteinte d'un cancer de l'ovaire[4]. Cette préconisation s'applique également aux patientes en situation de rechute pour lesquelles une consultation d'oncogénétique et la 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 3 596 consultations réalisées en 2018 contre 3 474 en 2017 et 3 374 en 2016 (Remarque : à l'heure où le rapport est rédigé, 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, ont conduit 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[5]).

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 (2 646 patients en 2018) et ceux parvenant au dispositif d'oncogénétique suite à ce screening tumoral (529 en 2018), ainsi que le nombre total de consultations dédiées à ce syndrome en 2018, montre que l'orientation de ces patients vers une consultation d'oncogénétique reste encore largement insuffisante. Malgré différentes actions menées ces dernières années pour informer les professionnels de santé sur la maladie et les patients sur le dispositif existant, et pour harmoniser les pratiques, ce déficit d'accès aux consultations et aux tests persiste.

Une étude approfondie pourrait être envisagée à ce sujet pour répondre aux questions qui se posent :

- Est-ce que ces patients ne sont pas bien identifiés en amont des consultations parce que ce syndrome est encore mal connu de certains spécialistes d'organe ou oncologues qui ne les adressent pas à une consultation de génétique ?
- Est-ce que les pratiques des prescripteurs en amont des laboratoires sont les mêmes ?
- Les membres à risque d'une même famille sont-ils bien informés, en particulier les personnes indemnes, et donc est-ce qu'ils bénéficient tous d'un test une fois le cas index identifié ?

4 « 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.

5 « Inhibiteurs de PARP : Préconisations pour un parcours en génétique oncologique », collection Outils pour la pratique, INCa, octobre 2019.

- Une fois informée, à quel niveau la personne accepte de se rendre à la consultation et de faire le test ?

Des efforts sont donc à poursuivre pour améliorer l'accès de ces patients au dispositif d'oncogénétique :

- 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 (critères d'indication des tests, information à la parentèle…) ; améliorer la diffusion de ces recommandations aux professionnels de santé, en particulier dans le privé ;
- renforcer les interactions entre les professionnels d'une région (cliniciens, oncogénéticiens, biologistes moléculaires et pathologistes)
- mieux informer les patients concernés.

Par ailleurs, les missions menées par les **17 programmes de suivi** multidisciplinaire des personnes prédisposées héréditairement au cancer devraient, à moyen terme, conduire également à un accroissement de l'accès au dispositif d'oncogénétique. Ces programmes ont notamment pour objectif de structurer des réseaux de partenaires sur l'ensemble du territoire et ainsi de sensibiliser les professionnels de santé à la problématique des prédispositions génétiques aux cancers. Structurés par l'INCa, pour partie en 2009 (expériences pilotes) puis en 2012 (déploiement national), ils doivent mener quatre missions principales :

- mettre en place un suivi individualisé des personnes prédisposées héréditairement au cancer,
- coordonner ce suivi,
- permettre un accès facilité aux compétences multidisciplinaires en interne ou à l'extérieur,
- assurer une activité de recours et d'expertise pour les cas difficiles.

Ces missions sont possibles grâce à :

- la création/formalisation de RCP totalement ou en partie dédiées au suivi de ces personnes,
- l'installation de logiciels d'aide au suivi au sein des équipes du programme,
- l'adoption de nouvelles organisations internes, entre les services concernés, afin de fluidifier les parcours,
- la structuration de réseaux de professionnels pour permettre un accès équitable aux compétences multidisciplinaires à l'extérieur.

Au 31 décembre 2018, dans un contexte de syndrome seins-ovaires, de syndrome de Lynch et de polypose adénomateuse familiale, **33 221** personnes au total ont reçu un programme personnalisé de suivi (22 120 au 31 décembre 2016) et 79 % d'entre elles (26 178 ; 17 268, 78 %, au 31 décembre 2016) ont bénéficié d'au moins une séquence de suivi coordonnée par les programmes. On peut donc noter une légère progression du nombre de personnes suivies une fois qu'elles ont reçu un PPS.

Un certain nombre de points récurrents, au niveau des avancées, ont été cités par les coordonnateurs de ces programmes de suivi et sont présentés ci-dessous :

- Une meilleure organisation, un effet structurant pour la prise en charge pluridisciplinaire ;
- Une meilleure sensibilisation des professionnels aux syndromes de prédisposition héréditaire aux cancers les plus fréquents et un renforcement des échanges et collaborations entre praticiens ;
- Une mise à jour des logiciels, la reprise informatique des dossiers en rétrospectif et l'efficacité pour les relances ;
- L'actualisation des référentiels de bonnes pratiques, l'harmonisation des prises en charge des personnes prédisposées et une meilleure application des recommandations nationales ;
- Des échanges facilités entre les régions grâce aux RCP de recours ;

- Le renforcement des liens avec les différents correspondants de ville.

Et au niveau des difficultés rencontrées :

- La difficulté d'obtenir les comptes rendus des examens de suivi auprès des patients, des professionnels en charge de ce suivi et des cabinets privés ;
- les recommandations nationales qui ne sont pas toujours respectées par les professionnels qui assurent la prise en charge de proximité malgré la création de documents explicatifs ;
- Une activité très chronophage, un personnel absent non remplacé ;
- L'engorgement des consultations d'oncogénétique, le problème de pérennité des équipes spécialisées et l'augmentation de l'activité dans un contexte d'enveloppe budgétaire fixe.

Ces différents axes d'amélioration et ces difficultés pourront être abordés lors du prochain séminaire organisé en 2020 par l'INCa qui réunira les principaux acteurs de ces programmes de suivi et qui permettra de faire le point sur leur évolution.

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.

INSTITUT NATIONAL DU CANCER

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 : 978-2-37219-586-7
ISBN net : 978-2-37219-587-4

DEPÔT LÉGAL JUIN 2020

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

ADONCOG20

e-cancer.fr

INSTITUT NATIONAL DU CANCER