

JUIN 2021

APPUI À LA DÉCISION

ONCOGÉNÉTIQUE EN 2019

/consultations & laboratoires

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 2019 /consultations & laboratoires, collection Appui à la décision, Institut national du cancer, juin 2021

Du fait de la détention, par des tiers, de droits de propriété intellectuelle, toute reproduction intégrale ou partielle, traduction, adaptation des contenus provenant de ce document (à l'exception des cas prévus par l'article L122-5 du code de la propriété intellectuelle) doit faire l'objet d'une demande préalable et écrite auprès de la direction de la communication de l'INCa.

Ce document est téléchargeable sur **e-cancer.fr**

TABLE DES MATIÈRES

GLOSSAIRE.....	4
CONTEXTE	5
L'ONCOGÉNÉTIQUE EN 2019, CHIFFRES CLÉS	6
ONCOGÉNÉTIQUE, ÉVOLUTION 2017-2019.....	7
CONSULTATIONS.....	8
1. ACTIVITÉ NATIONALE	9
2. ACTIVITÉ RÉGIONALE.....	10
3. ACTIVITÉ AU SEIN DES ÉTABLISSEMENTS.....	11
4. ACTIVITÉ SELON LE TYPE DE CONSULTATION.....	12
5. DÉLAIS D'OBTENTION D'UN RENDEZ-VOUS.....	14
6. RESSOURCES HUMAINES	15
LABORATOIRES.....	17
1. ACTIVITÉ NATIONALE	18
2. ACTIVITÉ AU SEIN DES LABORATOIRES	20
3. CAS INDEX ET APPARENTÉS PORTEURS D'UNE ALTÉRATION GÉNÉTIQUE	22
FOCUS SUR LE SYNDROME SEINS-OVAIRES	25
FOCUS SUR LE SYNDROME DE LYNCH	31
CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES.....	40

Cette synthèse a été rédigée par :

- ▶ **Sophie DEVEAUX**, chef de projets, Département Biologie, Transfert et Innovations, Pôle Recherche et Innovation, Institut national du cancer
- ▶ **Sophie LE RICOUSSE**, responsable du Département Biologie, Transfert et Innovations, Institut national du cancer

GLOSSAIRE

APP	Apparenté : personne à risque dans la famille d'un cas index chez lequel a été identifiée une altération génétique constitutionnelle prédisposant héréditairement à un cancer
APP+	Apparenté porteur de l'altération génétique constitutionnelle familiale le prédisposant héréditairement à un cancer
ARC	Attaché de recherche clinique
CI	Cas index : personne malade dont les antécédents médicaux, personnels et/ou familiaux, sont évocateurs d'une forme héréditaire de cancer 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
DGOS	Direction générale de l'offre de soins (Ministère des Solidarités et de la Santé)
DOM	Département d'outre-mer
ETP	Equivalent temps plein
GGC	Groupe Génétique et Cancer
IDE	Infirmier diplômé d'Etat
IHC	Immunohistochimie
MMR	MisMatch Repair : système d'identification et de réparation des mésappariements de l'ADN
MSI	MicroSatellite Instability : instabilité des microsatellites (séquences d'ADN mono, di ou trinuécléotidiques répétées en tandem) généralement révélatrice d'une déficience du système MMR
NB	Nombre
NGS	Next Generation Sequencing : séquençage de nouvelle génération permettant d'étudier plusieurs régions géniques simultanément
PPS	Programme personnalisé de suivi
RCP	Réunion de concertation pluridisciplinaire
RRC	Réseau régional de cancérologie
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 2019, celui-ci s'organise autour de 145 sites de consultation répartis dans 101 villes sur l'ensemble du territoire (France métropolitaine et départements d'outre-mer) ► [PAGE 8]. Il se compose, par ailleurs, de 25 laboratoires en charge de la réalisation des tests génétiques prescrits au cours des consultations ► [PAGE 17]. 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 DGOS et l'Institut national du cancer (*dernier rapport d'activité sur les années 2017 et 2018 publié en juin 2020 sur le site de l'Institut¹, recueil des données tous les deux ans*). 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 en interne, au sein de l'établissement (ou des établissements) associé(s) du projet, soit à l'extérieur, soit de façon alternée interne/externe ;
- assurer une activité de recours et d'expertise pour les cas difficiles.

L'objectif des actions portées par l'Institut national du cancer, 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 2019, 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.

¹ <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/L-organisation-de-l-offre-de-soins/Oncogenetique-et-plateformes-de-genetique-moleculaire/Le-dispositif-national-d-oncogenetique>

L'ONCOGÉNÉTIQUE EN 2019, CHIFFRES CLÉS

145 SITES DE CONSULTATIONS

25 LABORATOIRES

32 SYNDROMES PRINCIPAUX

87 367

CONSULTATIONS

2018 ► 2019 : + 9 %

117

CONSULTATIONS / 100 000 HABITANTS

2018 ► 2019 : + 9 %

CAS INDEX

32 449

VUS EN CONSULTATION

2018 ► 2019 : + 6 %

12 SEMAINES

POUR OBTENIR UN RENDEZ-VOUS

2018 ► 2019 : + 1 SEMAINE

34 493

TESTÉS

2018 ► 2019 : entre +14 et +15 %*

4 056

PORTEURS D'UNE ALTÉRATION GÉNÉTIQUE**

2018 ► 2019 : environ +1 %*

APPARENTÉS

12 628

VUS EN CONSULTATION

2018 ► 2019 : + 4 %

8 SEMAINES

POUR OBTENIR UN RENDEZ-VOUS

2018 ► 2019 : + 2 SEMAINES

13 866

TESTÉS

2018 ► 2019 : entre +9 et +10 %*

5 393

PORTEURS D'UNE ALTÉRATION GÉNÉTIQUE**

2018 ► 2019 : entre +5 et +6 %*

* en absence des données de l'année 2018 d'un des laboratoires, le pourcentage d'augmentation indiqué entre 2018 et 2019 constitue une estimation

** tous gènes confondus

ONCOGÉNÉTIQUE, ÉVOLUTION 2017-2019

	2017	2018	2019
CONSULTATIONS D'ONCOGÉNÉTIQUE			
Nombre de villes avec au moins une consultation d'oncogénétique	104	103	101
Nombre de sites de consultations d'oncogénétique	148	149	145
Nombre total de consultations d'oncogénétique réalisées	77 478	79 892	87 367
Moyenne régionale du nombre de consultations pour 100 000 habitants	105	107	117
Nombre de nouvelles familles (cas index)	30 442	30 588	32 449
Délai médian d'obtention d'un 1 ^{er} rendez-vous pour un cas index	12 sem	11 sem	12 sem
Délai médian d'obtention d'un 1 ^{er} rendez-vous pour un apparenté	6 sem	6 sem	8 sem
LABORATOIRES D'ONCOGÉNÉTIQUE			
Nombre total de cas index testés	29 404	30 051*	34 493
Nombre total d'apparentés testés	11 744	12 570*	13 866
SYNDROME SEINS-OVAIRES (comprenant les cancers de l'ovaire isolés)			
Nombre total de consultations dédiées au syndrome seins-ovaires	54 936	55 877**	61 464**
Parmi elles, nombre de consultations dédiées aux cancers de l'ovaire isolés	3 474	3 596**	4 218**
Moyenne régionale du nombre de consultations pour 100 000 habitants	75	76**	83**
Cas index ayant bénéficié d'un test génétique en lien avec le syndrome seins-ovaires	18 180	18 633*	21 624
Cas index identifiés comme porteurs d'une altération génétique en lien avec le syndrome seins-ovaires	1 727	1 863*	1 735 - 1 773§
Délai médian de réalisation du test génétique complet chez un cas index	22 sem	18 sem*	16 sem
Apparentés ayant bénéficié d'un test génétique en lien avec le syndrome seins-ovaires	6 653	7 499*	8 175
Apparentés identifiés comme porteurs d'une altération génétique en lien avec le syndrome seins-ovaires	2 824	3 101*	3 185
Délai médian de réalisation du test génétique ciblé chez un apparenté	6 sem	5 sem*	6 sem
SYNDROME DE LYNCH			
Nombre total de consultations dédiées au syndrome de Lynch	8 020	8 004**	8 495**
Moyenne régionale du nombre de consultations pour 100 000 habitants	11	11**	12**
Cas index ayant bénéficié d'un test génétique en lien avec le syndrome de Lynch	2 035	2 315	2 741
Cas index identifiés comme porteurs d'une altération génétique en lien avec le syndrome de Lynch	375	357	390 - 418§
Délai médian de réalisation du test génétique complet chez un cas index	22 sem	21 sem	19 sem
Apparentés ayant bénéficié d'un test génétique en lien avec le syndrome de Lynch	1 823	1 727	2 270
Apparentés identifiés comme porteurs d'une altération génétique en lien avec le syndrome de Lynch	791	744	925
Délai médian de réalisation du test génétique ciblé chez un apparenté	6 sem	7 sem	6 sem

* Données non renseignées pour un laboratoire

** Données non renseignées pour un site de consultation

§ Fourchette de données due aux différents panels de gènes utilisés (cf. chapitres concernés)

CONSULTATIONS

101

VILLES

145

SITES DE
CONSULTATIONS

- En 2019, la France compte 79 consultations principales et 66 consultations avancées réparties dans 101 villes, en France métropolitaine et au sein des départements d'outre-mer.
- La différence par rapport à 2018 (consultations dans 103 villes) est due à l'arrêt des consultations dans quatre villes, dont deux en Corse, et la mise en place de deux nouveaux sites avancés lors de la réorganisation de quelques réseaux.

[FIGURE 1] ► 2019 • Dispositif national d'oncogénétique • Consultations d'oncogénétique
 ► Répartition géographique des différents sites de consultations d'oncogénétique en 2019 ◀



1. ACTIVITÉ NATIONALE

87 367

CONSULTATIONS EN
2019

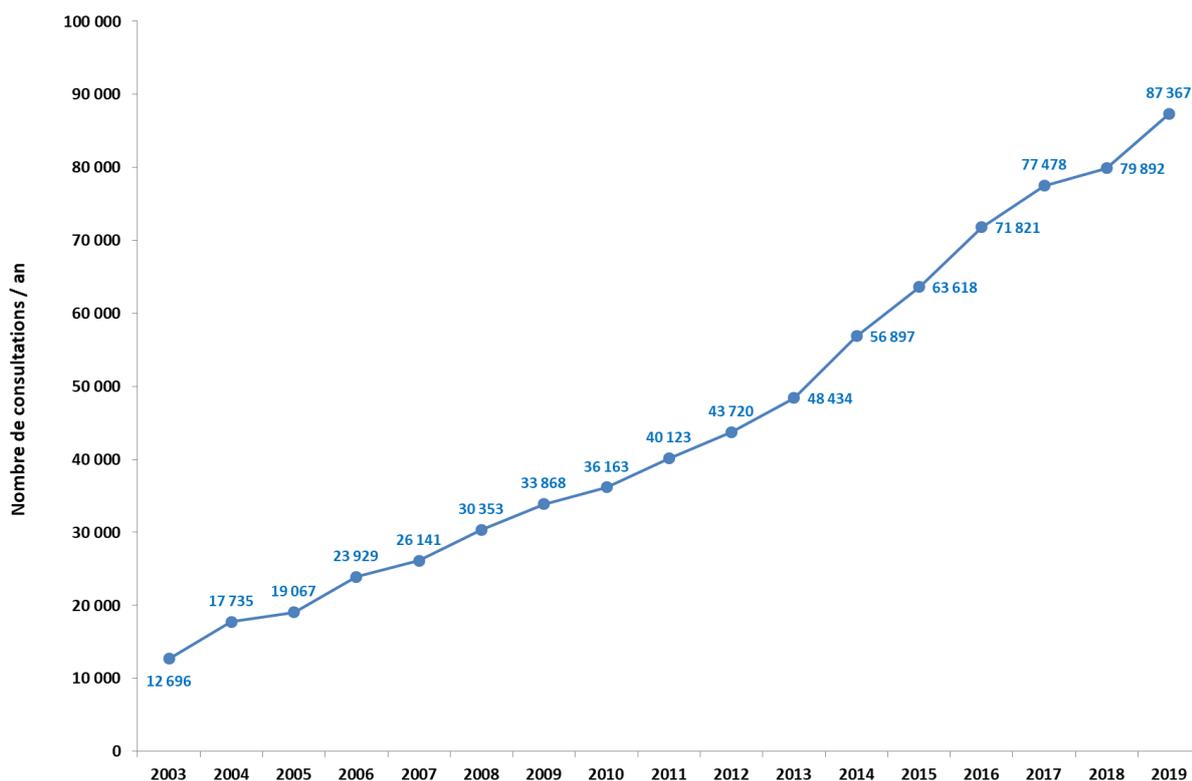
- ▶ 87 367 consultations d'oncogénétique ont été effectuées en 2019.
- ▶ Ce chiffre regroupe toutes les nouvelles consultations (consultations initiales) s'adressant à un cas index ou à un apparenté, les éventuelles consultations d'accompagnement ayant lieu durant le déroulement du test génétique ainsi que les consultations dédiées à l'annonce du résultat.

- ▶ Depuis 2003, le nombre global des consultations progresse de façon continue d'une année sur l'autre. L'évolution observée entre 2018 et 2019 est de + 9 % (+ 8 % entre 2016 et 2017 et + 3 % entre 2017 et 2018). Ce rebond de l'activité est surtout dû à une progression plus importante qu'en 2018 du nombre de cas index vus pour la première fois en consultation ▶ [PAGE 13], et par une forte augmentation des consultations d'accompagnements et d'annonces des résultats ▶ [TABLEAU 2]. Pour ces dernières, il est possible que la mise en place de nouveaux panels de gènes par les laboratoires ait retardé des analyses et des rendus de résultats en 2018, décalant certaines consultations d'annonce en 2019 (cf. la conclusion).
- ▶ Avec cette évolution de 9 %, le nombre annuel de consultations a été multiplié par 1,5 entre 2014 (lancement du Plan cancer 3) et 2019 (fin du Plan cancer 3), progressant de 56 897 à 87 367 (+ 30 470 consultations).

ÉVOLUTION 2018-2019

+ 9 %

[FIGURE 2] ▶ 2003-2019 • Consultations d'oncogénétique • France
▶ Évolution du nombre annuel de consultations d'oncogénétique ◀

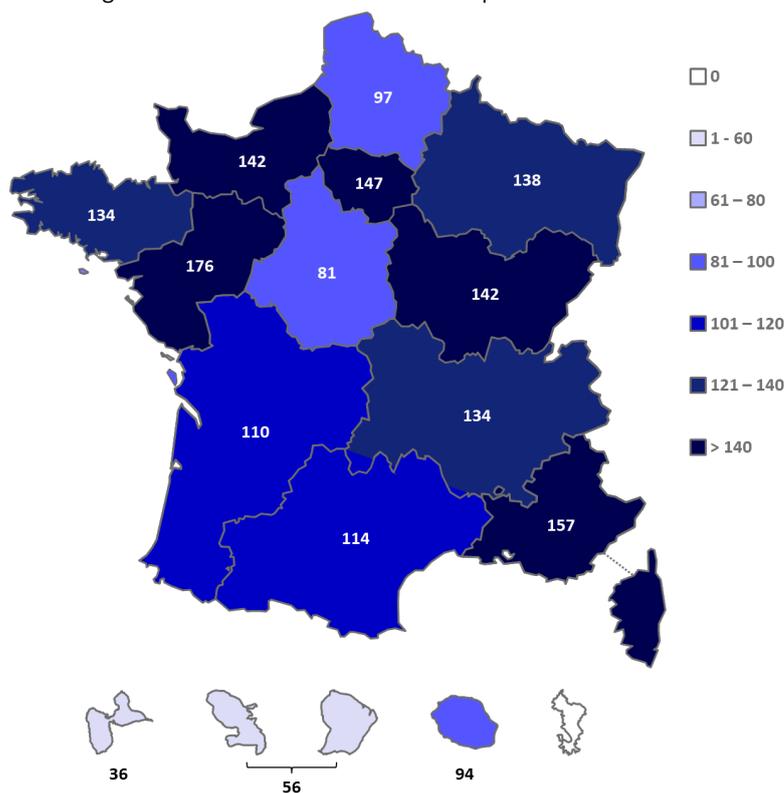


2. ACTIVITÉ RÉGIONALE

117
CONSULTATIONS POUR
100 000 HABITANTS EN
MOYENNE PAR RÉGION

- En 2019, la moyenne régionale du nombre de consultations pour 100 000 habitants est de 117 (99 en 2016, 105 en 2017 et 107 en 2018), variant de 36 pour la Guadeloupe à 176 pour les Pays de la Loire.
- Dix régions effectuent plus de 100 consultations pour 100 000 habitants, contre neuf en 2018 et en 2017, avec notamment une forte progression de plus de 30 % en Nouvelle-Aquitaine (due, entre autres, à une réorganisation en interne évoquée par le CLCC de Bordeaux qui a permis d'augmenter leur capacité de consultations). Seules la Guadeloupe et la Martinique-Guyane comptabilisent moins de 60 consultations pour 100 000 habitants en 2019, mais contrairement à 2018, leur activité a significativement augmenté.

[FIGURE 3] ► 2019 • Consultations d'oncogénétique • Régions
► Répartition régionale du nombre de consultations pour 100 000 habitants ◀



↗ **12**

Comme les années précédentes, un accroissement de l'accès au dispositif d'oncogénétique au niveau régional est donc à souligner, malgré quelques disparités entre les régions, avec :

≈ **2**

- un nombre de consultations pour 100 000 habitants ayant progressé dans neuf régions et trois DOM ;
- deux régions présentant des niveaux d'activité stables (Bretagne, Normandie) ;

↘ **1**

- une région (Occitanie) ayant vu son activité légèrement diminuer (114 consultations pour 100 000 habitants contre 119 en 2018).

3. ACTIVITÉ AU SEIN DES ÉTABLISSEMENTS

[TABLEAU 1] ► 2019 • Consultations d'oncogénétique • Établissements

► Répartition des consultations réalisées entre établissements ou association d'établissements ◀

Consultations en 2019	Établissements ou associations d'établissements	
> 2 500	✓ Institut Curie : 6 375	✓ Bordeaux CLCC : 2 900
	✓ Montpellier CHU-CLCC * : 3 633	✓ Grenoble CHU - Chambéry CH : 2 897
	✓ Angers CHU-CLCC : 3 419	✓ Lille CHU : 2 846
	✓ Villejuif CLCC : 3 311	✓ APHP Île-de-France Est : 2 610
	✓ Marseille CLCC : 3 099	✓ Dijon CHU-CLCC : 2 547
	✓ Rennes CHU-CLCC : 2 904	
	2 000 – 2 500	✓ Lyon CLCC - Valence CH : 2 484
✓ APHP Île-de-France Centre et Ouest : 2 473		✓ Nice CLCC : 2 125
✓ Clermont-Ferrand CLCC : 2 470		✓ APHP Île-de-France Nord : 2 115
✓ Rouen CHU : 2 450		✓ Tours CHU : 2 091
1 500 – 2 000	✓ Nantes CHU-CLCC : 1 981	✓ Lille CLCC : 1 771
	✓ Niort CH - Poitiers CHU : 1 940	✓ Caen CLCC : 1 742
	✓ Reims CHU-CLCC : 1 803	✓ Lyon CHU : 1 663
1 000 – 1 500	✓ Nancy CHU-CLCC : 1 479	✓ Amiens CHU : 1 210
	✓ Besançon CHU : 1 457	✓ Avignon Institut Sainte Catherine : 1 205
	✓ Marseille CHU : 1 426	✓ Metz CHR : 1 064
	✓ Strasbourg CHU - Colmar CH : 1 338	✓ Brest CHU : 1 031
	✓ Nantes Hôpital privé du Confluent : 1 263	
500 – 1 000	✓ Strasbourg CLCC : 934	✓ Toulon CH : 613
	✓ Bordeaux CHU : 911	✓ Le Havre CH : 560
	✓ Limoges CHU : 871	✓ Lyon Alpigène : 555
	✓ La Réunion CHU : 811	✓ Mulhouse CH : 535
	✓ GCS Hauts de Seine * : 757	✓ Reims Polyclinique de Courlancy : 605
	✓ Nîmes CHU : 746	✓ Vannes CH : 520
	✓ Saint-Étienne CHU : 710	
< 500	✓ Fort-de-France CHU : 364	✓ Pointe-à-Pitre CHU : 139
	✓ APHP Île-de-France Sud : 332	

* Les consultations du GCS Hauts de Seine sont pratiquées par l'équipe de Montpellier.

En 2019, les établissements ou associations d'établissements proposant des consultations d'oncogénétique se répartissent de la manière suivante :

- Plus d'un tiers (19) effectue plus de 2 000 consultations, assurant un total de 55 109 consultations soit 63 % de l'activité globale. Cette proportion croît d'année en année (15 en 2017 et 16 en 2018) ;
- Moins d'un tiers (15) déclare entre 1 000 et 2 000 consultations et prend ainsi en charge 26 % de l'activité, avec 22 373 consultations réalisées ;
- 9 885 consultations (11 % de l'activité) sont finalement menées par un tiers (16) des établissements, enregistrant moins de 1 000 consultations annuelles.

63 %

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

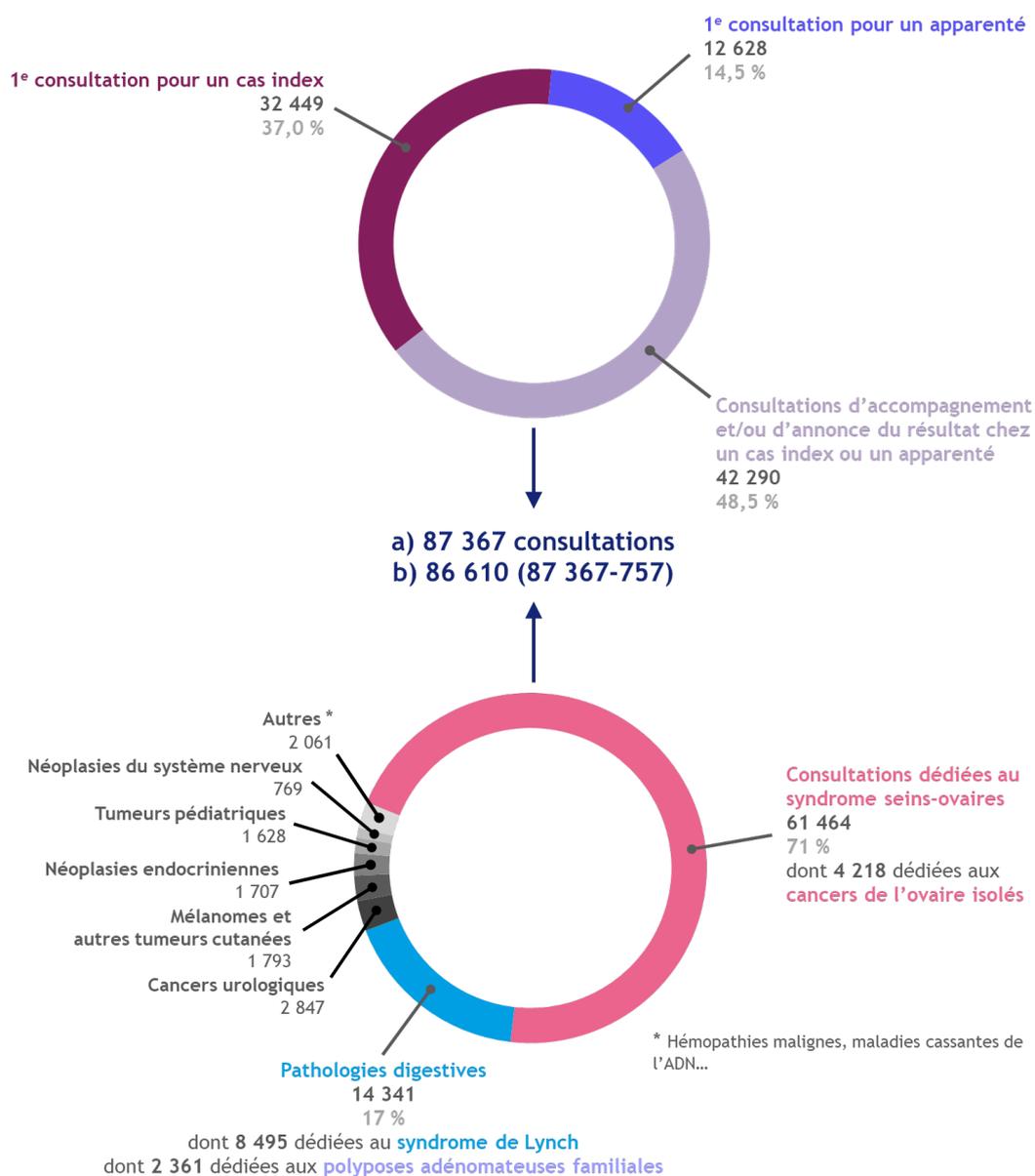
4. ACTIVITÉ SELON LE TYPE DE CONSULTATION

[FIGURE 4] ► 2019 • 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 (données du site GCS Hauts de Seine non disponibles) ◀



[TABLEAU 2] ► 2018 → 2019 • Consultations d'oncogénétique • Évolution globale

► Progression du nombre de consultations entre 2018 et 2019 en fonction du type de consultation ◀

Type de consultation	Nombre de consultations supplémentaires en 2019	Progression entre 2018 et 2019	Progression entre 2017 et 2018 (rappel)
Total des consultations	+ 7 475	+ 9 %	+ 3 %
Total cas index	+ 1 861	+ 6 %	+ 0,5 %
Total apparentés	+ 497	+ 4 %	+ 7 %
Total rendus des résultats	+ 5 117	+ 14 %	+ 4 %

+ 6 %

DE CAS INDEX VUS
POUR LA 1^{ère} FOIS EN
CONSULTATION
EN 2019

- ▶ Le nombre de cas index ayant bénéficié d'une première consultation d'oncogénétique a progressé de 6 % en 2019 alors qu'il était stable entre 2017 et 2018 (+ 7 % entre 2016 et 2017).
- ▶ Le nombre de demandes de diagnostic pour des nouvelles familles a donc significativement augmenté en 2019. Cette évolution peut s'expliquer en partie par le fait qu'il existe encore des familles prédisposées héréditairement à un cancer mais non identifiées et que les critères d'accès à ce type de consultation sont mieux connus des professionnels de santé qui adressent ces patients en oncogénétique. Elle peut aussi s'expliquer par l'augmentation du nombre de consultations à visée théranostique.

Cette augmentation concerne plus particulièrement le syndrome seins-ovaires et les autres syndromes plus rares. C'est relativement stable pour les pathologies digestives. ▶ [TABLEAU 3]

- ▶ Par ailleurs, la proportion de ces premières consultations par rapport au nombre total de consultations diminue légèrement si on compare avec les années précédentes : 37 % en 2019 contre 38 % en 2018 et 39 % en 2017. ▶ [FIGURE 1 a]
- ▶ A noter que pour les apparentés, la proportion des premières consultations par rapport au nombre total de consultations est toujours aux alentours des 15 % d'une année sur l'autre, et que la progression du nombre de ces consultations est de 4 % entre 2018 et 2019 alors qu'elle était de 7 % entre 2017 et 2018.
- ▶ En ne tenant compte que des données disponibles (données détaillées du GCS Hauts de Seine pour chaque indication de test non renseignées, 757 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 2018). ▶ [FIGURE 1 b]

[TABLEAU 3] ▶ 2018 → 2019 • Consultations d'oncogénétique • Cas index

▶ Progression du nombre des premières consultations pour les cas index en fonction des indications ◀

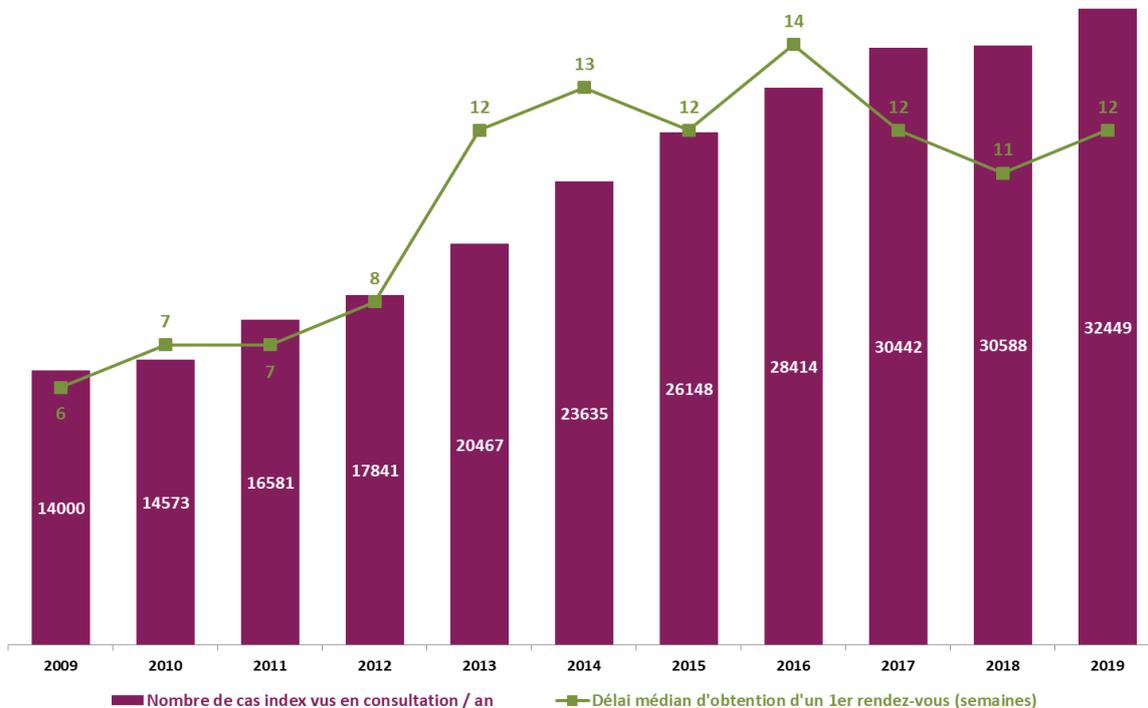
1 ^{ère} consultations CI	Nombre en 2019	Nombre en 2018	Progression 2018-2019
Total	32 449 (- 333* = 32 116)	30 588 (- 340* = 30 248)	+ 6 % (+ 1 861)
Seins-ovaires	22 679	21 217	+ 7 % (+ 1 462)
Digestif	4 859	4 895	- 1 % (- 36)
Autres syndromes	4 578	4 136	+ 11 % (+ 442)

* Données détaillées du GCS des Hauts de Seine non disponibles pour le type d'indication (seins-ovaires, digestif, autres), 333 et 340 étant le nombre de consultations pour les cas index en 2019 et 2018 respectivement.

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

[FIGURE 5] ► 2009-2019 • Consultations d'oncogénétique • Délais

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



- En 2019, le délai médian d'obtention d'un premier rendez-vous en consultation d'oncogénétique pour un cas index est de 12 semaines. Il a donc augmenté d'une semaine par rapport à 2018, alors que depuis 2016, on pouvait noter une diminution de ce délai.
- Dans le même temps en 2019, un apparenté a été reçu en consultation dans les 8 semaines suivant la demande initiale (médiane), délai supérieur de 2 semaines par rapport à 2018, malgré une progression moindre du nombre d'apparentés vus en consultation.
- Parmi les raisons évoquées pour expliquer cette augmentation de délai, 1) l'augmentation de la demande de consultations pour de nouvelles familles en 2019 et 2) la forte augmentation des consultations à visée théranostique ayant un impact sur l'activité de certains sites qui arrivent à saturation de leurs capacités et qui donnent la priorité aux cas urgents au détriment des cas moins urgents.
- En effet, lorsque le résultat du test génétique a une incidence directe sur le parcours de soins des patients (prescription d'une thérapie ciblée, 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 2019, le nombre de cas index vus en urgence a beaucoup progressé (5 171 contre 4 103 en 2018, soit une progression de 26 %), avec une réduction du délai médian d'obtention du premier rendez-vous à 8 jours (effort de maintien du même délai d'obtention du premier rendez-vous en urgence qu'en 2018).

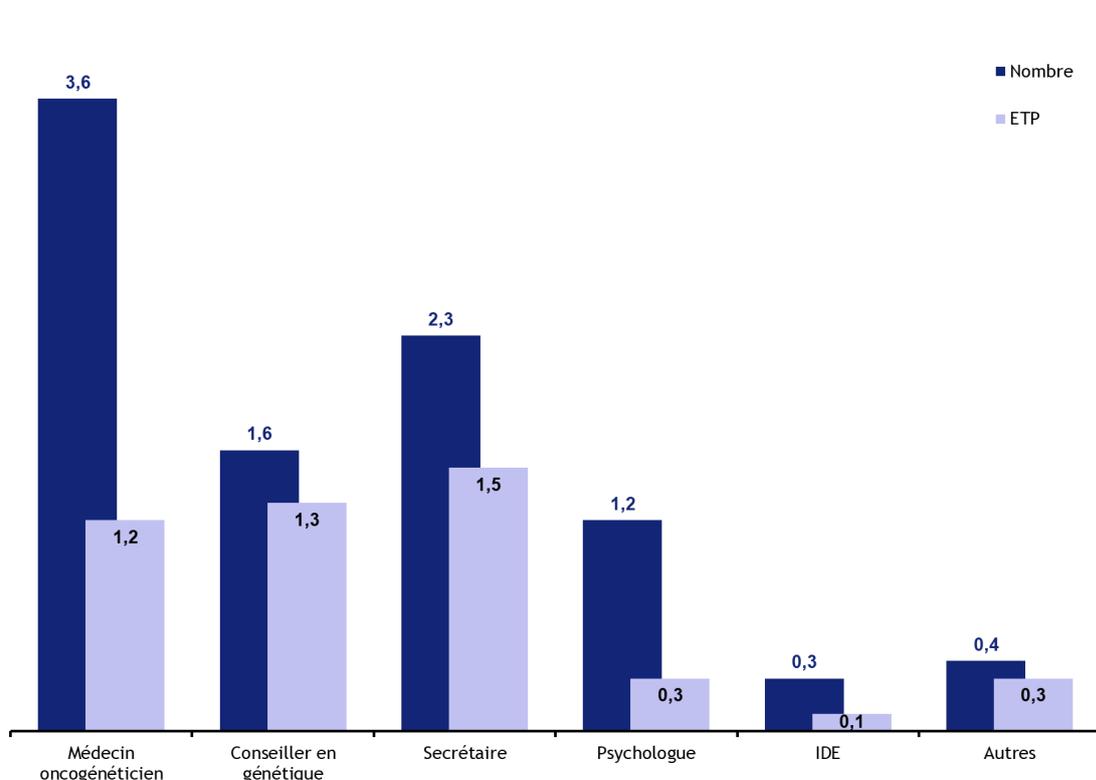
DÉLAI MÉDIAN
D'OBTENTION D'UN
1^{ER} RENDEZ-VOUS DE

12

SEMAINES
POUR UN CAS INDEX

6. RESSOURCES HUMAINES

[FIGURE 6] ► 2019 • Consultations d'oncogénétique • Ressources humaines
 ► Répartition moyenne des différentes catégories de personnel au sein des consultations ◀



[TABLEAU 4] ► Consultations d'oncogénétique • Ressources humaines
 ► Personnel recruté sur les crédits DGOS ◀

	Personnel en 2019		Personnel recruté sur les crédits DGOS		
	NB	ETP	NB	ETP	Part de renforcement ETP
Médecins oncogénéticiens	183	60,4	42	19,3	32 %
Conseillers en génétique	81	64,2	52	43,6	68 %
Secrétaires	117	76,95	65	44,7	58 %
Psychologues	61	13,25	33	7,2	54 %
IDE	17	6,0	7	3,1	52 %
Autres	24	13,25	17	7,1	54 %
Total	483	234,05	216	125,0	53 %

En 2019, 483 personnes, consacrant 234,05 ETP à l'activité d'oncogénétique, travaillaient au sein des consultations. Un réseau de sites de consultation (50/51 déclarants) est ainsi composé de 9,7 collaborateurs en moyenne, consacrant 4,7 ETP à l'activité d'oncogénétique et effectuant 1 741 consultations par an. On observe donc une stabilité en personnel et en temps consacré (9,0 collaborateurs et 4,5 ETP/an en 2018) pour un nombre supérieur de consultations (1536/an en 2018).

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 2019, ces crédits permettent de financer 53 % des ETP exerçant au sein des consultations (125,0 ETP sur les 234,05 existants). La part de renforcement ETP sur les crédits DGOS continue donc de diminuer par rapport aux années précédentes (55 % en 2018 et 67 % en 2017).

1. ACTIVITÉ NATIONALE

34 493

CAS INDEX TESTÉS EN
2019

ÉVOLUTION 2018-2019

Entre + 14 et +
15 %*

- ▶ 34 493 cas index ont été testés en 2019 par 25 laboratoires.
- ▶ Après les très fortes évolutions annuelles observées entre 2014 et 2016 (+ 19 % de 2014 à 2015, + 15 % de 2015 à 2016), il y avait eu un infléchissement de la progression du nombre de cas index testés observé en 2017 (+ 4 % par rapport à 2016) et en 2018 (+ 2 à 3 % au maximum selon l'estimation du nombre de tests du CLCC de Strasbourg* par rapport à 2017). Comme pour les consultations, nous observons un rebond de l'activité en 2019 avec une progression du nombre de test chez les cas index estimée entre + 14 et + 15 %*.
- ▶ Cet essor repose principalement sur l'augmentation du nombre de cas index testés dans un contexte de suspicion de syndrome seins-ovaires (21 624, soit une progression estimée entre 14 et 16 %* entre 2018 et 2019) alors qu'il y avait eu un infléchissement de la progression entre 2017 et 2018 (18 633* personnes testées en 2018 contre 18 180 en 2017). Ce qui est cohérent dans un contexte où nous observons par ailleurs une augmentation du nombre de consultations pour de nouvelles familles.
- ▶ Il est possible également qu'un certain nombre de tests aient été retardés par la mise en place de nouveaux panels de gènes en 2018, en particulier le panel consensus seins-ovaires défini par le GGC-Unicancer en 2017 (publié en 2018), ce qui aurait décalé certaines analyses en 2019, là aussi cohérent avec l'augmentation très forte des consultations d'annonce (cf. chapitre « Focus sur le syndrome seins-ovaires » et la conclusion).

- ▶ L'utilisation du séquençage de nouvelle génération (NGS) à visée diagnostique mis en place avant 2016 a considérablement accru les capacités d'analyse. Aujourd'hui, la technique NGS est utilisée en routine par l'ensemble des laboratoires. Ainsi, en 2019, 34 032 cas index (99 %) ont eu accès à la technologie NGS (83 % en 2016, 92 % en 2017 et 95% en 2018).

99 %

DES CAS INDEX TESTÉS PAR NGS EN
2019

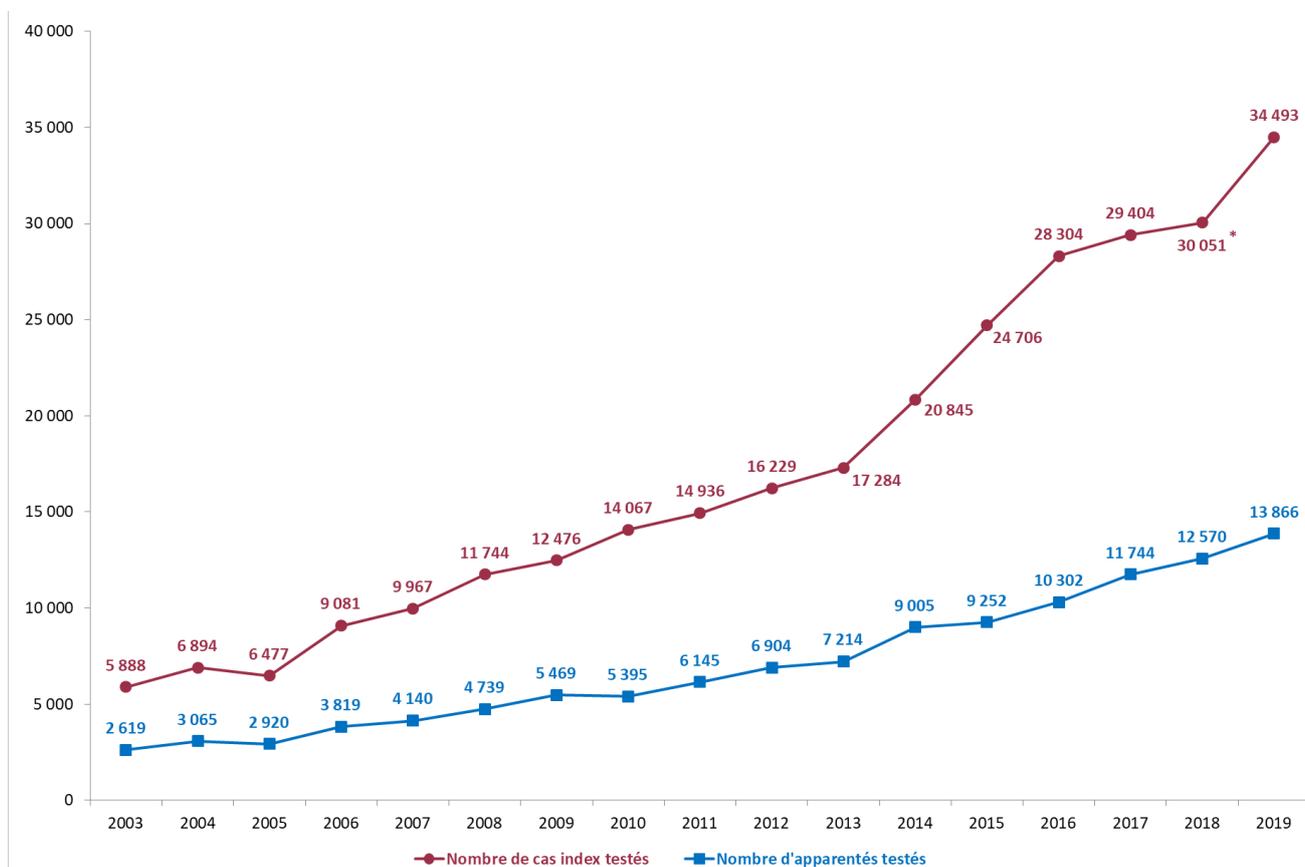
13 866

APPARENTÉS TESTÉS EN
2019

- ▶ Comme pour les cas index, le nombre de tests pour les apparentés continue de progresser, l'évolution 2018-2019 étant estimée entre + 9 et + 10 %*. Cette progression était de + 11 % en 2016, de + 14 % en 2017 et entre + 7 et + 8 % en 2018*.

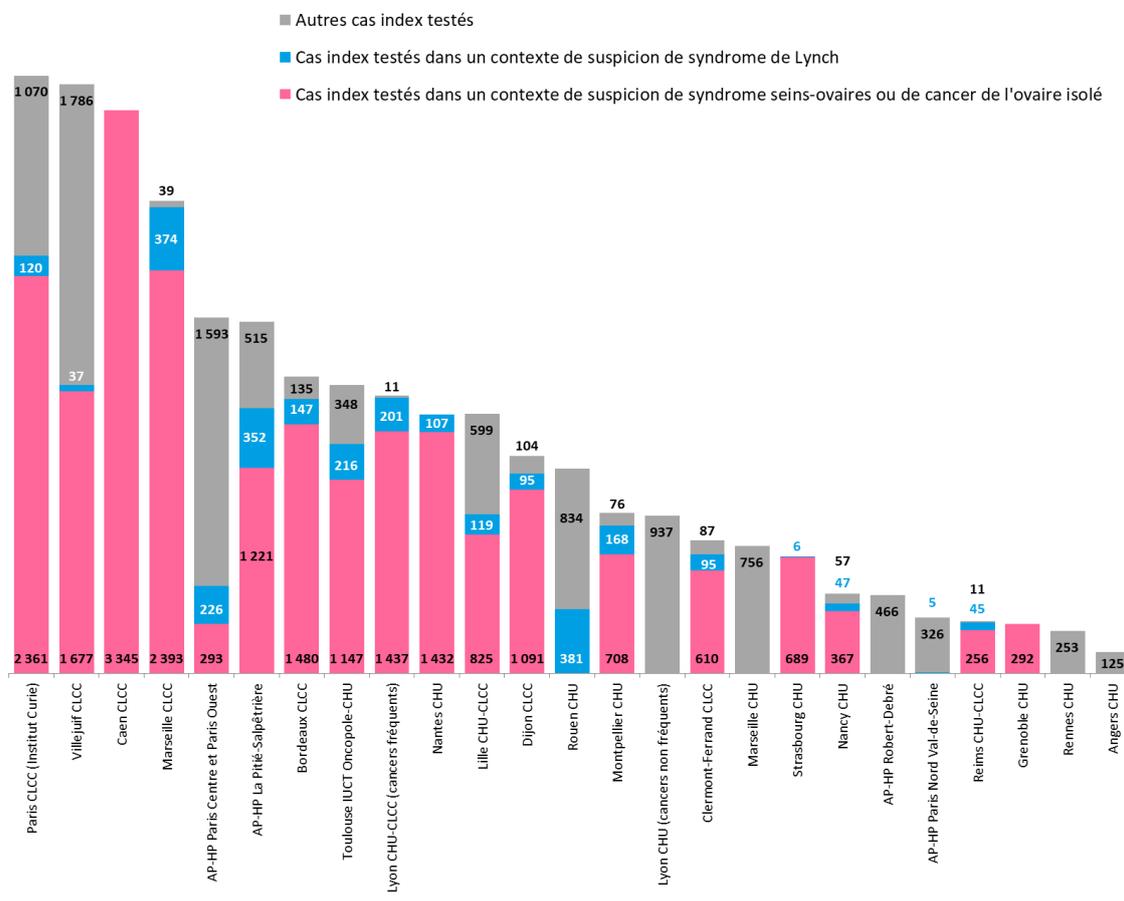
**Remarque : en 2018, les analyses des données n'avaient pu être effectuées que pour 25 laboratoires sur 26. En effet, l'activité du laboratoire du CLCC de Strasbourg (Centre Paul STRAUSS) avait cessé le 31 mai 2018 et les données du 1er janvier jusqu'à cette date n'avaient pas pu être récupérées. L'activité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

[FIGURE 8] ► 2003-2019 • Laboratoires d'oncogénétique • France
 ► Évolution du nombre annuel de cas index et d'apparentés testés ◄



2. ACTIVITÉ AU SEIN DES LABORATOIRES

[FIGURE 9] ► 2019 • Laboratoires d'oncogénétique • Établissements
 ► Répartition des cas index testés entre laboratoires ◀



- Comme les années précédentes, le nombre de cas index testés en 2019 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.

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

74 %
 DES CAS INDEX
 TESTÉS
 PAR 11 LABORATOIRES

- Onze laboratoires sur 25 ont testé plus de 1 500 cas index, assurant un total de 25 606 tests génétiques, soit 74 % de l'activité ;
- Sept autres laboratoires ont déclaré entre 500 et 1 500 tests, prenant ainsi en charge 19 % de cette activité avec 6 637 cas index testés ;
- 2 250 cas index (7 %) 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 34 493 patients se répartissent de la façon suivante :

- ▶ 63 % (21 624) 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 (2 741 patients) ;
- ▶ des tests génétiques recherchant d'autres prédispositions ont enfin été menés chez 10 128 patients (29 %).

SYNDROME SEINS-
OVAIRES :

63 %

DES CAS INDEX TESTÉS

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

[TABLEAU 5] ► 2019 • Laboratoires d'oncogénétique • Prédipositions

GÈNES Nom du (des) gène(s) directement lié(s) à la prédisposition mentionnée et ayant donné lieu à la rédaction d'un compte rendu diagnostique en 2019

CI + Cas index identifiés en 2019 comme porteurs d'une altération délétère du (des) gène(s) mentionné(s)

APP + Apparentés identifiés en 2019 comme porteurs d'une altération délétère 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 *nombre total obtenu en ajoutant les altérations supplémentaires identifiées avec un panel élargi (syndromes complexes)	<i>BRCA1</i>	673/683*/685*	1 419	
	<i>BRCA2</i>	710/729*/730*	1 414	
	<i>PALB2</i>	138/142*/144*	226	
	<i>RAD51</i>	95	111	
	<i>AUTRES</i>	119	15	
◆ SYNDROME DE LYNCH *nombre total obtenu en ajoutant les altérations supplémentaires identifiées avec un panel pancréas *nombre total obtenu en ajoutant les altérations supplémentaires identifiées avec des panels digestifs élargis	<i>MLH1</i>	91/95*	231	
	<i>MSH2</i>	119/127*	294	
	<i>MSH6</i>	117/119*/124*	236	
	<i>PMS2</i>	51/57*	154	
	<i>EPCAM</i>	5	8	
	<i>AUTRES</i>	7 + 3*	2*	
▲ POLYPOSES ADÉNOMATEUSES FAMILIALES	<i>APC</i>	111	155	
	<i>MUTYH</i>	<i>BI</i>	74	31
		<i>MONO</i>	62	95
	<i>POLE</i>	4	1	
	<i>POLD1</i>	0	0	
	<i>AXIN 2</i>	3	0	
	<i>NTHL1</i>	<i>BI</i>	1	0
		<i>MONO</i>	2	0
	<i>AUTRES</i>	5	3	
	● CANCER GASTRIQUE DIFFUS FAMILIAL	<i>CDH1</i>	19	34
<i>AUTRE (CTNNA1)</i>		1	0	
■ NÉOPLASIES ENDOCRINIENNES *total avec les altérations identifiées dans un contexte d'adénomes hypophysaires familiaux *total en ajoutant les altérations identifiées dans un contexte d'hyperparathyroïdisme	<i>MEN1</i>	46/52*/63*	51	
	<i>RET</i>	58	87	
	<i>CDKN1B</i>	4/5*/8*	5	
	<i>ESR2</i>	0	0	
	<i>GNAS</i>	6	0	
● MALADIE DE VON HIPPEL-LINDAU	<i>VHL</i>	34	29	
* PHÉOCHROMOCYTOME PARAGANGLIOME HÉRÉDITAIRE *total avec contextes VHL et panels rein *total avec contextes NEM et Sd de Carney	<i>SDH</i>	107/112*/114*	110	
	<i>MAX</i>	5	3	
	<i>TMEM127</i>	16	3	
	<i>AUTRES</i>	7	0	

PRÉDISPOSITIONS	GÈNES	CI +	APP +	
ADÉNOMES HYPOPHYSAIRES FAMILIAUX	<i>AIP</i>	80	6	
ATAXIE-TÉLANGIECTASIE <i>*nombre total obtenu en ajoutant 12 altérations supplémentaires identifiées avec un panel pancréas</i>	<i>ATM</i>	<i>BI</i>	7	1
		<i>MONO</i>	3/15*	10
	<i>RAD50</i>	<i>BI</i>	0	0
		<i>MONO</i>	1	0
CARCINOME PAPILLAIRE RÉNAL HÉRÉDITAIRE	<i>MET</i>	5	6	
HÉMOPATHIES MALIGNES	**	32	10	
HYPERPARATHYROÏDISME <i>Les CI porteurs d'altérations dans MEN1 et CDKN1B sont regroupés avec l'ensemble des cas de néoplasies endocriniennes multiples</i>	<i>CDC73</i>	13	2	
	<i>CASR</i>	24	2	
	<i>GCM2</i>	17	4	
	<i>GNA11</i>	0	0	
LÉIOMYOMATOSE FAMILIALE	<i>FH</i>	76	93	
MALADIE DE COWDEN <i>*nombre total obtenu en ajoutant 1 anomalie supplémentaire identifiée dans un contexte d'hémopathie maligne</i>	<i>PTEN</i>		38/39*	28
MALADIE DE FANCONI	<i>FANC</i>	<i>BI</i>	15	3
		<i>MONO</i>	3	13
			32/35*	2
MÉLANOME MALIN FAMILIAL <i>*nombre total obtenu en ajoutant 3 altérations supplémentaires identifiées avec un panel pancréas</i>	<i>BAP1</i> ***	11	16	
	<i>MITF</i>	17	54	
	<i>POT1</i>	3	2	
	<i>MC1R</i>	2	0	
	<i>TERF2IP</i>	1	1	
NEUROBLASTOME (susceptibilité)	<i>PHOX2B</i>	0	0	
	<i>ALK</i>	1	0	
NEUROFIBROMATOSES	<i>NF1</i>	360	159	
	<i>NF2</i>	29	15	
	<i>LZTR1</i>	25	4	
	<i>SMARCB1</i>	9	1	
	<i>SPRED1</i>	10	12	
	<i>SMARCE1</i>	0	0	
RASOPATHIES ET SYNDROME DE NOONAN	****	175	NR	
RÉTINOBLASTOME	<i>RB1</i>	57	18	
SYNDROME DE BIRT-HOGG-DUBÉ	<i>FLCN</i>	48	93	
SYNDROME DE BLOOM	<i>BLM</i>	<i>BI</i>	0	0
		<i>MONO</i>	0	0
SYNDROME DE CARNEY	<i>ARMC5</i> *****	6	0	
	<i>PRKAR1A</i>	5	2	
	<i>PRKACA</i>	0	0	

PRÉDISPOSITIONS	GÈNES	CI +	APP +
SYNDROME DE GORLIN MÉDULLOBLASTOME	PTCH1	31	11
	PTCH2	0	0
	SUFU	7	2
SYNDROME DE LI-FRAUMENI <i>*nombre total obtenu en ajoutant les anomalies supplémentaires identifiées dans un contexte d'hémopathie maligne</i>	TP53	58/60*	62
	CHEK2	0	0
SYNDROME DE NIJMEGEN	NBN	BI	0
		MONO	0
SYNDROME DE PEUTZ-JEGHERS	STK11	11	5
SYNDROME DE POLYPOSE JUVÉNILE	BMPR1A	3	1
	SMAD4	2	8
SYNDROME DE WERNER	WRN	BI	0
		MONO	0
SYNDROME DICER1	DICER1	24	23
TUMEURS RHABDOÏDES	SMARCA4	2	1
XERODERMA PIGMENTOSUM	XP	BI	6
		MONO	0
AUTRES	TSC1	2	0
	TSC2	3	0
		4 056	5 393

BI Cas index ou apparentés porteurs d'altérations génétiques bi-alléliques

MONO Cas index ou apparentés porteurs d'une altération génétique 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 2019 : JAK2, CBL, ETV6, NSD1, PMS2, NRAS, PAX5, TERT, CEBPA, DDX41, GATA2, IKZF1, PTPN11, RUNX1, SH2B3

*** Dont syndrome lié à BAP1

**** NGS sur panel de gènes. Gènes pour lesquels un compte rendu diagnostique a été rédigé en 2019 : BRAF, CBL, HRAS, KRAS, LZTR1, MAP2K1, MAP2K2, NF1, PPP1CB, PTPN11, RAF1, RASA2, RIT1, RRAS, SHOC2, SOS1, SOS2, SPRED1

***** Altérations génétiques constitutionnelles identifiées avec un panel « Macroadénome Bilatéral des Surrénales » et pour lesquelles un compte rendu diagnostique a été rédigé en 2019

Remarque : pour les personnes porteuses d'une altération génétique identifiées à partir d'autres indications que les « portes d'entrée » habituelles, le nombre de cas index testés n'est pas toujours renseigné (panels mixtes ou panels élargis à façon), d'où la séparation des données pour ne pas fausser les taux de détection d'une anomalie génétique chez les cas index (en particulier pour le syndrome seins-ovaires et le syndrome de Lynch).

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 (GGC-Unicancer) a ainsi établi un panel de 13 gènes reconnus d'utilité clinique dans un tel contexte².

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 délétère 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 :

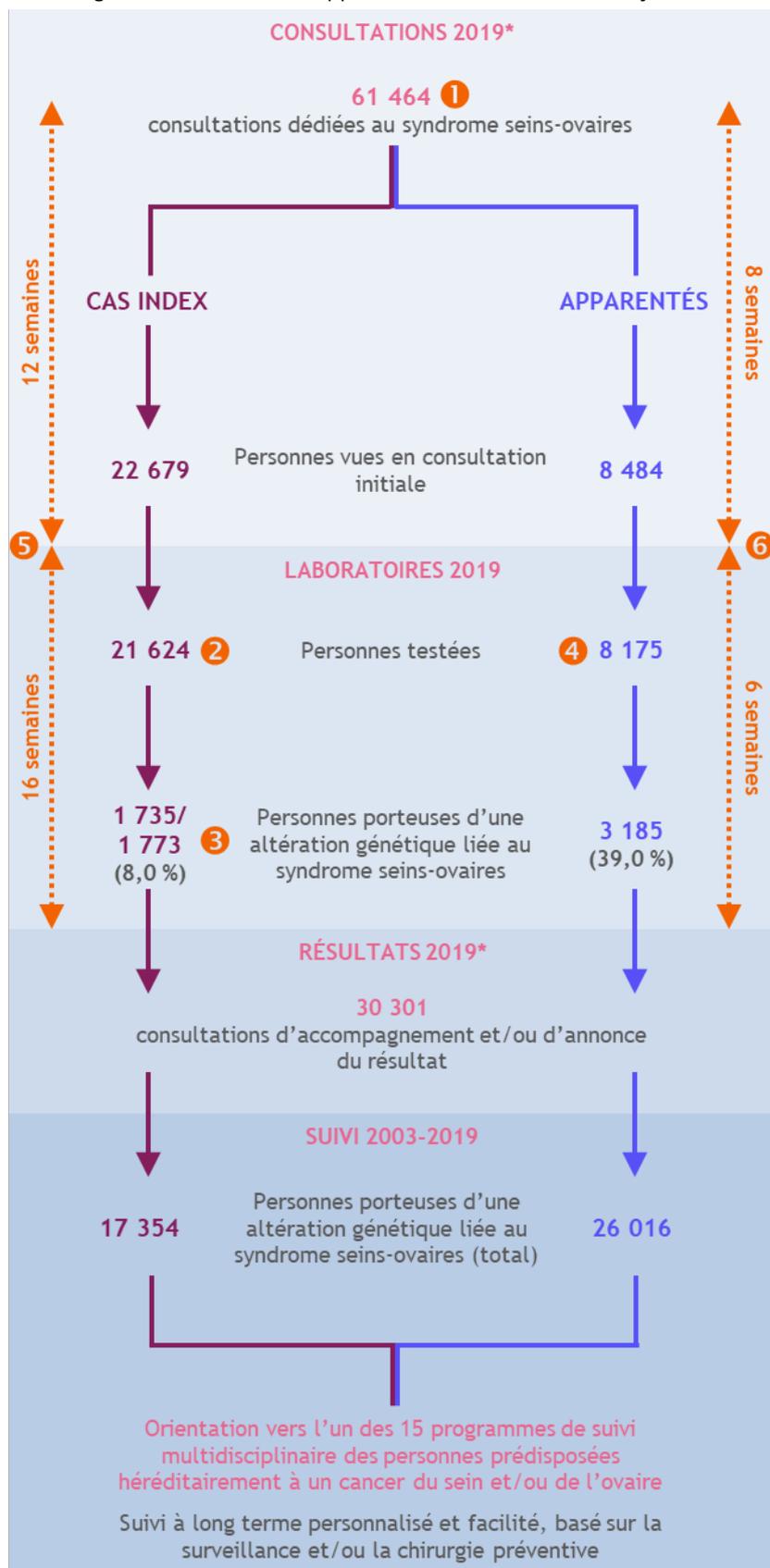
- ▶ le nombre de cas de cancers du sein chez des parents au premier ou deuxième degré dans la même branche parentale ;
- ▶ la précocité de survenue du cancer du sein (40 ans ou moins) ;
- ▶ la bilatéralité de l'atteinte mammaire (notamment avant 65 ans) ;
- ▶ la présence de cancer(s) de l'ovaire ;
-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

² The French Genetic and Cancer Consortium guidelines for multigene panel analysis in hereditary breast and ovarian cancer predisposition. Moretta and *al.* Bull Cancer. 2018 Oct;105(10):907-917.

[FIGURE 10] ► 2019 | 2003-2019 • Dispositif national d'oncogénétique • Syndrome seins-ovaires ► Parcours global des cas index et apparentés dans un contexte de syndrome seins-ovaires ◀



(Les numéros ① ② ③ ④ ⑤ ⑥ désignent des indicateurs qui font l'objet d'une description en accompagnement de la [FIGURE 10])

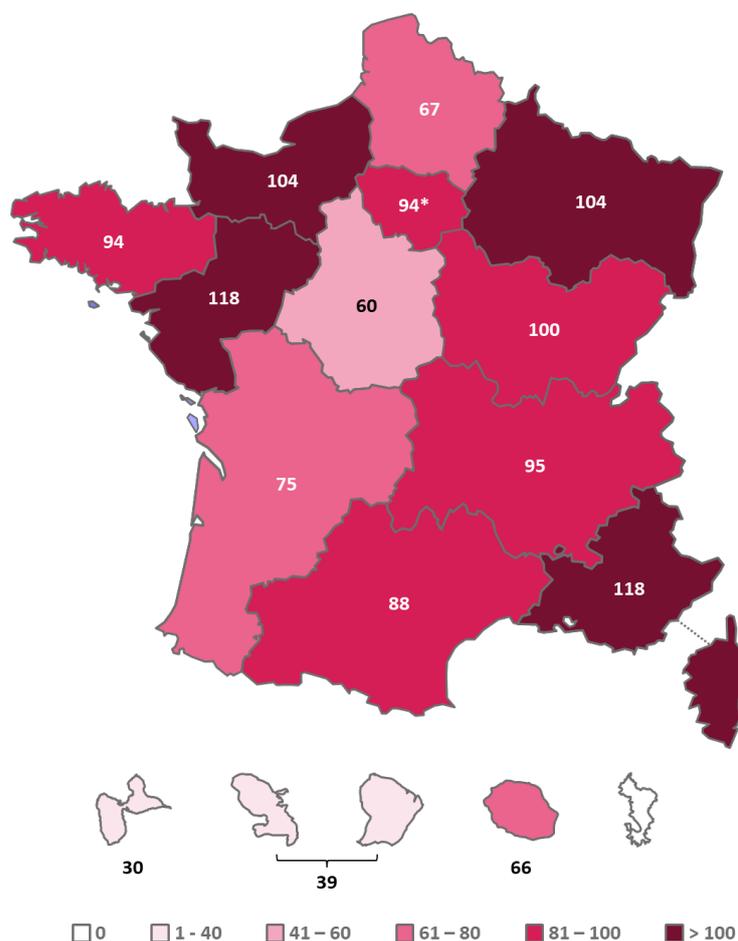
*Données non disponibles pour un site de consultation

LES CONSULTATIONS

1 En 2019, **61 464*** consultations dédiées au syndrome seins-ovaires ont été réalisées, parmi lesquelles **4 218*** dédiées aux cancers de l'ovaire isolés (*données détaillées du GCS Hauts de Seine non disponibles). Ce nombre continue de progresser d'une année sur l'autre, avec un rebond de l'activité en 2019 puisque le nombre de consultations a progressé de 10 % (55 877* consultations en 2018), alors qu'il y avait eu un infléchissement en 2018 (progression estimée à environ 2 %*, + 6 % de 2016 et 2017 ; + 14 % de 2015 à 2016). Une forte progression est notamment observée pour le cancer de l'ovaire isolé (+ 17 %) et pour les consultations d'accompagnement et/ou d'annonce de résultats (30 301 en 2019 contre 26 631 en 2018, soit une progression de 14 %).

La moyenne régionale du nombre de consultations pour 100 000 habitants dédiées au syndrome seins-ovaires est de **83***, variant de 30 pour la Guadeloupe à 118 pour les régions PACA-Corse et Pays de La Loire. Neuf régions réalisent plus de 80 consultations pour 100 000 habitants (Auvergne – Rhône-Alpes, Bourgogne – Franche-Comté, Bretagne, Grand Est, Ile-de-France*, Normandie, Occitanie, PACA-Corse et Pays de la Loire) comme en 2018 contre huit en 2017 et six en 2016. On observe une progression ou une stabilité dans la plupart des régions. A noter, la forte progression pour les régions Pays de la Loire et Nouvelle Aquitaine, qui rattrapent voire dépassent le nombre de consultations pour 100 000 habitants observé en 2017, alors qu'il y avait eu une baisse du nombre de ces consultations en 2018. À l'inverse, on note une légère diminution pour la Normandie (104 contre 108 en 2018). ► [FIGURE 11]

[FIGURE 11] ► 2019 • Consultations • 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 **21 624** patientes en 2019, soit une progression estimée entre 14 et 16 % (18 633** personnes testées en 2018, **données non disponibles pour le laboratoire du CLCC de Strasbourg). Cette progression avait été nettement moindre en 2018 puisqu'estimée à environ 2 %** (18 180 personnes testées en 2017). Le temps de la mise en place du panel consensus de 13 gènes entre 2017 et 2018 (► [PAGE 24](#)) pourrait en partie expliquer le retard de certains tests en 2018, reportés sur l'année 2019 (argument avancé par quelques responsables).

3 En 2019, le taux de détection d'une altération génétique en lien avec le syndrome seins-ovaires chez un cas index varie de 4,7 % à 13,7 % 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 2019. L'effort d'homogénéisation des pratiques, que ce soit au niveau des consultations en amont (critères de prescription des tests) ou au niveau des laboratoires (panels consensus définis pour chaque indication), doit se poursuivre pour permettre d'obtenir des taux plus homogènes. ► [\[FIGURE 12\]](#)

Les taux décrits ci-dessus tiennent compte uniquement des données renseignées dans un contexte de suspicion de syndrome seins-ovaires (constituant la « porte d'entrée » de la consultation qui a conduit à la prescription de l'analyse). Cependant, d'autres panels à façon, mixtes ou élargis, peuvent avoir conduit à identifier des anomalies dans les gènes liés au syndrome seins-ovaires, comme des panels développés pour le cancer du pancréas, le cancer de la prostate ou pour des syndromes plus complexes.

En 2019, le taux global de détection d'une anomalie génétique chez un cas index **dans un contexte de suspicion de syndrome seins-ovaires** est de **8,0 %**. Il a donc baissé par rapport aux années précédentes (10,0 % en 2018 et 9,5 % en 2017) ► [\[FIGURE 13\]](#). Ainsi, **1 735** patientes porteuses d'une altération *BRCA1* (673), *BRCA2* (710), *PALB2* (138), *RAD51* (95) ou autres (119) ont été identifiées, soit 128 de moins qu'en 2018. Par ailleurs, si on ajoute les variants délétères détectés par d'autres « portes d'entrée » et d'autres panels, le nombre de personnes porteuses d'une anomalie génétique en lien avec le syndrome seins-ovaires s'élève à **1 773** (nombre de cas index testés correspondants non renseignés). ► [\[TABLEAU 5\]](#)

4 L'identification d'une altération génétique chez une personne permet de proposer un test génétique aux membres à risque de sa famille. En 2019, **8 175** apparentés au total ont été testés pour un gène en lien avec le syndrome seins-ovaires (quel que soit le panel de départ), et donc près de **cinq** membres d'une même famille (8 175 pour 1 773 CI+) 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 2019, le délai médian d'obtention d'un premier rendez-vous en consultation pour un cas index (toutes indications confondues, cf. page 13) est de **12 semaines** (contre 11 semaines en 2018). ► [\[FIGURE 5\]](#)

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 **16 semaines** (médiane), soit 2 semaines de moins qu'en 2018 et 6 semaines de moins qu'en 2017 alors que le nombre de patientes testées continue à progresser. ► [\[FIGURE 14\]](#)

Cette réduction des délais de rendu des résultats peut s'expliquer, en partie, par l'utilisation de la technologie NGS au sein de l'ensemble des laboratoires réalisant des

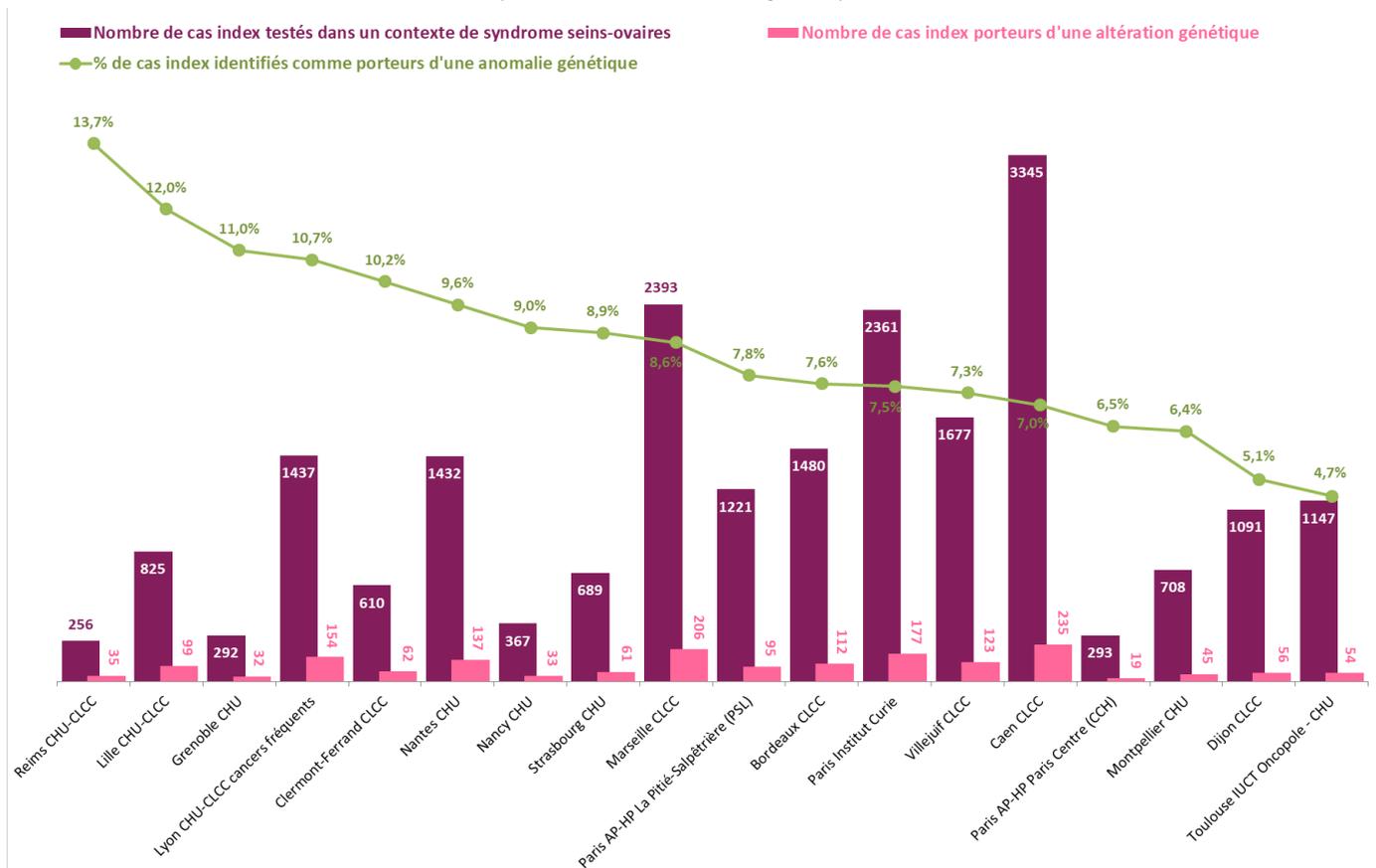
tests génétiques dans un contexte de syndrome seins-ovaires. En 2019, la totalité des 25 laboratoires ont utilisé le NGS toute l'année.

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**. En 2019 dans le cadre du syndrome seins-ovaires, **3 757** patientes (2 698 patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire adressées en consultation et pouvant potentiellement avoir accès à un traitement par inhibiteur de PARP) ont ainsi bénéficié d'un tel parcours (3 044** en 2018, 3 724 en 2017 et 2 941 en 2016), 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 37 jours (min : 3 jours ; max : 69 jours).

- 6** En 2019, il est possible de savoir si un apparenté est porteur de l'anomalie génétique familiale en 3 mois et demi, cette durée comprenant le délai d'obtention du rendez-vous en consultation (**8 semaines**) ainsi que la réalisation du test par le laboratoire (**6 semaines**). On observe une augmentation du délai médian de 3 semaines par rapport à 2018 (+ 2 semaines pour obtenir un premier rendez-vous de consultation et + 1 semaine pour l'analyse génétique).

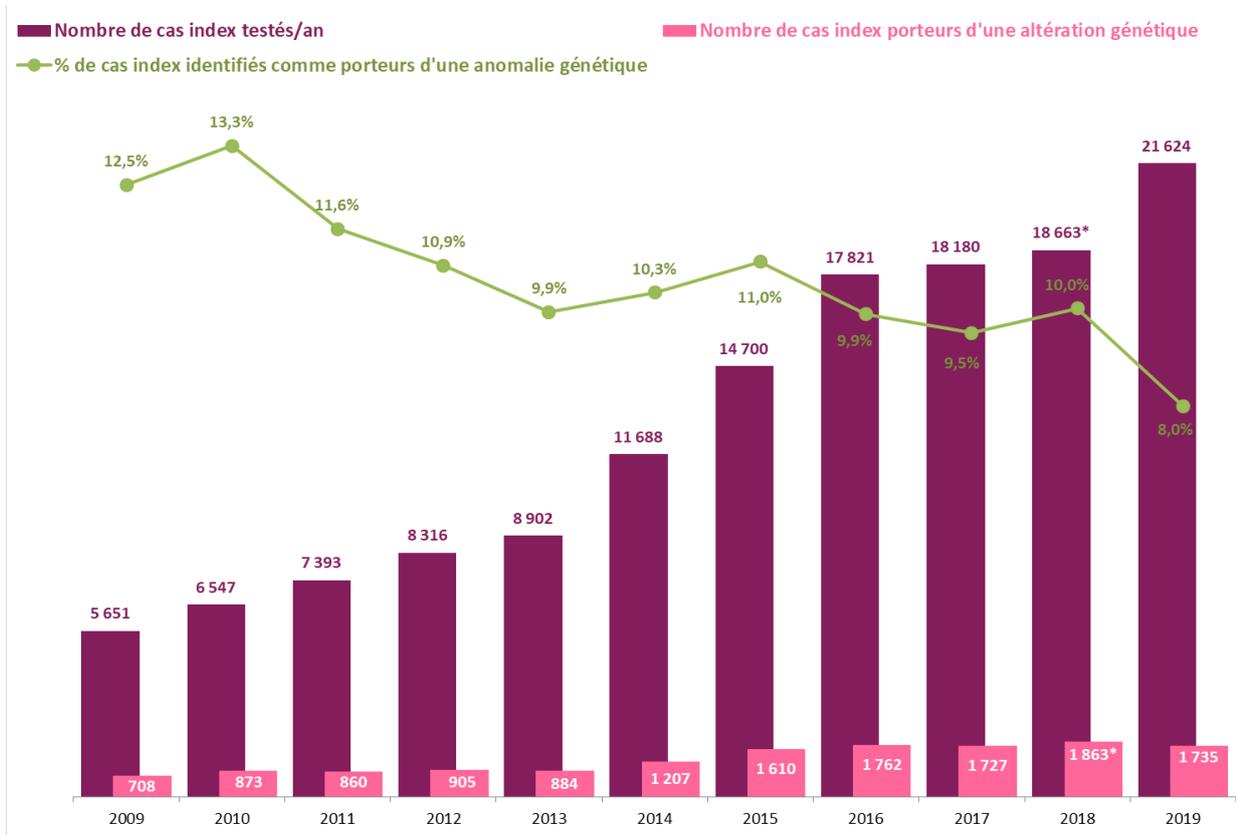
[FIGURE 12] ► 2019 • Laboratoires • Syndrome seins-ovaires • Tests génétiques

► Taux de détection d'une anomalie génétique chez un cas index, nombre de cas index testés et nombre de cas index porteurs d'une altération génétique ◄



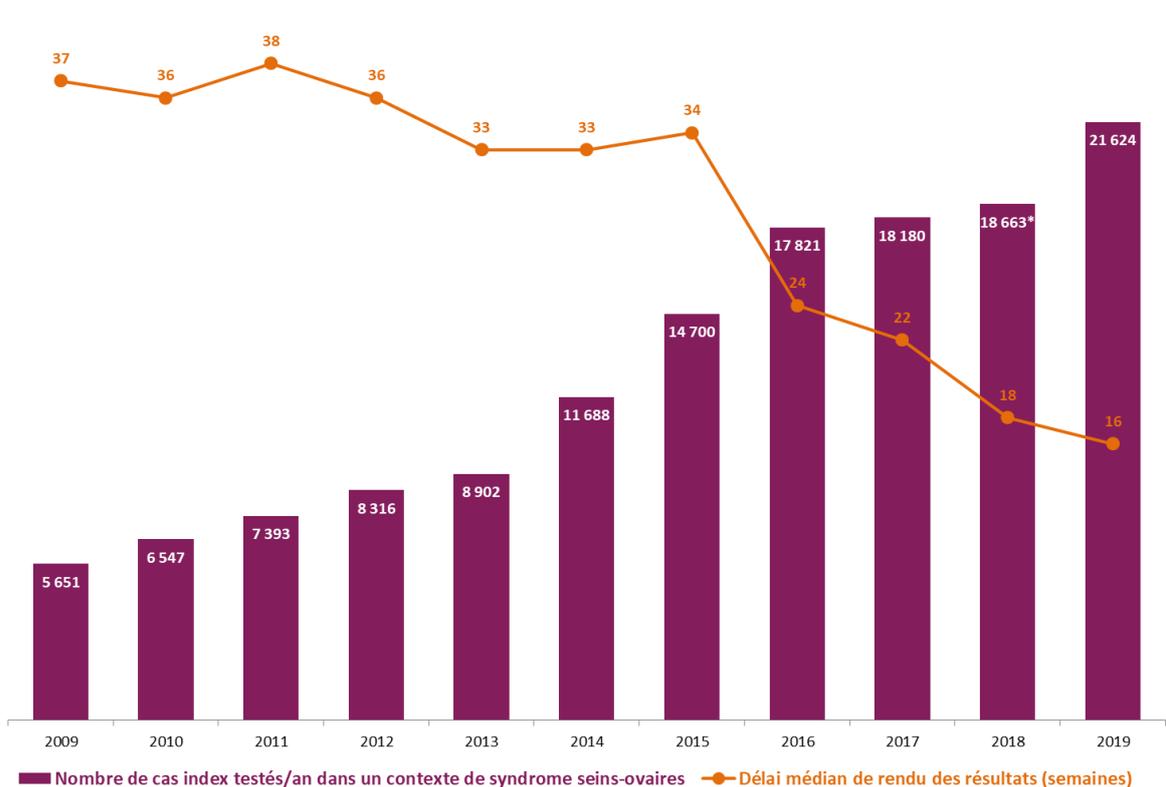
[FIGURE 13] ► 2009-2019 • Laboratoires • Syndrome seins-ovaires • Tests génétiques

► Par an : nombre de cas index testés, nombre de cas index porteurs d'une altération génétique et taux de détection d'une anomalie génétique chez un cas index ◀



[FIGURE 14] ► 2009-2019 • 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 des gènes du système *Mismatch Repair* (MMR) impliqué dans le système de réparation des mésappariements de l'ADN : *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, ou à une délétion de l'extrémité 3' du gène *EPCAM* conduisant à l'inactivation de *MSH2*.

Avec le développement des analyses en panels de gènes, le groupe GGC - Unicancer a mené des travaux récents sur les gènes à analyser face à une suspicion de prédisposition héréditaire aux cancers du tube digestif avec ou sans polypose. Ce travail d'expertise a permis de définir un panel de 14 gènes d'intérêt clinique établi³. Le GGC recommande donc d'utiliser ce panel dans un contexte de suspicion de syndrome de Lynch.

À l'origine d'un risque accru de cancer colorectal, avec un risque cumulé de 30-48 % avant l'âge de 70 ans, les altérations délétères constitutionnelles des gènes *MMR* peuvent également jouer un rôle dans la genèse de toute une série d'autres cancers touchant un grand nombre d'organes (cancers du spectre du syndrome de Lynch) :

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

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

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

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

La défaillance du système MMR se traduit en effet par une perte d'expression d'une ou deux protéines MMR et par une augmentation des erreurs lors de la réplication de l'ADN. Celles-ci touchent plus particulièrement les microsatellites, séquences d'ADN mono, di ou trinuécléotides répétées en tandem au sein du génome. Lors du fonctionnement cellulaire normal, les mésappariements engendrés lors de la réplication de l'ADN sont réparés par les protéines du système MMR (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6* et *PMS2*) et les séquences 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

³ Recommandations nationales du Groupe Génétique et Cancer – Unicancer sur les modalités d'analyses en panels multi-gènes dans les prédispositions héréditaires aux tumeurs du tube digestif (résumé soumis aux JFHOD 2019)

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 altération d'un gène du système *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 d'une altération du gène *BRAF* lorsqu'il s'agit d'un cancer colorectal, avant de préconiser l'orientation vers une consultation d'oncogénétique.

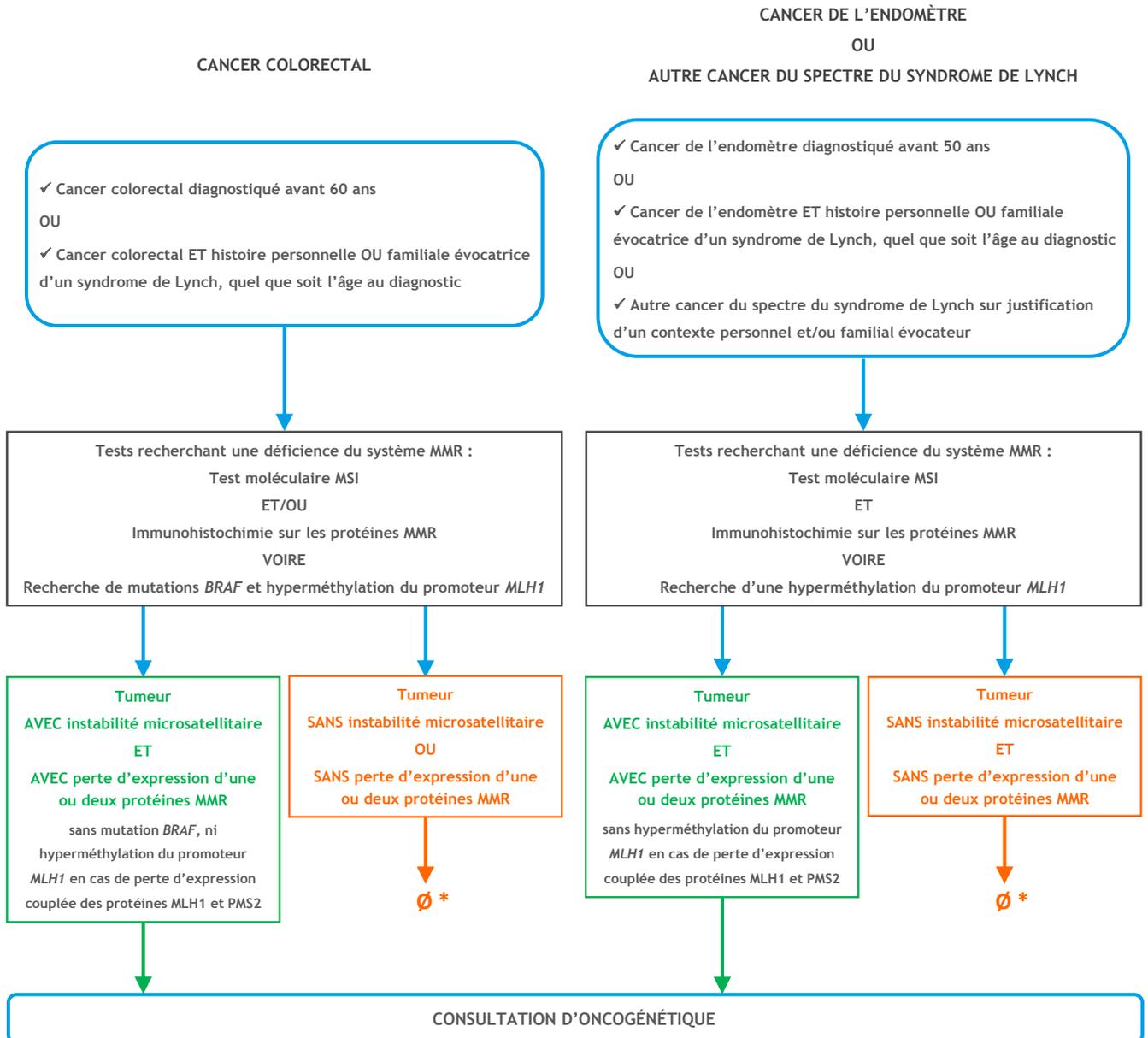
En France, au-delà des contextes familiaux très évocateurs d'un syndrome de Lynch (critères d'Amsterdam II), la réalisation de tests somatiques (IHC/MSI) recherchant une déficience du système *MMR* est préconisée chez les patients de moins de 60 ans atteints d'un cancer colorectal, chez les patientes 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 proposée⁴.

Remarque : *Au moment de la publication de ce document, une mise à jour des recommandations pour la réalisation des tests somatiques recherchant une déficience du système *MMR* est en cours.*

⁴ « 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.

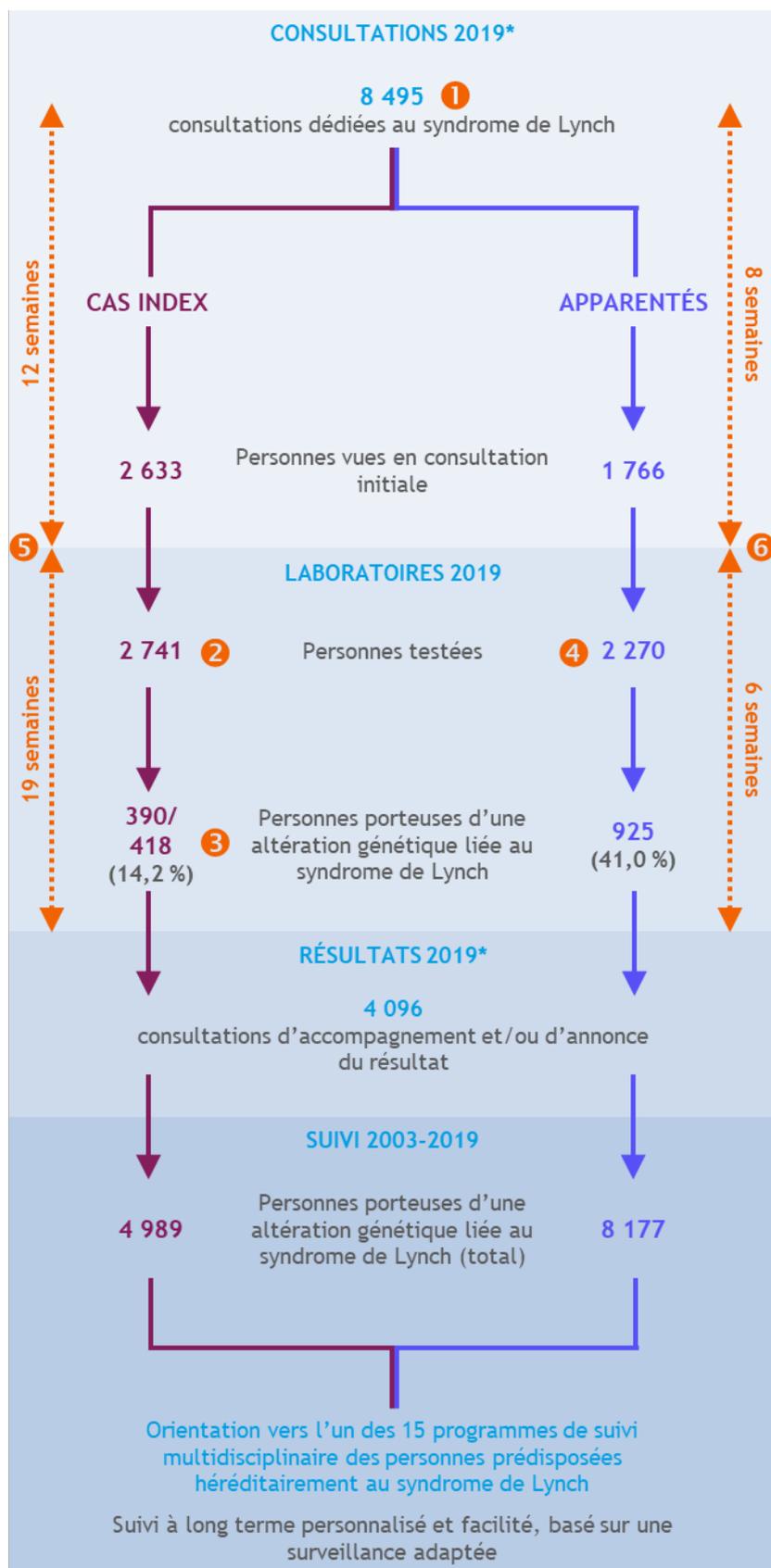
[FIGURE 15] ► Syndrome de Lynch : tests préalables à une consultation d'oncogénétique

- 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.

[FIGURE 16] ► 2019 | 2003-2019 • Dispositif national d'oncogénétique • Syndrome de Lynch
 ► Parcours global des cas index et apparentés dans un contexte de syndrome de Lynch ◀



(Les numéros ① ② ③ ④ ⑤ ⑥ désignent des indicateurs qui font l'objet d'une description en accompagnement de la [FIGURE 15])
 *données non disponibles pour un site de consultation

LES CONSULTATIONS

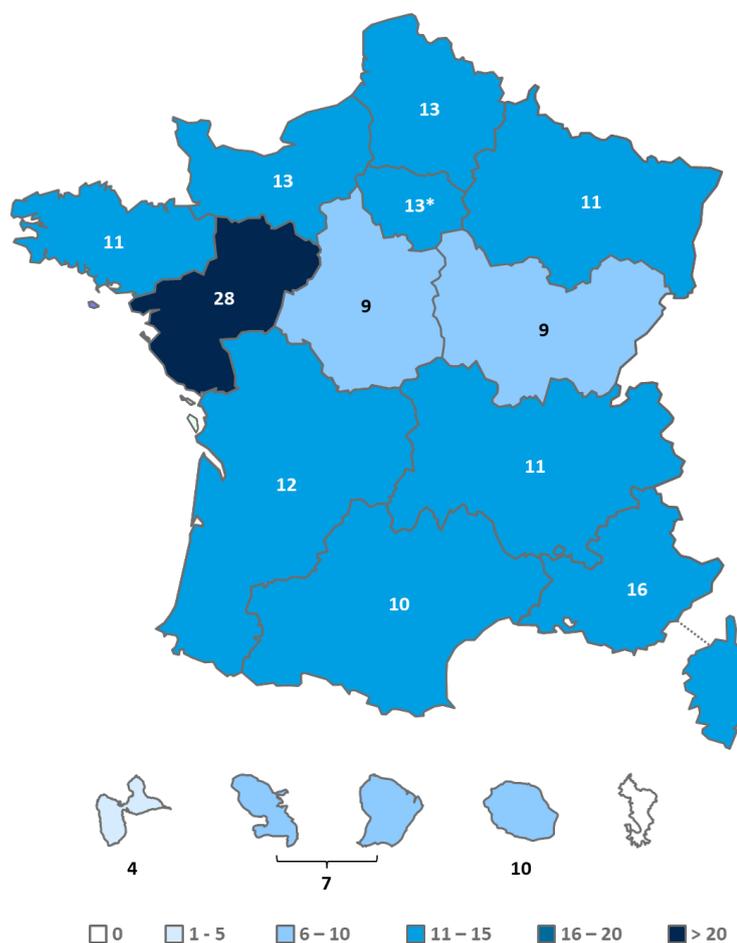
1 En 2019, le nombre de consultations recensées dédiées au syndrome de Lynch est de **8 495***. Cependant, ce nombre est sous-évalué en absence de précisions sur les indications des tests du GCS Hauts de Seine (pour rappel, 757 consultations au total, et, comme pour le syndrome seins-ovaires, on ne connaît pas la part des consultations dans un contexte digestif). Nous pouvons estimer une progression d'environ 6 % par rapport à 2018 (8 004* consultations), alors qu'il y avait eu un infléchissement de l'augmentation du nombre de consultations en 2018 (estimée d'à peine 3 % contre 9 % entre 2016 et 2017). Là encore, ce sont les consultations d'accompagnement et/ou d'annonce du résultat qui ont le plus progressé (+ 11 %, 4 096 en 2019 contre 3 692 en 2018).

En 2019, la moyenne régionale du nombre de consultations pour 100 000 habitants dédiées au syndrome de Lynch est de **12** ► [FIGURE 17]

Ce chiffre est à mettre en regard avec le nombre moyen de 83 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.

Comme les années précédentes, cela montre que la progression des consultations dédiées au syndrome de Lynch est encore loin d'être suffisante pour rattraper le retard observé et permettre d'identifier de manière optimale les personnes porteuses d'une altération des gènes du système MMR.

[FIGURE 17] ► 2019 • Consultations • Syndrome de Lynch • Régions
 ► Répartition régionale du nombre de consultations pour 100 000 habitants ◄



LES LABORATOIRES

- 2 En 2019, l'examen des gènes du système MMR et/ou *EPCAM*, voire d'un panel de gènes en lien avec le syndrome de Lynch, a été mené chez 2 741 patients (cas index) contre 2 315 en 2018 soit une progression de 18 % par rapport à 2018 (+ 14 % entre 2017 et 2018).
- 3 En 2019, le taux global de détection d'une altération délétère des gènes du système MMR et/ou *EPCAM* chez un cas index est de 14,2 %, variant de 0 % à 40,3 % 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 d'altérations du système MMR et/ou *EPCAM* atteint 30,1 % chez les patients présentant une tumeur avec instabilité microsatellitaire et perte d'expression d'une ou deux protéines MMR (152/505). À l'inverse, une altération constitutionnelle n'est identifiée que chez 4,1 % 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. ► [TABLEAU 6]

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, avaient été réalisés par les plateformes de génétique moléculaire des cancers et avaient conduit à identifier 2 646 patients présentant une tumeur avec déficience du système MMR (1 733 en 2017 sur 18 420 testés et 1 016 en 2016 sur 14 894 testés). Au moment de la rédaction de ce document, nous n'avons pas encore les chiffres pour 2019. Nous pouvons cependant estimer que le nombre de patients présentant une tumeur avec déficience du système MMR identifiée par les plateformes n'est pas moindre que les années précédentes. Il est donc fort probable qu'il y ait encore un décalage en 2019 entre le nombre de ces 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 505 patients répertoriés par les laboratoires d'oncogénétique (tableau 6, page 38). Cela montre que l'orientation vers le dispositif d'oncogénétique des patients les plus susceptibles d'être porteurs d'une altération constitutionnelle du système MMR est toujours insuffisante.

Cependant, le nombre de cas index avec une tumeur présentant une déficience du système MMR rapporté par les laboratoires d'oncogénétique est probablement sous-estimé. Cette information n'est pas toujours disponible alors qu'il est possible qu'un test MMR ait été effectué sur la tumeur (en 2018, certains laboratoires évoquaient, soit l'absence de recherche systématique d'instabilité des microsatellites avant l'analyse en panel de gènes, soit le système informatique du laboratoire qui ne permettait pas de comptabiliser le nombre de cas avec déficience du système MMR). En 2019, sur les 18 laboratoires effectuant des tests en lien avec le syndrome de Lynch, seule une dizaine a renseigné cette information. ► [TABLEAU 6]

Parallèlement, selon les données des consultations, 870 patients ont été adressés en consultation parce que présentant une déficience du système MMR au sein de leur tumeur du spectre du syndrome de Lynch. On reste donc bien en dessous du nombre estimé de patients présentant une tumeur avec déficience du système MMR identifiés par les plateformes de génétique somatique.

Comme pour le syndrome seins-ovaires, le taux global de détection d'anomalies génétiques pour le syndrome de Lynch a baissé par rapport aux années précédentes (14,2 % contre 15,2 % en 2018 et 18,4 % en 2017). ► [FIGURE 18]. Cependant, **390** patients porteurs d'une altération délétère des gènes *MLH1*(91), *MSH2*(119), *MSH6*(117), *PMS2*(51), *EPCAM*(5) ou autres (7) ont été identifiées, soit 33 de plus qu'en 2018 (353).

Les chiffres décrits ci-dessus tiennent compte uniquement des données renseignées dans un contexte de suspicion de syndrome de Lynch (constituant la « porte d'entrée » de la consultation qui a conduit à la prescription de l'analyse). Cependant, d'autres panels à façon, mixtes ou élargis, peuvent avoir conduit à identifier des anomalies dans les gènes liés au syndrome de Lynch, comme par exemple des panels développés pour le cancer du pancréas ou des panels digestifs élargis. Si on ajoute les altérations génétiques identifiées par d'autres panels, et également les recherches d'hyperméthylation constitutionnelle du promoteur *MLH1* (3 cas index concernés sur 123 cas index testés), le nombre de personnes porteuses d'une anomalie génétique en lien avec le syndrome de Lynch s'élève à **418**, le nombre de cas index testés correspondants n'étant pas toujours connu. ► [TABLEAU 5]

- 4 L'identification d'une altération des gènes du système MMR et/ou du gène *EPCAM* chez un patient permet de proposer un test génétique aux membres à risque de sa famille. En 2019, **2 270** apparentés ont été testés dans un contexte de syndrome de Lynch (quel que soit le panel de départ), et donc, au moins **cinq** membres d'une même famille (2 270 pour 418 CI+) ont effectué un test génétique suite à l'identification d'une altération conférant une prédisposition génétique 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 **12 semaines** en 2019, toutes indications confondues (contre 11 semaines en 2018) ► [FIGURE 5]

L'analyse complète des gènes du système MMR et/ou du gène *EPCAM* (ou d'un panel de gènes en lien avec le syndrome de Lynch) a nécessité **19 semaines** en 2019 (médiane). Depuis 2017, on observe donc une diminution régulière du temps de l'analyse alors que le nombre de cas index testés augmente d'année en année. ► [FIGURE 19]

- 6 En 2019, il est possible de savoir si un apparenté est porteur de l'anomalie génétique familiale en 3 mois et demi, cette durée comprenant le délai d'obtention du rendez-vous en consultation (**8 semaines**) ainsi que la réalisation du test par le laboratoire (**6 semaines**). Là encore, on peut noter une légère augmentation du délai total, de + 1 semaine par rapport à 2018 (+ 2 semaines pour les consultations et - 1 semaine pour le résultat du test génétique ciblé).

[TABLEAU 6] ► 2019 • Laboratoires • Syndrome de Lynch • Tests génétiques

► Taux de CI porteurs d'une altération génétique du système *MMR* et ou du gène *EPCAM* identifiés en fonction du statut de leur tumeur (présence ou absence d'une déficience du système *MMR*, statut indéterminé) ◀

Laboratoires	Cas index totaux			Cas index avec tumeur présentant une déficience du système <i>MMR</i>			Cas index avec tumeur sans déficience du système <i>MMR</i> identifiée ou de statut indéterminé		
	TEST	CI+	%	TEST	CI+	%	TEST	CI+	%
Lille CHU-CLCC	119	48	40,3 %	75	43	57,3 %	44	5	11,4 %
Institut Curie	120	37	30,8 %	NR	NR	/	NR	NR	/
Nantes CHU	107	26	24,3 %	NR	NR	/	NR	NR	/
Rouen CHU	381	71	18,6 %	159	49	30,8 %	222	22	10,0 %
Reims CHU-CLCC	45	8	17,8 %	8	8	100 %	37	0	0,0 %
Villejuif CLCC	37	6	16,2 %	7	2	28,6 %	30	4	13,3 %
Lyon CHU-CLCC cancers fréquents	201	32	15,9 %	NR	NR	/	NR	NR	/
Toulouse IUCT Oncopole	216	33	15,3 %	NR	NR	/	NR	NR	/
Dijon CLCC	95	12	12,6 %	NR	NR	/	NR	NR	/
Bordeaux CLCC	147	17	11,6 %	46	0	0,0 %	101	17	16,8 %
Montpellier CHU	168	16	9,6 %	6	4	66,7 %	162	12	7,4 %
AP-HP La Pitié-Salpêtrière	352	33	9,4 %	144	33	22,9 %	208	0	0,0 %
Clermont-Ferrand CLCC	95	7	7,4 %	NR	NR	/	NR	NR	/
Marseille CLCC	374	27	7,2 %	7	2	28,6 %	367	25	6,8 %
AP-HP Paris Centre	226	15	6,6 %	44	11	25,0 %	182	4	2,2 %
Nancy CHU	47	2	4,3 %	4	0	0,0 %	43	2	4,7 %
Strasbourg CHU	6	0	0,0 %	5	0	0,0 %	1	0	0,0 %
AP-HP Paris Nord Val-de-Seine	5	0	0,0 %	NR	NR	/	NR	NR	/
TOTAL	2 741	390*	14,2 %	505	152	30,1 %	2 236	91	4,1 %

* Les 3 cas index présentant une hyperméthylation constitutionnelle du promoteur *MLH1* ne sont pas pris en compte au sein de ce tableau.

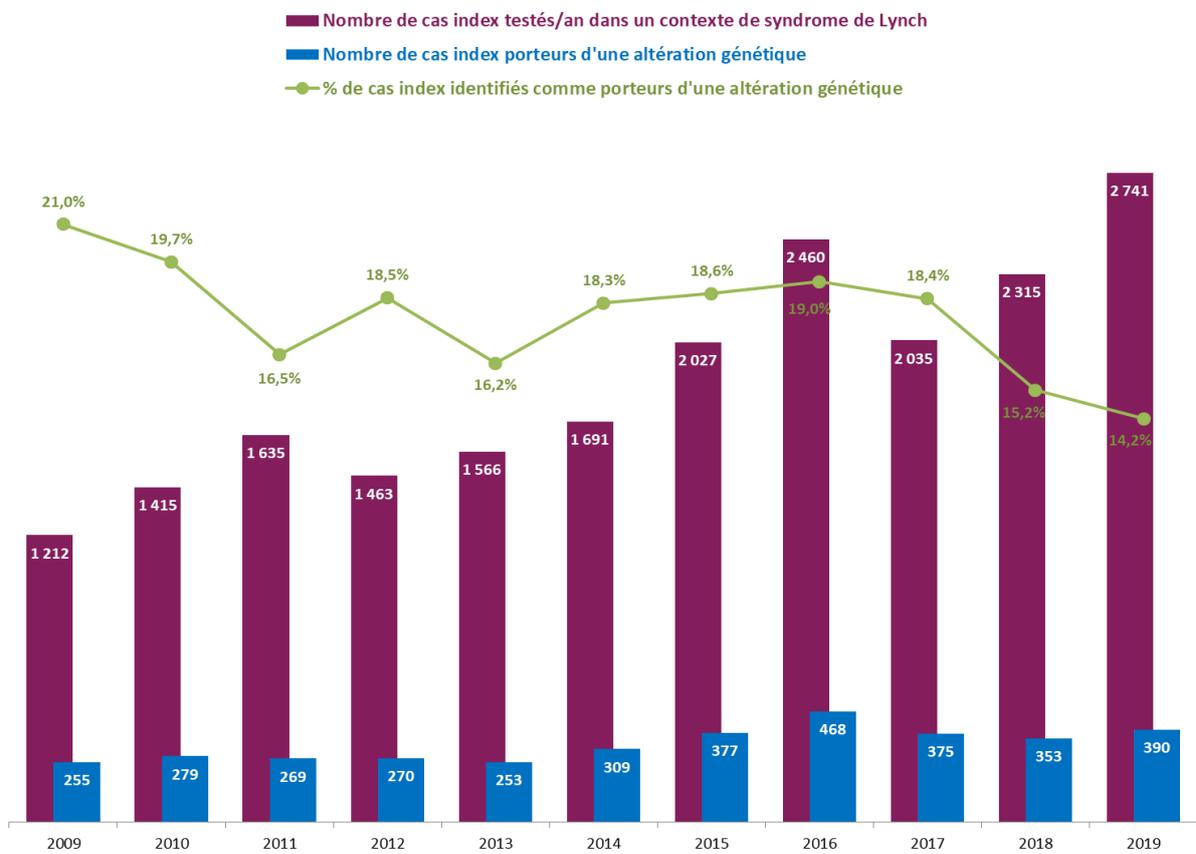
NR : Données non renseignées.

TEST : nombre de cas index testés

CI+ : nombre de cas index porteurs d'une anomalie génétique du système *MMR* ou de *EPCAM*

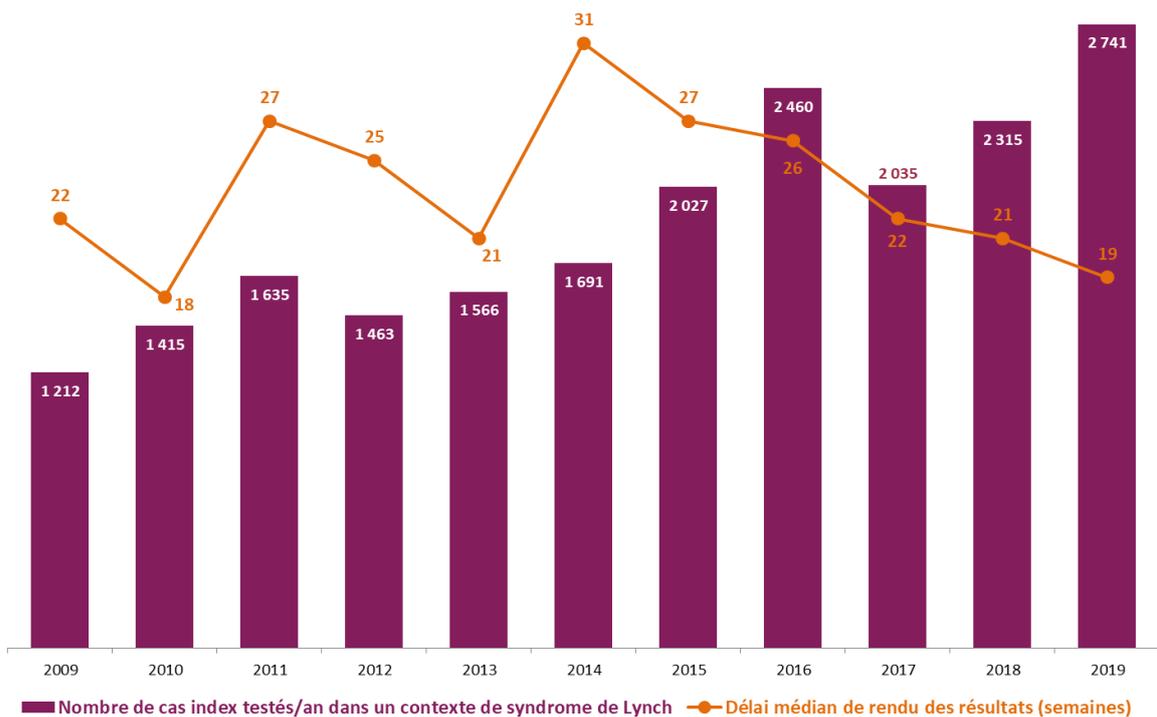
[FIGURE 18] ► 2009-2019 • Laboratoires • Syndrome de Lynch • Tests génétiques

► Nombre de cas index testés, nombre de cas index porteurs d'une altération génétique et taux de détection d'une anomalie génétique chez un cas index ◀



[FIGURE 19] ► 2009-2019 • Laboratoires d'oncogénétique • Syndrome de Lynch • Délais

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



CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

Observations sur l'année 2019

En 2019, le dispositif d'oncogénétique s'organise autour de :

- ▶ 145 sites de consultations d'oncogénétique ;
- ▶ 25 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.

Consultations :

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 s'était intensifié entre 2017 et 2018 (+ 3 %). En 2019, un rebond de l'activité (+ 9 % par rapport à 2018) est observé avec **87 367 consultations** effectuées sur l'ensemble du territoire (France métropolitaine et départements d'outre-mer). Le nombre de nouveaux patients reçus en consultation en 2019 a progressé de 6 % pour les cas index et de 4 % pour les apparentés par rapport à 2018. Par ailleurs, le nombre de consultations d'accompagnement et/ou de rendus de résultats a fortement augmenté (+ 14 %), ainsi que les consultations d'urgence (+ 26 % ; prescription d'une thérapie ciblée, acte chirurgical conditionné par la présence d'une anomalie *BRCA*, inclusion des patients en échec thérapeutique dans un essai clinique, pronostic vital engagé...).

Au niveau régional, les niveaux d'activité atteints révèlent une structuration qui continue à être 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 par rapport aux autres régions (Hauts-de-France, Centre-Val-de-Loire, Départements d'Outre-Mer).

Tests génétiques :

Cette forte progression du nombre total de consultations s'accompagne d'une augmentation importante du **nombre de cas index testés** par les laboratoires qui atteint **34 493**, soit une progression entre + 14 et + 15 % par rapport à 2018, alors qu'elle n'était que de + 2 à 3 % entre 2017 et 2018 (+ 4 % entre 2016 et 2017, + 15 % entre 2015 et 2016 et + 19 % entre 2014 et 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. Aujourd'hui, tous les laboratoires d'oncogénétique utilisent le NGS en routine tout au long de l'année.

Parallèlement, le **nombre d'apparentés testés** par les 25 laboratoires continue de progresser atteignant **13 866**, soit une progression estimée entre + 9 et + 10 % (+ 7 à 8 % entre 2017 et 2018, + 14 % entre 2017 et 2016). En 2019, **4 056** cas index et **5 393** apparentés ont ainsi été identifiés comme porteurs d'une altération génétique les prédisposant héréditairement à un cancer (tous gènes confondus).

Une des explications apportées à la très forte progression du nombre de tests et de consultations de rendus de résultats en 2019 par des professionnels de santé responsables de consultations, viendrait du retard pris par certains laboratoires dans les analyses en 2018, le temps de la mise en place de panels de gènes (comme par exemple le panel consensus seins-ovaires de 13 gènes publié par le GGC en 2018). Il est possible que ce retard dans les analyses et les rendus de résultats en 2018 pour certains patients aient été rattrapés en 2019.

De façon assez marquante, on observe en 2019 une très faible progression du nombre de cas index identifiés comme porteurs d'un variant délétère dans les gènes connus (+ 1 %, tous syndromes confondus, contre + 3 à + 4 % en 2018), malgré un nombre de tests effectués beaucoup plus important que l'année précédente. Cela repose surtout sur la diminution du nombre de cas index identifiés comme porteurs d'une altération génétique liée au syndrome seins-ovaires (baisse estimée entre - 5 et - 7 % en 2019 par rapport à 2018). C'est la première année où le taux de détection des personnes porteuses d'une altération génétique liée au syndrome seins-ovaires est aussi bas (8 %, contre un plateau à environ 10 % entre 2016 et 2018). Cela pourrait venir d'un élargissement des critères d'indication des tests, pas forcément toujours maîtrisé, notamment pour les tests à visée thérapeutique. Un travail collégial impliquant l'ensemble des acteurs en oncogénétique et des mises à jour des recommandations nationales sur les critères d'indication des tests génétiques dans le cadre d'une suspicion d'une prédisposition héréditaire au cancer, semblent nécessaires pour encadrer la prescription de ces tests et éviter les dérives.

Délais :

En 2019, les délais d'obtention d'un premier rendez-vous en consultation ont été respectivement de 12 et 8 semaines pour un cas index et pour un apparenté (médiane), contre 11 et 6 semaines respectivement en 2018. On observe donc une légère hausse au niveau de l'attente pour un rendez-vous de première consultation pour les cas « classiques non urgents ». En ce qui concerne les cas index, ce délai d'attente est assez hétérogène pour les consultations principales avec plus de la moitié présentant un délai d'attente supérieur à la médiane de 2018 et 20 % des sites principaux (15 sur 76 ayant répondu à la question) présentant un délai d'obtention d'un premier rendez-vous à 6 mois, voire plus. C'est à ce niveau que l'on peut pressentir les limites du système (point développé ci-après dans la discussion).

Parallèlement, les laboratoires réussissent à réduire encore le temps des analyses dans un contexte de suspicion de syndrome seins-ovaires ou de syndrome de Lynch, avec des médianes équivalentes de 16 et 19 semaines respectivement. 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 qui a réussi à être maintenu à celui de 2018 malgré la forte progression des consultations d'urgence. 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).

Focus sur le déficit d'accès aux consultations d'oncogénétique pour le syndrome de Lynch :

Les consultations dédiées au syndrome seins-ovaires et aux pathologies digestives (syndrome de Lynch et polyposes adénomateuses familiales principalement) représentent 88 % du nombre total des consultations en 2019. 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 **43 370** personnes porteuses d'une altération génétique en lien avec le syndrome seins-ovaires et seulement **13 166** personnes porteuses d'une anomalie génétique liée au syndrome de Lynch, alors que les incidences de ces deux prédispositions sont pourtant proches.

Concernant le **syndrome de Lynch**, outre une histoire personnelle et familiale évocatrice, la recherche d'une déficience du système MMR au sein des tumeurs du spectre du syndrome de Lynch concourt à optimiser l'orientation des patients concernés vers une consultation d'oncogénétique. Ce test tumoral est réalisé par les plateformes de génétique moléculaire des cancers. Le décalage entre le nombre de patients candidats à une consultation d'oncogénétique

identifiés par les plateformes (1 016 en 2016, 1 733 en 2017, 2 646 patients en 2018, *chiffre en attente pour 2019, estimé supérieur ou égal aux années précédentes*) et ceux parvenant au dispositif d'oncogénétique suite à ce screening tumoral (607 en 2016, 797 en 2017, 809 en 2018 et 870 adressés en consultation en 2019), ainsi que le nombre total de consultations dédiées à ce syndrome en 2019 (8 495), montre que l'orientation de ces patients vers une consultation d'oncogénétique reste encore insuffisante. Malgré différentes actions menées ces dernières années pour informer les professionnels de santé sur la maladie et les patients sur le dispositif existant, ainsi que pour harmoniser les pratiques, ce déficit d'accès aux consultations et aux tests persiste. Une des raisons principales, évoquée par des professionnels de santé concernés par cette thématique, est que les spécialistes d'organe qui prennent en charge les patients avec des pathologies digestives ne sont pas encore assez informés des modalités pour orienter leurs patients vers des consultations de génétique.

Des efforts sont donc à poursuivre pour améliorer l'accès des patients susceptibles d'être atteints du syndrome de Lynch au dispositif d'oncogénétique :

- ▶ accroître la connaissance de ce syndrome et des modalités de prescription des tests tumoraux recherchant une déficience du système MMR au sein des tumeurs du spectre du syndrome de Lynch pour l'ensemble des cliniciens concernés, en particulier pour ceux exerçant dans le privé ;
- ▶ 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 ;
- ▶ renforcer les interactions entre les professionnels d'une région (cliniciens, oncogénéticiens, biologistes moléculaires et pathologistes) ;
- ▶ mieux informer les patients concernés.

Bilan du Plan Cancer 3 et perspectives

Le développement du diagnostic des prédispositions génétiques aux cancers, *via* le renforcement du dispositif national d'oncogénétique (consultations, laboratoires et suivi), a été porté par les trois Plans cancer successifs (2003-2007, 2009-2013 et 2014-2019). Au terme du 3^{ème} Plan Cancer, un premier bilan peut être dressé :

- Progression du nombre de consultations d'oncogénétique et du nombre de tests proposés aux patients ;
- Meilleure structuration en région ;
- Réduction globale du délai d'obtention d'un premier rendez-vous de consultation (avec, cependant, une légère augmentation observée en 2019 par rapport à 2018) ;
- Procédures d'urgence et circuit adapté à la demande théranostique mis en place : Circuit rapide en place dans toutes les consultations pour les situations urgentes (chirurgie préventive, traitements spécifiques, thérapies ciblées, patients dont le pronostic vital est engagé, analyse d'exome à visée thérapeutique...).

Cependant, la demande ne peut que continuer à croître, conséquence :

- De la **mise en place du Plan France Médecine Génomique** qui doit conduire à un nouveau circuit de consultations et l'articulation étroite avec le dispositif (gestion des données constitutionnelles et des découvertes fortuites de variants délétères) ;
- Du **développement de la médecine de précision** comme par exemple les nouvelles indications pour les inhibiteurs de PARP, qui nécessite la mise en place d'une passerelle entre

le somatique et le constitutionnel (exigence renforcée par les dernières lois de bioéthique pour une information préalable au test indispensable au patient).

Avec l'arrivée de nouvelles thérapies ciblées, la progression du nombre de consultations dédiées non seulement au syndrome seins-ovaires, mais aussi s'adressant à d'autres patients porteurs d'une altération génétique constitutionnelle, devrait en effet se poursuivre dans les années à venir. 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. Par ailleurs, 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 métastatiques⁵ ou certains cancers de l'ovaire, ont conduit à l'obtention de nouvelles autorisations en 2019. Afin d'encadrer le parcours de ces patientes en génétique oncologique, l'Institut national du cancer a mis à jour et publié un document « outil pour la pratique » qui préconise, notamment, une consultation d'oncogénétique, dès le diagnostic initial, pour toute nouvelle patiente atteinte d'un cancer de l'ovaire. 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 auparavant⁶. Dans un tel contexte, une évolution du nombre de consultations dédiées aux cancers de l'ovaire isolés est à noter depuis cinq ans, avec 4 218 consultations réalisées en 2019 contre 3 596 en 2018, 3 474 en 2017, 3 374 en 2016 et 2 445 en 2015.

Remarque : à l'heure où le rapport est rédigé, des essais cliniques récents concernant les inhibiteurs de PARP et s'intéressant à d'autres localisations tumorales, dont le pancréas et la prostate, laissent présager de nouvelles autorisations de mise sur le marché, pour ces deux localisations, en 2020. Pour le cancer du pancréas, l'olaparib est déjà disponible depuis le 29 juin 2020 dans l'indication « traitement d'entretien des patients adultes atteints d'un adénocarcinome du pancréas métastatique avec mutation germinale des gènes *BCRA1/2* et dont la maladie n'a pas présenté de progression après au moins 16 semaines d'une chimiothérapie de première ligne à base de platine », via une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) de cohorte d'extension accordée par l'Agence nationale de la sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Pour le cancer de la prostate, l'olaparib a une extension d'indication d'AMM en cours d'évaluation. En septembre 2020, le comité des médicaments à usage humain (CMUH) a rendu un avis favorable à l'extension d'indication « traitement en monothérapie du cancer de la prostate métastatique, résistant à la castration et présentant des anomalies génétiques *BRCA1/2* (germinales et/ou somatiques) ayant progressé après une première hormonothérapie ». Des essais cliniques concernant d'autres inhibiteurs de PARP tels que le rucaparib ou le niraparib sont en cours pour le cancer de la prostate métastatique présentant une anomalie génétique germinale ou somatique dans les gènes *BRCA1* ou *BRCA2* (leur utilisation dans ce cadre a déjà été approuvée par la FDA aux Etats-Unis).

Déjà, plusieurs coordonnateurs signalent la montée en puissance des demandes pour ce type de prise en charge qui se répercute sur l'activité des consultations et des laboratoires. En effet, certains centres présentent des difficultés à faire face à la demande croissante des consultations

⁵ Indication pour le cancer du sein : traitement en 1^e, 2^e ou 3^e ligne des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique HER2-, porteuses d'une altération génétique constitutionnelle *BRCA* délétère ou suspectée délétère, ayant reçu une chimiothérapie dans un contexte néoadjuvant, adjuvant ou dans un contexte de traitement du cancer métastatique

⁶ « Inhibiteurs de PARP : Préconisations pour un parcours en génétique oncologique », collection Outils pour la pratique, INCa, octobre 2019

à visée théranostique et à diminuer les délais de consultation pour un cas index, avec notamment des délais longs d'accessibilité aux consultations pour les cas ne présentant pas de caractère d'urgence.

La saturation du système pressentie les années précédentes peut donc s'expliquer par une augmentation croissante et continue de l'activité avec des moyens relativement constants. D'autres activités chronophages, qui ne sont pas toujours prises en considération, viennent s'ajouter aux consultations (mise en place de procédure de pré-consultations et de routage par entretien téléphonique, inclusion des patients dans des projets de recherche, demande d'avis).

De même, les laboratoires d'oncogénétique ont d'autres activités que les analyses moléculaires elles-mêmes, comme par exemple la mise en place et la réalisation de tests fonctionnels pour l'évaluation des variants de signification inconnue. Par ailleurs, avec la multiplication des panels et l'identification de nouveaux gènes de prédisposition, plusieurs analyses peuvent être demandées pour un même cas index (d'où la discordance parfois entre certains chiffres bruts transmis par les laboratoires). Le rapport d'activité repose sur le nombre de patients testés et non sur le nombre d'analyses effectuées. Cela ne tient pas forcément compte de la réalité en termes de temps consacré et de coût, et peut être source de données approximatives pour le recueil de l'activité.

Pour prendre en compte l'ensemble de ces activités, aussi bien pour les consultations que pour les laboratoires, mais également pour permettre un recueil plus juste des données, des changements dans les prochains questionnaires devront être apportés pour s'adapter à l'évolution des pratiques et des techniques.

En résumé :

Nous avons donc pu observer en 2019 une forte augmentation de l'activité qui souligne une nette amélioration dans la structuration et l'organisation du dispositif et un effort toujours aussi soutenu des équipes pour prendre soin des malades et de leurs familles. Plusieurs coordonnateurs alertent cependant sur les limites du système et sur le manque de moyens en particulier humain (temps médical, conseillers en génétique) pour répondre à la demande croissante, avec le risque d'augmenter à nouveau les délais. Il faut éviter que, sans autre option, une priorisation de l'offre de soins soit donnée aux cas les plus urgents (traitements) au détriment des cas moins urgents, entraînant une inégalité d'accès à ces consultations et pouvant avoir un impact fort sur le dépistage et la prévention des formes graves de cancer.

Considérant ces problématiques, et pour pouvoir proposer de nouveaux axes d'amélioration dans l'organisation du dispositif, ainsi que de nouveaux modèles de financements, un état des lieux et une évaluation profonde du système devront être effectués. Cette réflexion a été engagée dans le cadre de la définition de la stratégie décennale de lutte contre les cancers. 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 se poursuivre pour soutenir et 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.

ONCOGÉNÉTIQUE EN 2019
/consultations & laboratoires



52, avenue André Morizet
92100 Boulogne-Billancourt
France

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

Édité par l'Institut national du cancer
Tous droits réservés - Siren 185 512 777
Conception : INCa
ISBN : 978-2-37219-784-7
ISBN net : 978-2-37219-785-4

DEPÔT LÉGAL JUIN 2021

Pour plus d'informations
e-cancer.fr

Institut national du cancer
52, avenue André Morizet
92100 Boulogne-Billancourt
France

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