



DÉCEMBRE 2017

APPUI À LA DÉCISION

ONCOGÉNÉTIQUE EN 2016

/consultations, laboratoires et suivi

e-cancer.fr



L'Institut national du cancer (INCa) est l'agence d'expertise sanitaire et scientifique en cancérologie chargée de coordonner la lutte contre les cancers en France.

Ce rapport s'inscrit dans les objectifs et actions du Plan cancer 2014-2019 visant à «Conforter l'avance de la France dans la médecine personnalisée» (objectif 6), action 6.1. «Faire évoluer le dispositif d'oncogénétique et améliorer son accès».

Ce document doit être cité comme suit : © Oncogénétique en 2016 /consultations, laboratoires et suivi, INCa, décembre 2017

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
ONCOGÉNÉTIQUE EN QUELQUES CHIFFRES... ..	6
CONSULTATIONS	7
1. ACTIVITÉ NATIONALE	8
2. ACTIVITÉ RÉGIONALE	9
3. ACTIVITÉ AU SEIN DES ÉTABLISSEMENTS	10
4. ACTIVITÉ SELON LE TYPE DE CONSULTATION	11
5. DÉLAIS D'OBTENTION D'UN RENDEZ-VOUS	12
LABORATOIRES	13
1. ACTIVITÉ NATIONALE	14
2. ACTIVITÉ AU SEIN DES LABORATOIRES	15
3. CAS INDEX ET APPARENTÉS PORTEURS D'UNE ALTÉRATION GÉNÉTIQUE	16
4. IMPLÉMENTATION DU NGS AU SEIN DES LABORATOIRES	18
FOCUS SUR LE SYNDROME SEINS-OVAIRES	19
FOCUS SUR LE SYNDROME DE LYNCH	25
SUIVI	33
1. PRÉSENTATION DES PROGRAMMES	34
2. DÉROULEMENT DU SUIVI	36
2.1. SCHÉMA GÉNÉRAL	36
2.2. RÉUNIONS DE CONCERTATION PLURIDISCIPLINAIRE	40
2.3. RESSOURCES INFORMATIQUES	42
3. ACTIVITÉ AVANT 2015, EN 2015, EN 2016	44
3.1. SYNDROME SEINS-OVAIRES	44
3.2. SYNDROME DE LYNCH	46
3.3. POLYPOSES ADÉNOMATEUSES FAMILIALES	48
RESSOURCES HUMAINES EN ONCOGÉNÉTIQUE	51
1. CONSULTATIONS	51
2. SUIVI	52
CONCLUSION ET PERSPECTIVES	53

Cette synthèse a été rédigée par :

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

GLOSSAIRE

CONSULTATIONS & LABORATOIRES D'ONCOGÉNÉTIQUE

APP	Apparenté : personne non malade de la famille d'un cas index chez lequel une altération génétique constitutionnelle, prédisposant héréditairement à un cancer, a été identifiée
APP+	Apparenté porteur d'une altération génétique constitutionnelle 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
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 trinuécléotidiques 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	Equivalent temps plein
IDE	Infirmier diplômé d'Etat
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 être recherchées chez des personnes (cas index) dont les antécédents médicaux, personnels et/ou familiaux, sont évocateurs d'une forme héréditaire de cancer.

En France, le diagnostic de ces prédispositions est mis en œuvre dans le cadre du dispositif national d'oncogénétique. Celui-ci s'organise autour de 147 sites de consultation, se répartissant dans 104 villes, sur l'ensemble du territoire (France métropolitaine et départements d'outre-mer) ► PAGE 7. Il se compose, par ailleurs, de 25 laboratoires en charge de la réalisation des tests génétiques prescrits par les consultations ► PAGE 13. Cette structuration, adossant des laboratoires aux consultations d'oncogénétique, a pour objectif d'identifier les personnes prédisposées héréditairement au cancer, qu'il s'agisse de personnes malades (cas index) ou de membres non malades de leur famille (apparentés).

Ces personnes sont alors orientées vers l'un des 17 programmes régionaux ou interrégionaux de suivi soutenus depuis fin 2012 par la DGOS et l'INCa ► PAGE 33. À travers quatre missions principales, ces derniers doivent leur proposer un suivi spécifique, basé sur la surveillance et/ou la chirurgie préventive, adapté aux différents risques tumoraux associés à l'altération génétique identifiée :

- mettre en place un suivi individualisé des personnes prédisposées héréditairement au cancer ;
- coordonner ce suivi à l'échelle du programme ;
- assurer et faciliter l'accès aux compétences multidisciplinaires, soit au sein 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.

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, des laboratoires et des programmes de suivi multidisciplinaire des personnes prédisposées héréditairement au cancer, permettant de dégager les points forts, les axes d'amélioration et les perspectives d'évolutions du dispositif national d'oncogénétique. L'objectif des actions portées par l'INCa, en association avec la DGOS, est d'identifier toutes les personnes présentant un risque héréditaire de cancer en France et de leur garantir ensuite un suivi personnalisé et multidisciplinaire. Ce document s'adresse donc à l'ensemble des professionnels de santé intervenant ou pouvant intervenir dans leur identification et leur suivi ainsi qu'aux décideurs.

ONCOGÉNÉTIQUE EN QUELQUES CHIFFRES...

2014 2015 2016

CONSULTATIONS D'ONCOGÉNÉTIQUE

Nombre de villes avec au moins une consultation d'oncogénétique	90	94	104
Nombre de sites de consultations d'oncogénétique	130	139	147
Nombre total de consultations d'oncogénétique réalisées	56 897	63 618	71 821
Moyenne régionale du nombre de consultations pour 100 000 habitants	79	87	99
Nombre de nouvelles familles (cas index)	23 635	26 148	28 414
Délai médian d'obtention d'un 1 ^e rendez-vous pour un cas index	13 sem	12 sem	14 sem
Délai médian d'obtention d'un 1 ^e rendez-vous pour un apparenté	8 sem	7 sem	7 sem

LABORATOIRES D'ONCOGÉNÉTIQUE

Nombre total de cas index testés	20 845	24 706	28 304
Nombre total d'apparentés testés	9 005	9 252	10 302

SYNDROME SEINS-OVAIRES (comprenant les cancers de l'ovaire isolés)

Nombre total de consultations dédiées au syndrome seins-ovaires	39 133	45 430	51 971
Parmi elles, nombre de consultations dédiées aux cancers de l'ovaire isolés	1 642	2 445	3 374
Moyenne régionale du nombre de consultations pour 100 000 habitants	55	63	72
Cas index ayant bénéficié d'un test génétique en lien avec le syndrome seins-ovaires	11 688	14 700	17 821
Cas index identifiés comme porteurs d'une mutation en lien avec le syndrome seins-ovaires	1 207	1 610	1 762
Délai médian de réalisation du test génétique complet chez un cas index	33 sem	34 sem	24 sem
Apparentés chez lesquels une mutation en lien avec le syndrome seins-ovaires est recherchée	5 071	5 302	6 417
Apparentés identifiés comme porteurs d'une mutation en lien avec le syndrome seins-ovaires	2 087	2 284	2 504
Délai médian de réalisation du test génétique ciblé chez un apparenté	4 sem	4 sem	6 sem
Personnes ayant reçu un PPS quelle que soit l'année d'identification de la prédisposition	3 101	4 458	4 732
↳ Parmi elles, nombre ayant bénéficié d'au moins une séquence de suivi	1 817	3 350	3 091

SYNDROME DE LYNCH

Nombre total de consultations dédiées au syndrome de Lynch	6 357	6 767	7 350
Moyenne régionale du nombre de consultations pour 100 000 habitants	9	10	11
Cas index ayant bénéficié d'un test génétique en lien avec le syndrome de Lynch	1 691	2 027	2 460
Cas index identifiés comme porteurs d'une mutation en lien avec le syndrome de Lynch	309	377	468
Délai médian de réalisation du test génétique complet chez un cas index	31 sem	27 sem	26 sem
Apparentés chez lesquels une mutation en lien avec le syndrome de Lynch est recherchée	1 266	1 440	1 734
Apparentés identifiés comme porteurs d'une mutation en lien avec le syndrome de Lynch	562	626	680
Délai médian de réalisation du test génétique ciblé chez un apparenté	6 sem	5 sem	5 sem
Personnes ayant reçu un PPS quelle que soit l'année d'identification de la prédisposition	893	995	1 175
↳ Parmi elles, nombre ayant bénéficié d'au moins une séquence de suivi	612	840	949

CONSULTATIONS

104 147

VILLES

SITES DE
CONSULTATIONS

En 2016, la France compte :

- ▶ 85 consultations principales et 62 consultations avancées,
- ▶ réparties dans 104 villes, en France métropolitaine et au sein des départements d'outre-mer.

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

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



1. ACTIVITÉ NATIONALE

71 821

CONSULTATIONS EN 2016

- ▶ 71 821 consultations d'oncogénétique ont été réalisées en 2016.
- ▶ Ce chiffre regroupe toutes les nouvelles consultations (consultations initiales) s'adressant à un cas index ou à un apparenté, les éventuelles consultations d'accompagnement ayant lieu durant le déroulement du test génétique ainsi que les consultations dédiées à l'annonce du résultat.

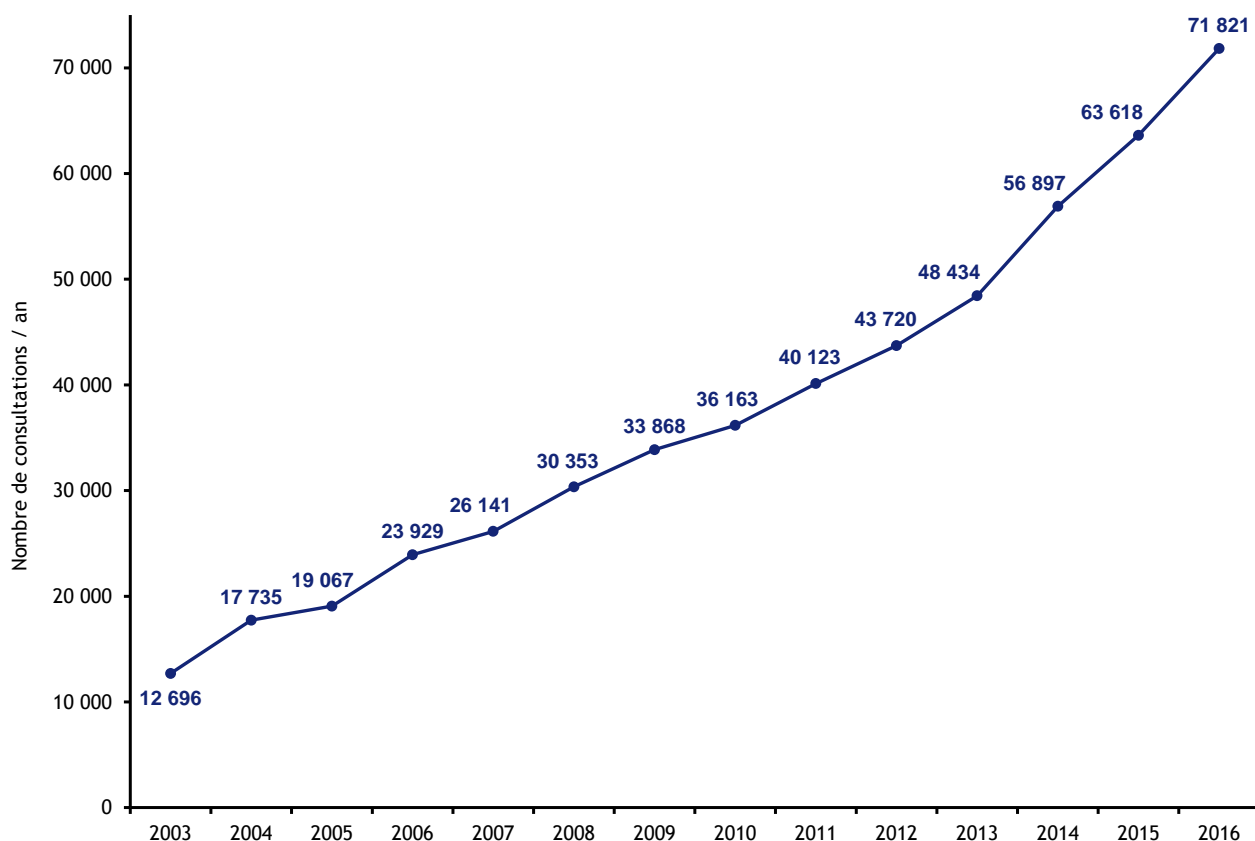
- ▶ Depuis 2003, le nombre global de consultations progresse de façon continue d'une année sur l'autre.
- ▶ Avec l'évolution de 13 % observée entre 2015 et 2016, le nombre annuel de consultations a doublé (2,1) entre 2009 (lancement du Plan cancer II) et 2016 (troisième année du Plan cancer III), progressant de 33 868 à 71 821.

ÉVOLUTION 2015-2016

+ 13 %

[FIGURE 2] ▶ 2003-2016 • Consultations d'oncogénétique • France

▶ Évolution du nombre annuel de consultations d'oncogénétique ◀



2. ACTIVITÉ RÉGIONALE

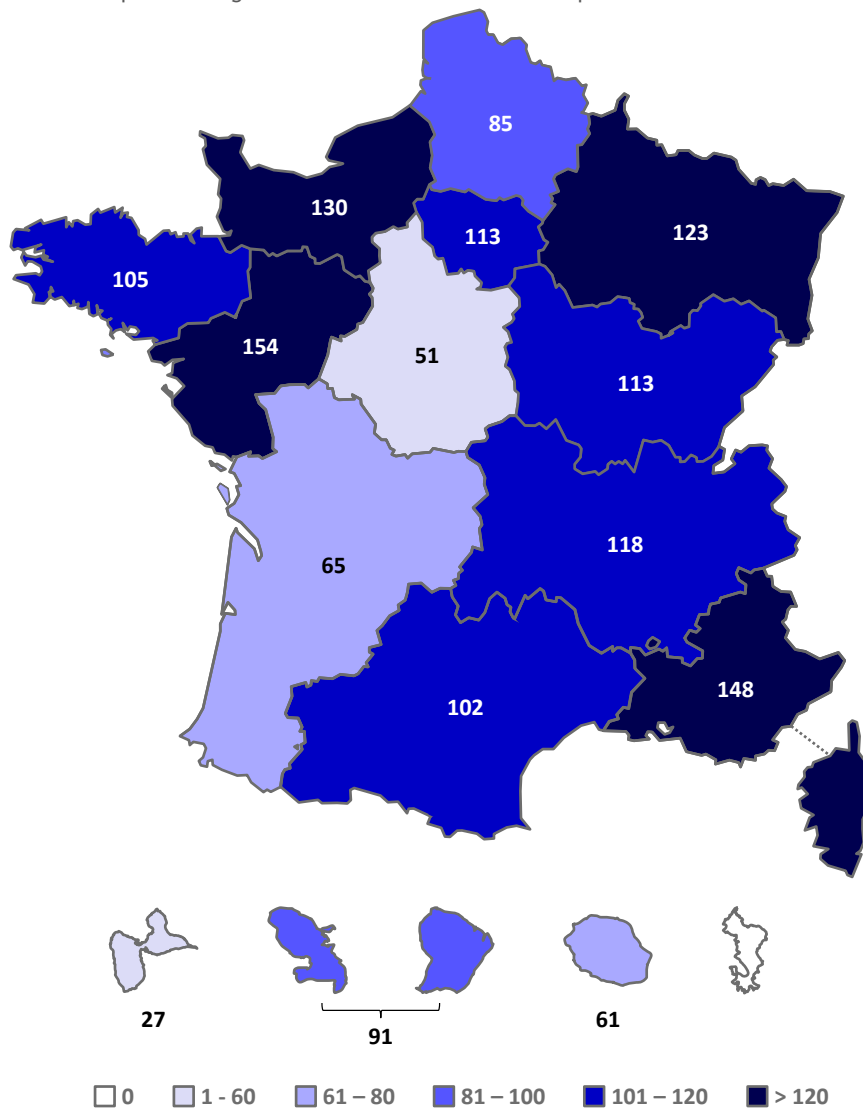
99

CONSULTATIONS POUR
100 000 HABITANTS EN
MOYENNE PAR RÉGION

- En 2016, la moyenne régionale du nombre de consultations pour 100 000 habitants est de **99** (87 en 2015, 79 en 2014), variant de 27 pour la Guadeloupe à 154 pour les Pays de la Loire.
- 9 régions** réalisent plus de 100 consultations pour 100 000 habitants, contre six en 2015 et trois en 2014. Seule une région (Centre Val de Loire) et un DOM (Guadeloupe) restent en deçà de 60 consultations pour 100 000 habitants.

[FIGURE 3] ► 2016 • Consultations d'oncogénétique • Régions

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



↗ **12**

Les niveaux d'activité 2016 et les évolutions observées entre 2015 et 2016 mettent en évidence une structuration régionale régulière et un accroissement de l'accès au dispositif d'oncogénétique avec :

≈ **3**

- un nombre de consultations pour 100 000 habitants ayant progressé dans onze régions et au sein d'un DOM ;

↘ **∅**

- une région (Hauts-de-France) et deux DOM (Guadeloupe, Martinique) présentant des niveaux d'activité stables ;
- aucune région ayant vu son activité diminuer.

3. ACTIVITÉ AU SEIN DES ÉTABLISSEMENTS

[TABLEAU 1] ► 2016 • Consultations d'oncogénétique • Établissements

► Répartition des consultations réalisées entre établissements ◄

Consultations en 2016	Établissements ou associations d'établissements	
> 2 500	✓ Montpellier CHU-CLCC : 4 094	✓ Villejuif CLCC : 2 679
	✓ Institut Curie : 3 740	✓ Nancy CHU-CLCC : 2 547
	✓ Marseille CLCC : 3 181	✓ Grenoble CHU - Chambéry CH : 2 512
	✓ Angers CHU-CLCC : 2 929	
2 000 - 2 500	✓ APHP Île-de-France Est : 2 399	✓ Dijon CHU-CLCC : 2 109
	✓ Lille CHU : 2 300	✓ APHP Île-de-France Centre et Ouest : 2 100
	✓ Toulouse IUCT Oncopole : 2 189	✓ Rouen CHU : 2 085
	✓ Lyon CLCC - Valence CH : 2 185	✓ Lille CLCC : 2 072
	✓ Clermont-Ferrand CLCC : 2 131	
1 500 - 2 000	✓ Nice CLCC : 1 972	✓ Caen CLCC : 1 662
	✓ Lyon CHU : 1 882	✓ Bordeaux CLCC : 1 570
	✓ Rennes CHU-CLCC : 1 776	✓ Nantes CHU-CLCC : 1 542
	✓ APHP Île-de-France Nord : 1 694	
1 000 - 1 500	✓ Reims CHU-CLCC : 1 497	✓ Marseille CHU : 1 171
	✓ Niort CH - Poitiers CHU : 1 451	✓ Brest CHU : 1 164
	✓ Tours CHU : 1 317	✓ Besançon CHU : 1 066
	✓ Nantes Hôpital privé du Confluent : 1 277	✓ Avignon Institut Sainte Catherine : 1 020
500 - 1 000	✓ Strasbourg CHU - Colmar CH : 953	✓ Le Havre CH : 600
	✓ Strasbourg CLCC : 796	✓ Reims Polyclinique de Courlancy : 579
	✓ Amiens CHU : 744	✓ Nîmes CHU : 576
	✓ Saint-Etienne CHU : 670	✓ Vannes CH : 525
	✓ Toulon CH : 606	✓ La Réunion CHU : 515
< 500	✓ Mulhouse CH : 464	✓ Fort de France CHU : 342
	✓ Bordeaux CHU : 437	✓ APHP Île-de-France Sud : 201
	✓ Limoges CHU : 392	✓ Pointe à Pitre CHU : 108

En 2016, les établissements ou associations d'établissements réalisant des consultations d'oncogénétique se répartissent de la manière suivante :

- un tiers (16) effectue plus de 2 000 consultations, assurant un total de 41 252 consultations, soit 57 % de l'activité globale ;
- un autre tiers (15) déclare entre 1 000 et 2 000 consultations et prend ainsi en charge 31 % de l'activité, avec 22 061 consultations réalisées ;
- 8 508 consultations (12 % de l'activité) sont finalement menées par le dernier tiers (16) des établissements enregistrant moins de 1 000 consultations annuelles.

57 %

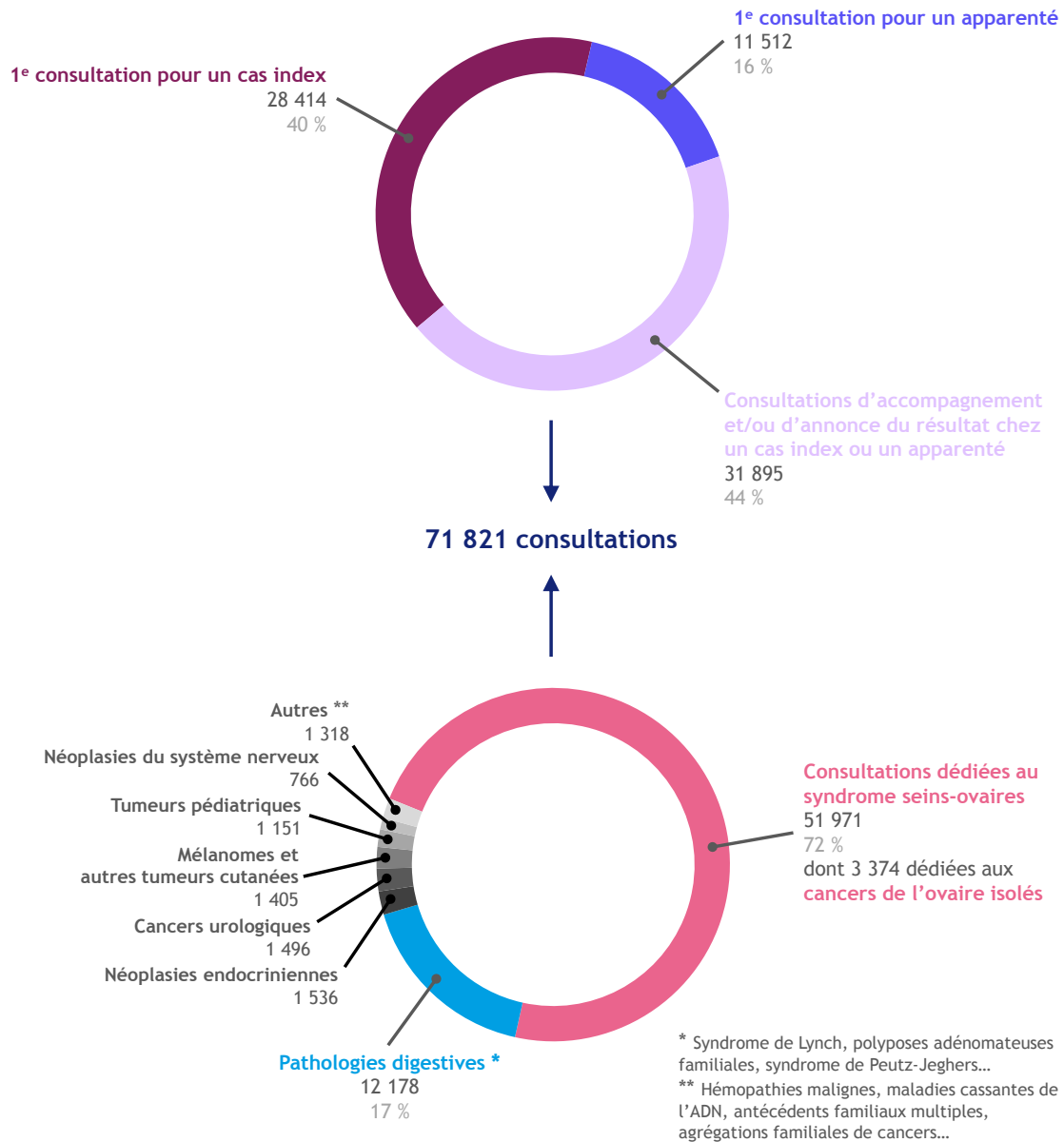
DE L'ACTIVITÉ GLOBALE
RÉALISÉE PAR
16 ÉTABLISSEMENTS

Chaque année depuis 2010, le nombre d'établissements franchissant le palier des 1 000 consultations annuelles s'accroît (31 en 2016, 27 en 2015, 25 en 2014).

4. ACTIVITÉ SELON LE TYPE DE CONSULTATION

[FIGURE 4] ► 2016 • Consultations d'oncogénétique • Types

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



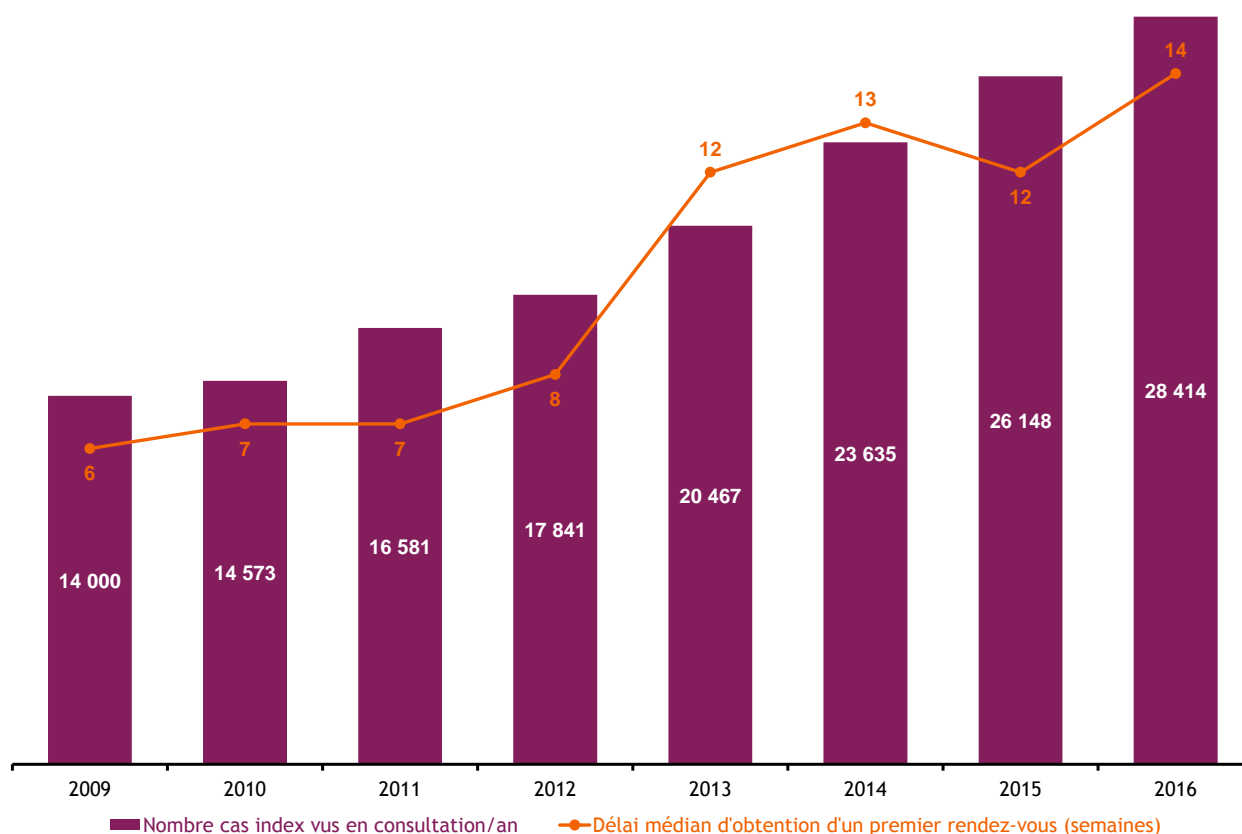
- + 9 %**
DE CAS INDEX VUS EN CONSULTATION EN 2016
- Le nombre de cas index ayant bénéficié d'une première consultation d'oncogénétique a progressé de 9 % de 2015 à 2016.
 - Cette évolution peut s'expliquer par le fait qu'il existe encore des familles prédisposées héréditairement à un cancer non identifiées et par l'élargissement des critères d'accès à une consultation d'oncogénétique.
 - Néanmoins, la proportion de ces consultations par rapport au nombre total de consultations reste stable, aux alentours de 40-42 % d'une année sur l'autre.

► Les consultations dédiées au syndrome seins-ovaires et aux pathologies digestives constituent à elles seules 89 % de l'activité totale.

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

[FIGURE 5] ► 2009-2016 • Consultations d'oncogénétique • Délais

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



- En 2016, le délai médian d'obtention d'un premier rendez-vous en consultation d'oncogénétique pour un cas index est de **14 semaines**.
- Alors que ces délais restaient assez stables sur la période 2009-2012, un allongement de quatre à six semaines est observé depuis. Cependant, jamais autant de cas index n'ont accédé à une consultation d'oncogénétique jusqu'à présent : 28 414 en 2016 (toutes indications confondues), soit 1,6 fois plus qu'en 2012 (17 841).
- Parallèlement, comme en 2015, un apparenté a été reçu en consultation dans les **7 semaines** suivant sa demande initiale (médiane).

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

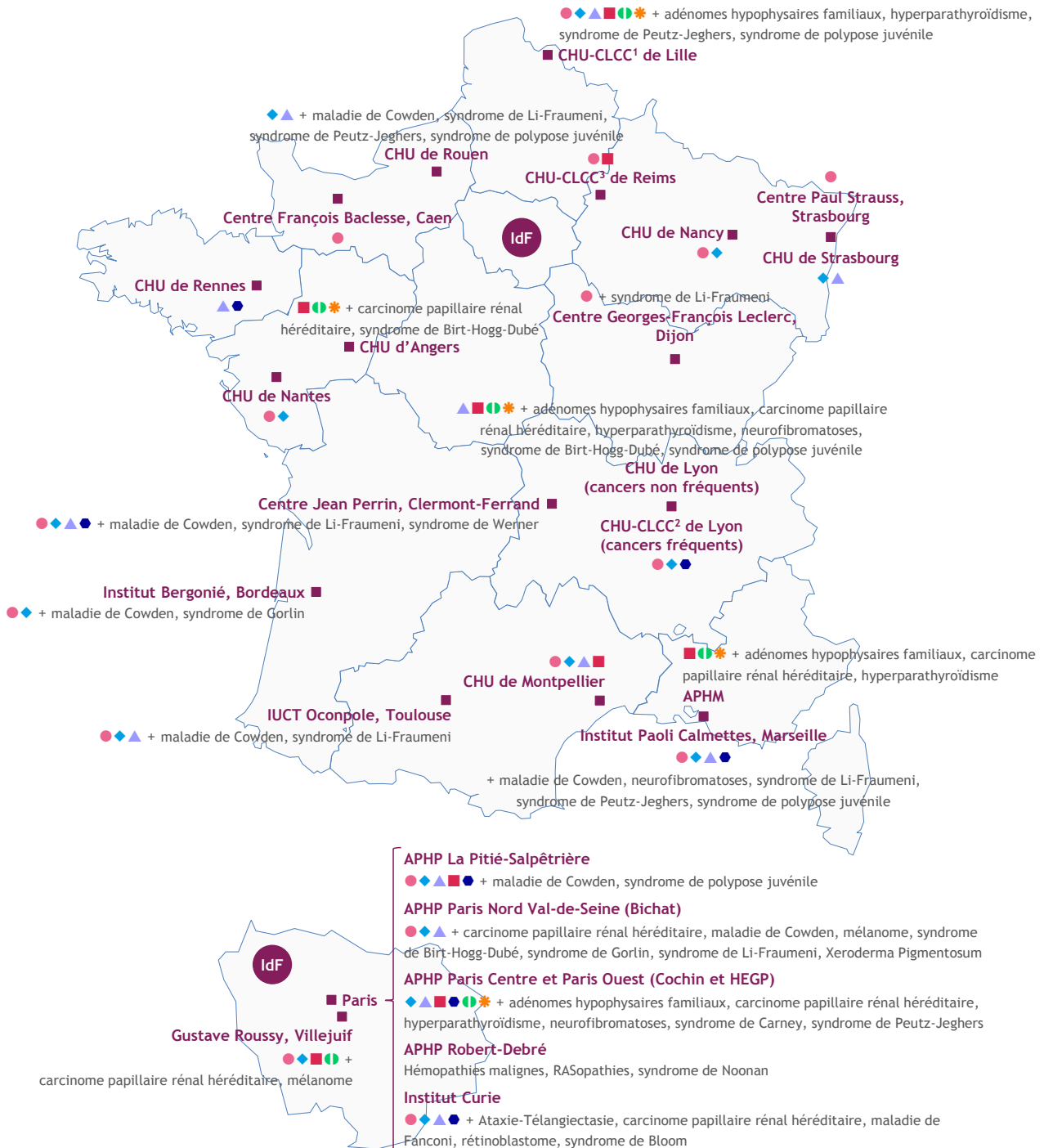
14

SEMAINES
POUR UN CAS INDEX

LABORATOIRES

[FIGURE 6] ► Dispositif national d'oncogénétique • Laboratoires d'oncogénétique

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



- Syndrome seins-ovaires
- Néoplasies endocriniennes
- ◆ Syndrome de Lynch
- Maladie de Von Hippel-Lindau
- ▲ Polyposes adénomateuses familiales
- ✱ Phéochromocytome-paragangliome héréditaire
- Cancer gastrique diffus familial

¹ Centre Oscar Lambret ² Centre Léon Bérard ³ Institut Jean Godinot

1. ACTIVITÉ NATIONALE

28 304

CAS INDEX TESTÉS EN 2016

ÉVOLUTION 2015-2016

+ 15 %

- ▶ 28 304 cas index ont été testés en 2016, soit une progression de 15 % par rapport à 2015.
- ▶ Les très fortes progressions observées entre 2013 et 2014 (+ 21 %, plus fort taux de croissance depuis 2006) puis 2014 et 2015 (+ 19 %) se confirment en 2016.
- ▶ En 2016, l'évolution est essentiellement due à une augmentation du nombre de cas index testés dans un contexte de suspicion de syndrome seins-ovaires (+ 3 121 cas index testés ; + 21 %) et de syndrome de Lynch (+ 433 cas index testés ; + 21 %). L'utilisation du séquençage nouvelle génération (NGS) à visée diagnostique par tous les laboratoires (20) réalisant ces tests génétiques, tout (19) ou partie de l'année 2016 (1), a considérablement accru leurs capacités d'analyse.

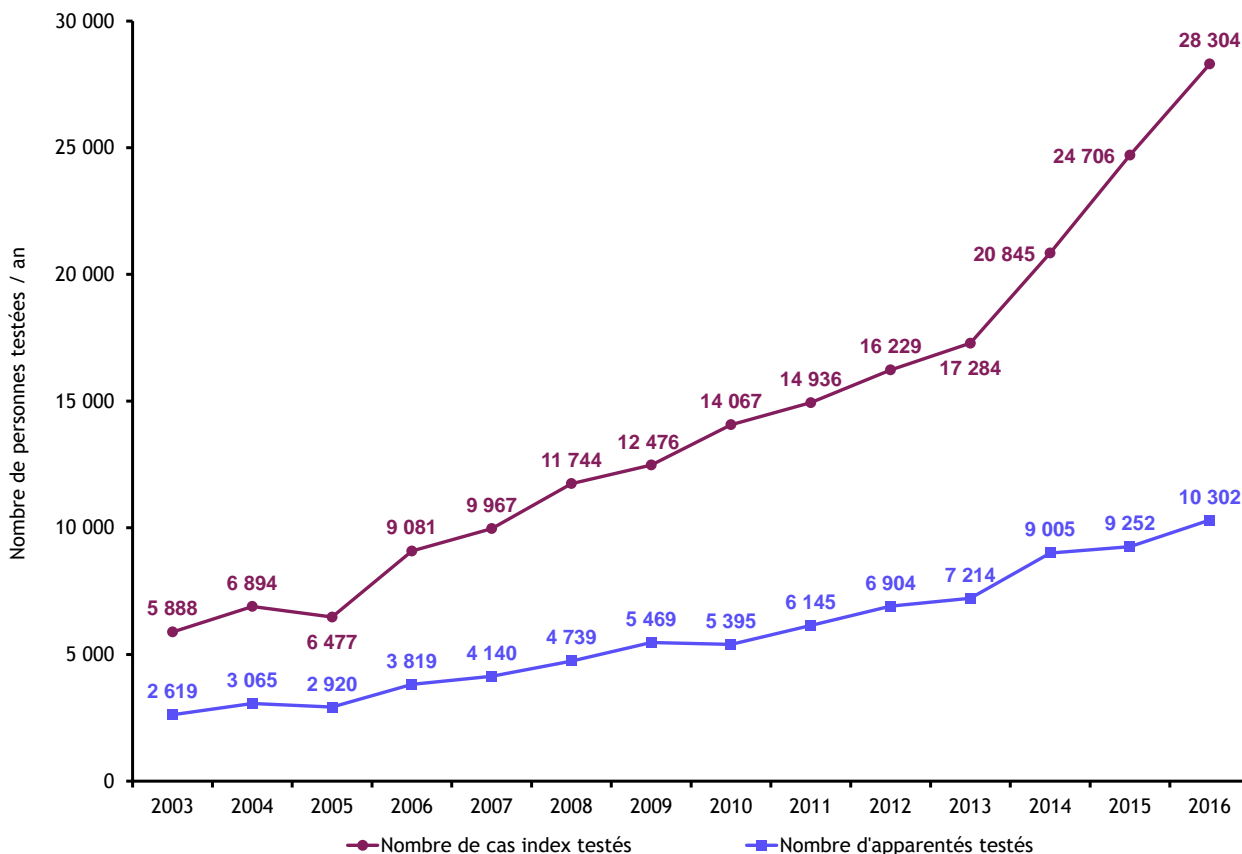
- ▶ Alors que le nombre d'apparentés testés était resté stable de 2014 à 2015 (+ 247 apparentés testés, + 3 %), une progression est de nouveau à noter en 2016 (+ 1 050 apparentés testés ; + 11 %) bien que moins conséquente qu'entre 2013 et 2014 (+ 1 791 apparentés testés ; + 25 %).

10 302

APPARENTÉS TESTÉS EN 2016

[FIGURE 7] ▶ 2003-2016 • Laboratoires d'oncogénétique • France

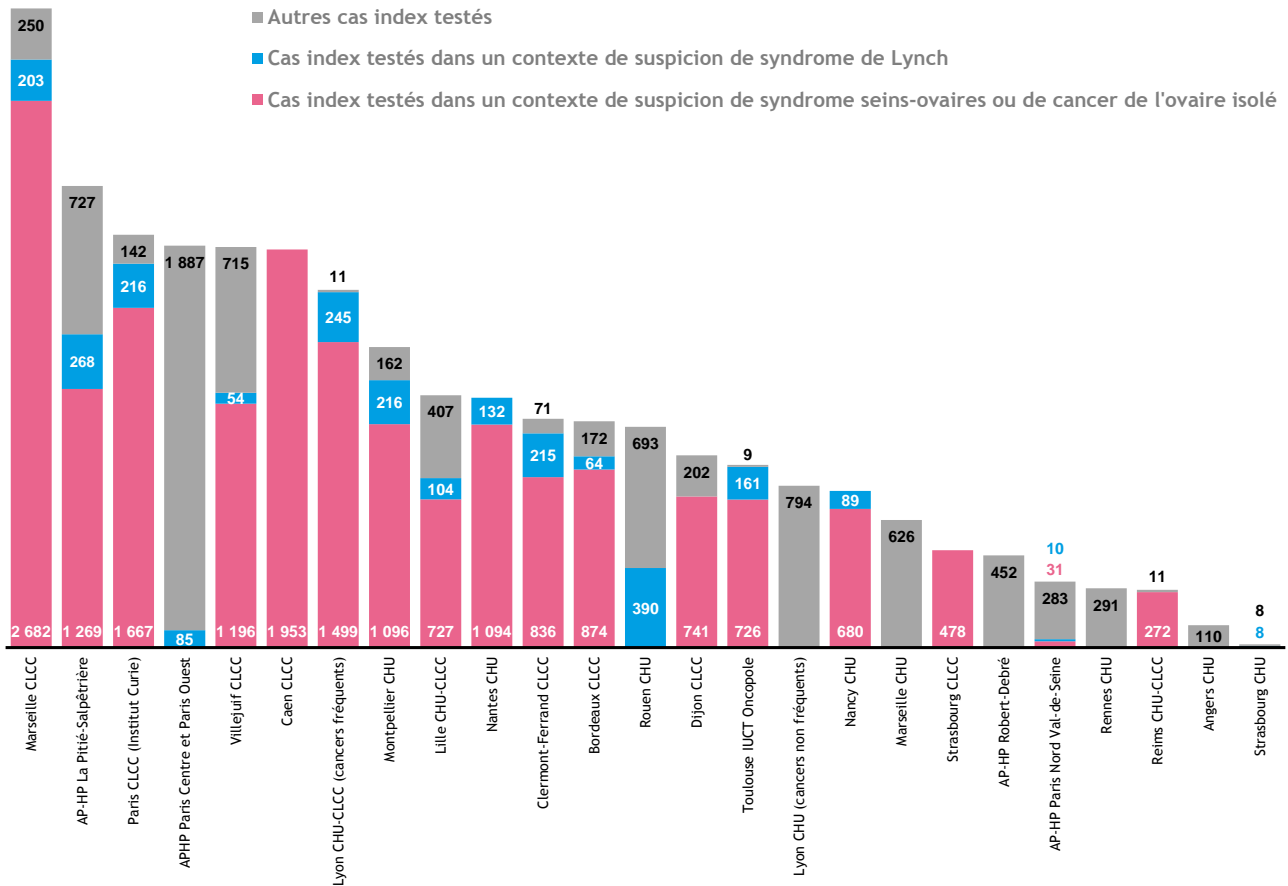
▶ Évolution du nombre annuel de cas index et d'apparentés testés ◀



2. ACTIVITÉ AU SEIN DES LABORATOIRES

[FIGURE 8] ► 2016 • Laboratoires d'oncogénétique • Établissements

► Répartition des cas index testés entre laboratoires ◄



- En 2016, le nombre de cas index testés est très variable d'un laboratoire d'oncogénétique à un autre, passant de 16 au CHU de Strasbourg à 3 135 au CLCC de Marseille. Ces variations s'expliquent en partie par les niveaux d'activité des consultations avec lesquelles les laboratoires collaborent et par les prédispositions étudiées.

59 %

DES CAS INDEX TESTÉS
PAR 8 LABORATOIRES

Les laboratoires d'oncogénétique sont distribués de la manière suivante :

- un tiers (8) teste plus de 1 500 cas index (7) ou quasiment 1 500 cas index (CHU de Montpellier : 1 474), assurant un total de 16 543 tests génétiques, soit 59 % de l'activité globale ;
- un autre tiers (9) déclare entre 750 et 1 500 tests, prenant ainsi en charge 32 % de l'activité avec 9 181 patients testés ;
- 2 580 cas index (9 % de l'activité) sont finalement testés par le dernier tiers des laboratoires (8) enregistrant moins de 750 tests génétiques sur l'année.

Les 28 304 patients examinés se répartissent ainsi :

- 63 % (17 821) sont testés dans un contexte de suspicion de syndrome seins-ovaires ;
- une altération génétique en lien avec le syndrome de Lynch est recherchée dans 9 % des cas (2 460 patients) ;
- des tests génétiques recherchant d'autres prédispositions ont enfin été menés chez 8 023 patients (28 %).

SYNDROME SEINS-OVAIRES :

63 %

DES CAS INDEX TESTÉS

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

[TABLEAU 2] ► 2016 • 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 2016
CI + Cas index identifiés en 2016 comme porteurs d'une altération génétique du (des) gène(s) mentionné(s)
APP + Apparentés identifiés en 2016 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)	<i>BRCA1</i>	893	1 280
	<i>BRCA2</i>	777	1 165
	<i>PALB2</i>	64	51
	<i>RAD51</i>	16	8
	AUTRES	12	0
◆ SYNDROME DE LYNCH	<i>MLH1</i>	128	203
	<i>MSH2</i>	163	236
	<i>MSH6</i>	116	134
	<i>PMS2</i>	54	93
	<i>EPCAM</i>	6	10
	AUTRES *	1	4
▲ POLYPOSES ADÉNOMATEUSES FAMILIALES	<i>APC</i>	128	148
	<i>MUTYH</i>	<i>BI</i> 64	20
		<i>MONO</i> 72	86
	<i>POLE</i>	4	4
	<i>POLD1</i>	1	0
	<i>NTHL1</i>	<i>BI</i> 1	0
	<i>MONO</i> 0	0	
● CANCER GASTRIQUE DIFFUS FAMILIAL	<i>CDH1</i>	11	36
■ NÉOPLASIES ENDOCRINIENNES	<i>MEN1</i>	45	61
	<i>RET</i>	40	64
	<i>CDKN1B</i>	3	0
● MALADIE DE VON HIPPEL-LINDAU	<i>VHL</i>	28	17
* PHÉOCHROMOCYTOME PARAGANGLIOME HÉRÉDITAIRE	<i>SDH</i>	66	98
	<i>MAX</i>	5	5
	<i>TMEM127</i>	2	6
	<i>EPAS1</i>	2	0
ADÉNOMES HYPOPHYSAIRES FAMILIAUX	<i>AIP</i>	10	4
ATAXIE-TÉLANGIECTASIE	<i>ATM</i>	<i>BI</i> 23	5
		<i>MONO</i> 2	27
	<i>MRE11A</i>	<i>BI</i> 0	0
		<i>MONO</i> 0	2
CARCINOME PAPILLAIRE RÉNAL HÉRÉDITAIRE	<i>FH</i>	20	12
	<i>MET</i>	3	2
HÉMOPATHIES MALIGNES	**	14	1

PRÉDISPOSITIONS	GÈNES	CI +	APP +
HYPERPARATHYROIDISME	<i>CDC73</i>	19	16
	<i>CASR</i>	16	0
MALADIE DE COWDEN	<i>PTEN</i>	24	21
	<i>PIK3CA</i>	6	0
MALADIE DE FANCONI	<i>FANC</i> <i>BI</i>	17	10
	<i>MONO</i>	5	17
	<i>RAD51</i> <i>BI</i>	0	0
	<i>MONO</i>	0	1
MÉLANOME MALIN FAMILIAL	<i>CDKN2A</i>	28	26
	<i>BAP1</i>	31	11
	<i>MITF</i>	20	0
	<i>POT1</i>	3	0
	<i>CDK4</i>	1	0
NEUROFIBROMATOSES	<i>NF1</i>	430	137
	<i>NF2</i>	36	3
	<i>LZTR1</i>	30	3
	<i>SMARCB1</i>	10	3
	<i>SPRED1</i>	18	8
	<i>SMARCE1</i>	4	0
RASOPATHIES ET SYNDROME DE NOONAN	***	159	NR
RÉTINOBLASTOME	<i>RB1</i>	29	6
SYNDROME DE BIRT-HOGG-DUBÉ	<i>FLCN</i>	112	55
SYNDROME DE BLOOM	<i>BLM</i> <i>BI</i>	0	2
	<i>MONO</i>	0	3
SYNDROME DE CARNEY	<i>ARMC5</i>	10	5
	<i>PRKAR1A</i>	1	2
SYNDROME DE GORLIN	<i>PTCH1</i>	101	17
	<i>PTCH2</i>	1	0
	<i>SUFU</i>	1	0
SYNDROME DE LI-FRAUMENI	<i>TP53</i>	31	39
	<i>CHEK2</i>	1	0
SYNDROME DE PEUTZ-JEGHERS	<i>STK11</i>	12	9
SYNDROME DE POLYPOSE JUVÉNILE	<i>BMPR1A</i>	7	9
	<i>SMAD4</i>	11	9
SYNDROME DE WERNER	<i>WRN</i> <i>BI</i>	1	0
	<i>MONO</i>	0	2
XERODERMA PIGMENTOSUM	<i>XP</i> <i>BI</i>	11	15
	<i>MONO</i>	3	14

3 963

4 225

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*

** *CEBPA, ETV6, GATA2, KIT, MPL, SBDS, SH2B3, SRP72, WAS...*

*** *BRAF, CBL, HRAS, KRAS, MAP2K1, MAP2K2, NRAS, PTPN11, RAF1, RIT1, SHOC2, SOS1, SOS2...*

4. IMPLÉMENTATION DU NGS AU SEIN DES LABORATOIRES

- ▶ **23 laboratoires** ont utilisé le NGS à visée diagnostique tout au long de l'année 2016 pour au moins l'une des prédispositions à laquelle ils s'intéressent :
 - ✓ CHU d'Angers, Lyon (cancers non fréquents), Montpellier, Nancy, Nantes, Rennes et Rouen ;
 - ✓ CLCC de Bordeaux, Caen, Clermont-Ferrand, Dijon, Marseille, Paris (Institut Curie), Strasbourg et Villejuif ;
 - ✓ CHU-CLCC de Lille, Lyon (cancers fréquents), Reims ;
 - ✓ APHP La Pitié-Salpêtrière ; Paris Centre et Paris Ouest (Cochin et HEGP), Paris Nord Val-de-Seine (Bichat) et Robert-Debré ;
 - ✓ IUCT Oncopole de Toulouse.
- ▶ Après une phase de mise au point, le laboratoire du CHU de Strasbourg l'a utilisé en routine une partie de l'année 2016.
- ▶ La technologie était en cours d'implémentation en 2016 au sein du laboratoire de l'AP-HM.

UTILISATION DU NGS
TOUT AU LONG
DE L'ANNÉE 2016
PAR
23
LABORATOIRES

23 453

CAS INDEX TESTÉS PAR NGS EN 2016

- ▶ En 2016, sur les 28 304 cas index testés, 83 % (**23 453**) ont eu accès à la technologie NGS (73 % en 2015).

- ▶ Outre le fait de pouvoir étudier plusieurs gènes en une seule manipulation, la technologie NGS contribue à accroître les capacités d'analyse des laboratoires, permettant d'absorber progressivement les files actives et par conséquent de réduire les délais de rendu des résultats (diminution voire suppression du temps d'attente avant analyse équivalant en moyenne à 60 % du délai global de réponse d'un laboratoire).
- ▶ Dans un contexte de syndrome seins-ovaires, les sept laboratoires utilisant le NGS en routine clinique depuis début 2014 (trois années pleines) ont accentué leurs capacités d'analyse ou absorbé leurs files actives avec, globalement, aux alentours de 1 000 cas index supplémentaires testés d'une année sur l'autre (+ 1 089 de 2014 à 2015 ; + 1 120 de 2015 à 2016) et une réduction du délai moyen de réponse, de 32 semaines en 2014 à 24 semaines en 2016.

[TABLEAU 3] ▶ 2014-2016 • Laboratoires d'oncogénétique • Tests génétiques et délais

- ▶ Nombre de cas index testés dans un contexte de syndrome seins-ovaires et délais de réponse de la part des laboratoires ayant utilisé le NGS en routine clinique tout au long des années 2014, 2015 et 2016 ◀

	Cas index testés dans un contexte de syndrome seins-ovaires			Délais de rendu du résultat (semaines)						
	2014	2015	2016	2014	2015	2016				
Caen CLCC	1 443	↗	1 616	↗	1 953	8	↘	5	=	5
Institut Curie	1 183	≈	1 230	↗	1 667	10	↗	15	↘	13
APHP La Pitié Salpêtrière	929	↗	999	↗	1 269	20	↘	17	↗	28
Nantes CHU	1 154	↗	1 541	↘	1 094	47	↘	40	↗	44
Bordeaux CLCC	442	↗	516	↗	874	32	≈	30	≈	32
Dijon CLCC	346	↘	305	↗	741	45	=	45	↘	24
Nancy CHU	572	↗	951	↘	680	59	↘	52	↘	21
	6 069	↗	7 158	↗	8 278	32	↘	29	↘	24

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 contexte¹.

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.

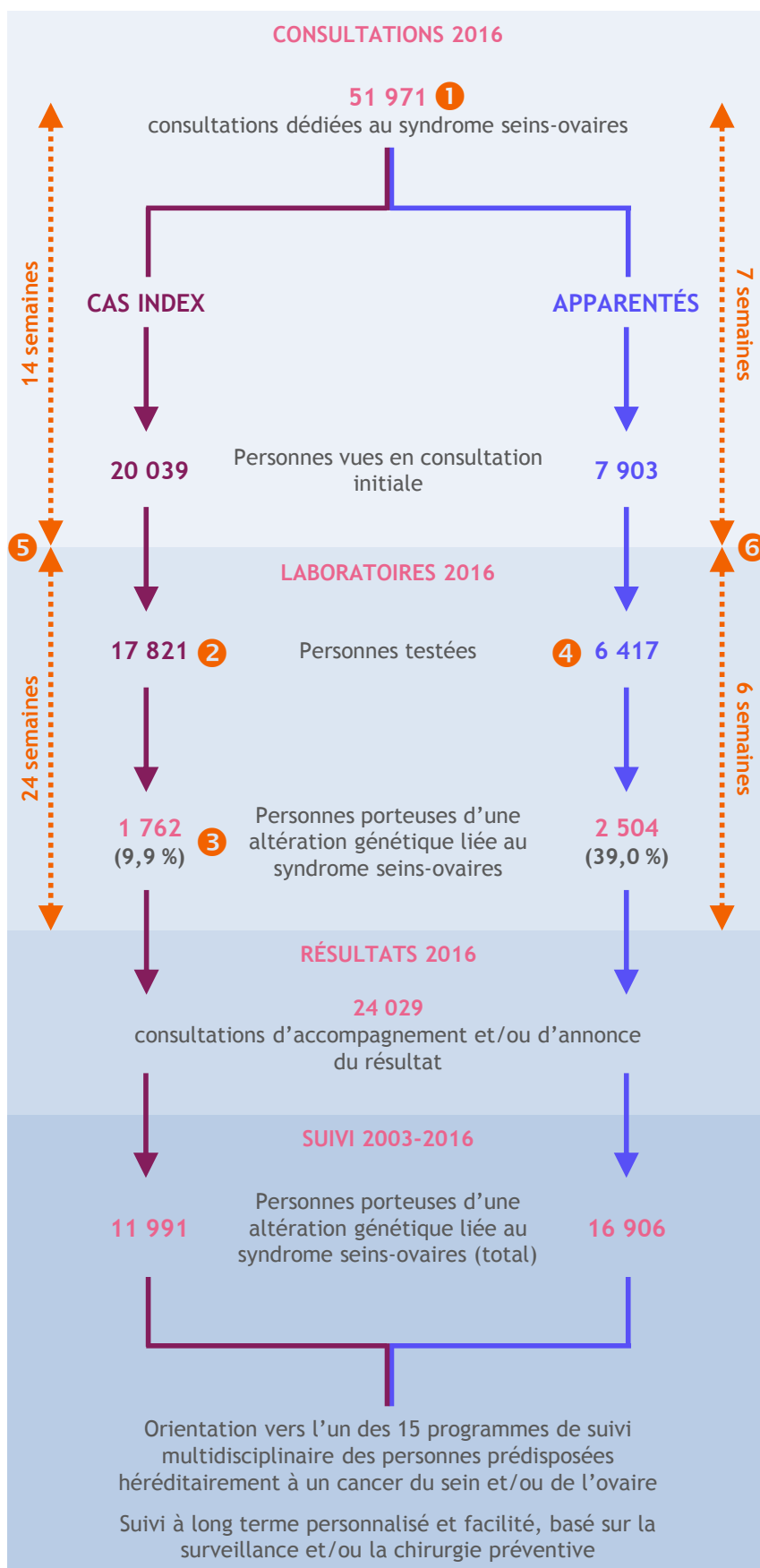
Ces critères permettent d'orienter une personne vers une consultation d'oncogénétique dont le rôle sera de recueillir ses informations médicales, de reconstituer son histoire personnelle et familiale, de construire l'arbre généalogique de la famille, d'estimer la probabilité de prédisposition et, au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

- ▶ 145 sites réalisant des consultations d'oncogénétique dédiées au syndrome seins-ovaires (comprenant les cancers de l'ovaire isolés) en France métropolitaine et au sein des départements d'outre-mer,
- ▶ 17 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 www.unicancer.fr - Communiqué de presse - Novembre 2017.

[FIGURE 9] ► 2016 | 2003-2016 • 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 9)

LES CONSULTATIONS

- 1 En 2016, **51 971** consultations dédiées au syndrome seins-ovaires ont été réalisées, parmi lesquelles **3 374** dédiées aux cancers de l'ovaire isolés. Ce nombre progresse de façon continue d'une année sur l'autre, l'évolution observée entre 2015 et 2016 étant de 14 % (+ 16 % de 2014 à 2015).

La moyenne régionale du nombre de consultations pour 100 000 habitants dédiées au syndrome seins-ovaires est de **72**, variant de 26 pour la Guadeloupe à 121 pour la région PACA-Corse. Six régions réalisent plus de 80 consultations pour 100 000 habitants (Bourgogne-Franche-Comté, Grand Est, Normandie, Occitanie, PACA-Corse et Pays de la Loire) contre quatre en 2015 (Normandie, Occitanie, PACA-Corse et Pays de la Loire). À l'inverse, la Guadeloupe et la Réunion restent en deçà des 40 consultations pour 100 000 habitants. ► [FIGURE 10]

LES LABORATOIRES

- 2 La forte progression du nombre de consultations et l'utilisation généralisée du NGS à visée diagnostique (augmentation de la capacité d'analyse des laboratoires) s'accompagnent logiquement d'une progression du nombre de cas index testés (+ 21 %). Un examen des gènes *BRCA1* et *BRCA2* ou d'un panel de gènes en lien avec le syndrome seins-ovaires a ainsi été mené chez **17 821** patientes en 2016.

- 3 En 2016, le taux de mutations en lien avec le syndrome seins-ovaires (*BRCA* très majoritairement, *PALB2*, *RAD51C* et *RAD51D* dans une moindre mesure) identifiées chez les cas index varie de 6,6 % à 29,0 % d'un laboratoire à un autre. Ces variations peuvent témoigner d'une hétérogénéité des critères de prescriptions adoptés en amont des laboratoires. 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]

Si un infléchissement du taux global de mutations détectées est observé (**9,9 %** contre 11,0 % en 2015 et 10,3 % en 2014), celui-ci reste faible, démontrant que l'augmentation d'activité est pertinente et justifiée. **1 762** patientes porteuses d'une mutation *BRCA1* (893), *BRCA2* (777), *PALB2* (64) ou *RAD51* (16) ou autres (12) ont été identifiées en 2016, soit 152 de plus qu'en 2015 (+ 403 entre 2014 et 2015). ► [FIGURE 12]

- 4 L'identification d'une mutation chez une patiente permet de proposer un test génétique aux membres non malades de sa famille. En 2016, **6 417** apparentés ont été testés dans un contexte de syndrome seins-ovaires. Quasiment quatre membres d'une même famille (**3,6**) ont ainsi effectué un test génétique suite à l'identification d'une mutation de prédisposition chez une patiente.

LES DÉLAIS

- 5 En 2016, le délai médian d'obtention d'un premier rendez-vous en consultation pour un cas index est de **14 semaines**. Alors que ces délais restaient assez stables sur la période 2009-2012, un allongement de quatre à six semaines est observé depuis. Il est dû à l'augmentation continue du nombre de cas index accédant à une consultation d'oncogénétique. Toutes indications confondues, ce nombre a été multiplié par 1,6 entre 2012 et 2016, avec 10 573 cas index de plus reçus en consultation (28 414 en 2016 contre 17 841 en 2012). ► [FIGURE 5]

À l'inverse, la durée d'un examen complet des gènes *BRCA* (ou d'un panel de gènes en lien avec le syndrome seins-ovaires) a fortement diminué entre 2015 et 2016, et ce pour la première fois depuis 2009. Elle est de **24 semaines** (médiane), soit 12 semaines de moins qu'en 2012 alors que 9 505 cas index de plus ont été testés (17 821 en 2016 contre 8 316 en 2012). ► [FIGURE 13]

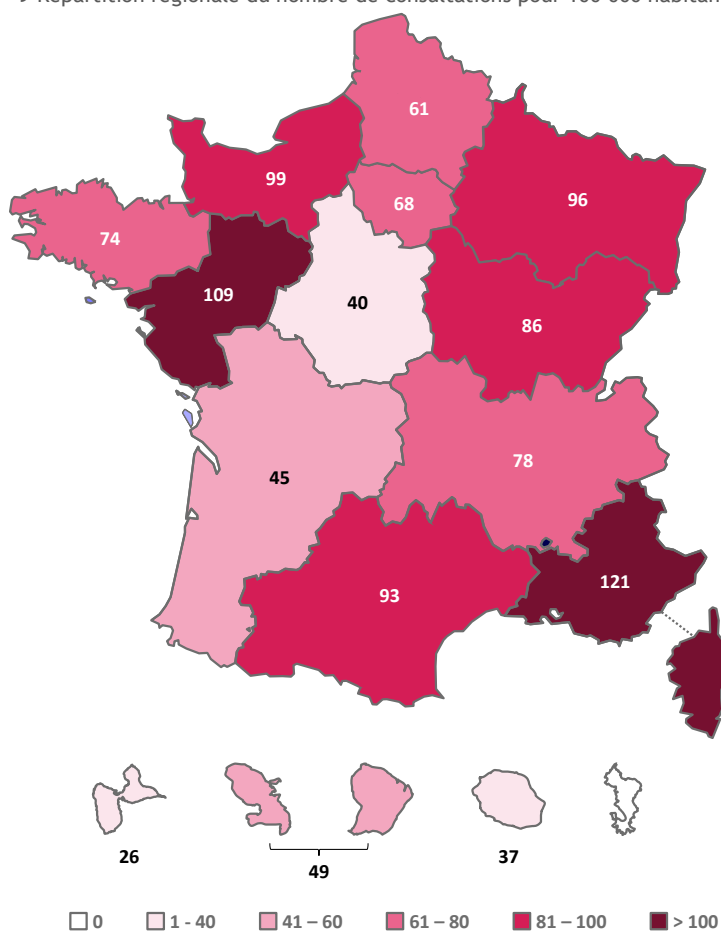
Cette réduction des délais de rendu des résultats s'explique par l'utilisation de la technologie NGS au sein de l'ensemble des laboratoires réalisant des tests génétiques dans un contexte de syndrome seins-ovaires. Utilisé tout au long de l'année 2016, le NGS a contribué à accroître les capacités d'analyse des laboratoires, permettant d'absorber progressivement les files actives et, par conséquent, de diminuer voire de supprimer le temps d'attente avant analyse équivalant en moyenne à 60 % du délai global de réponse.

En outre, lorsque le résultat du test génétique a une incidence directe sur le parcours de soins de la patiente (prescription d'un inhibiteur de PARP, acte chirurgical conditionné par la présence d'une mutation *BRCA*, inclusion de la patiente en échec thérapeutique dans un essai clinique...), consultations et laboratoires ont mis en place des **procédures accélérées**. Dans le cadre du syndrome seins-ovaires (comprenant les cancers de l'ovaire isolés), 2 941 patientes ont ainsi bénéficié d'un tel parcours en 2016 (2 469 en 2015, 1 185 en 2014), obtenant en moyenne un rendez-vous en consultation dans les 12 jours suivant la demande initiale (min : 1 jour ; max : 30 jours), les laboratoires réalisant l'analyse complète des gènes *BRCA* en 44 jours (min : 16 jours ; max : 85 jours).

- 6** En 2016, le délai médian d'obtention d'un rendez-vous en consultation pour un apparenté a été de **7 semaines** tandis que les laboratoires ont mis **6 semaines** pour réaliser le test ciblé, à la recherche de l'altération génétique mise en évidence auparavant chez le cas index.

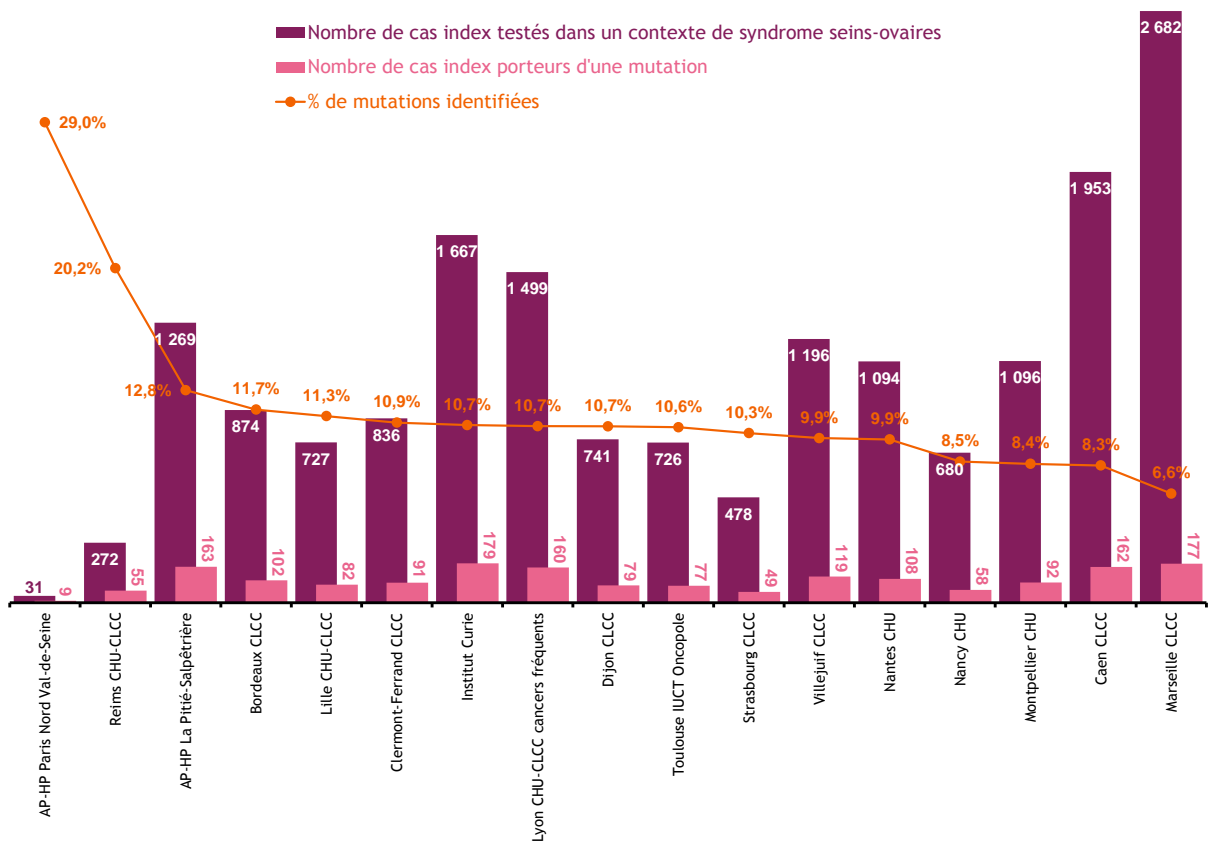
[FIGURE 10] ► 2016 • Consultations d'oncogénétique • Syndrome seins-ovaires • Régions

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



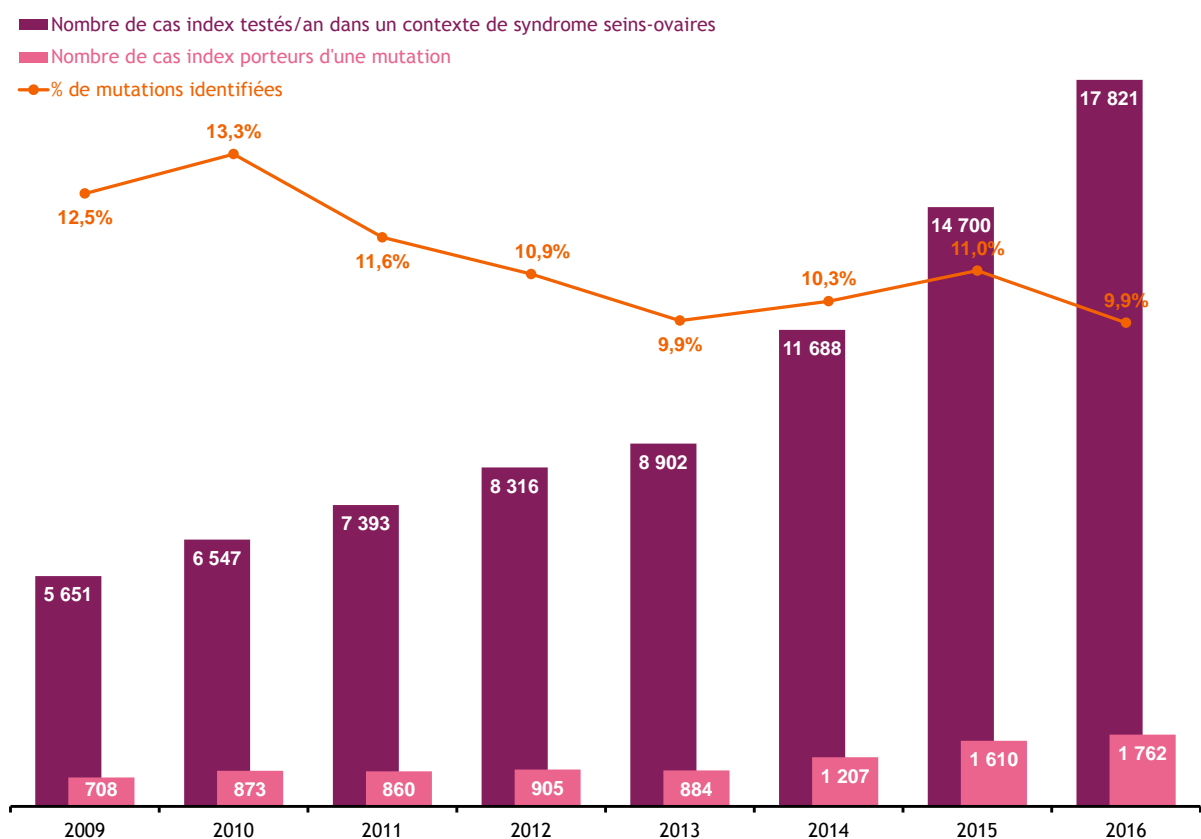
[FIGURE 11] ► 2016 • Laboratoires d'oncogénétique • Syndrome seins-ovaires • Tests génétiques

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



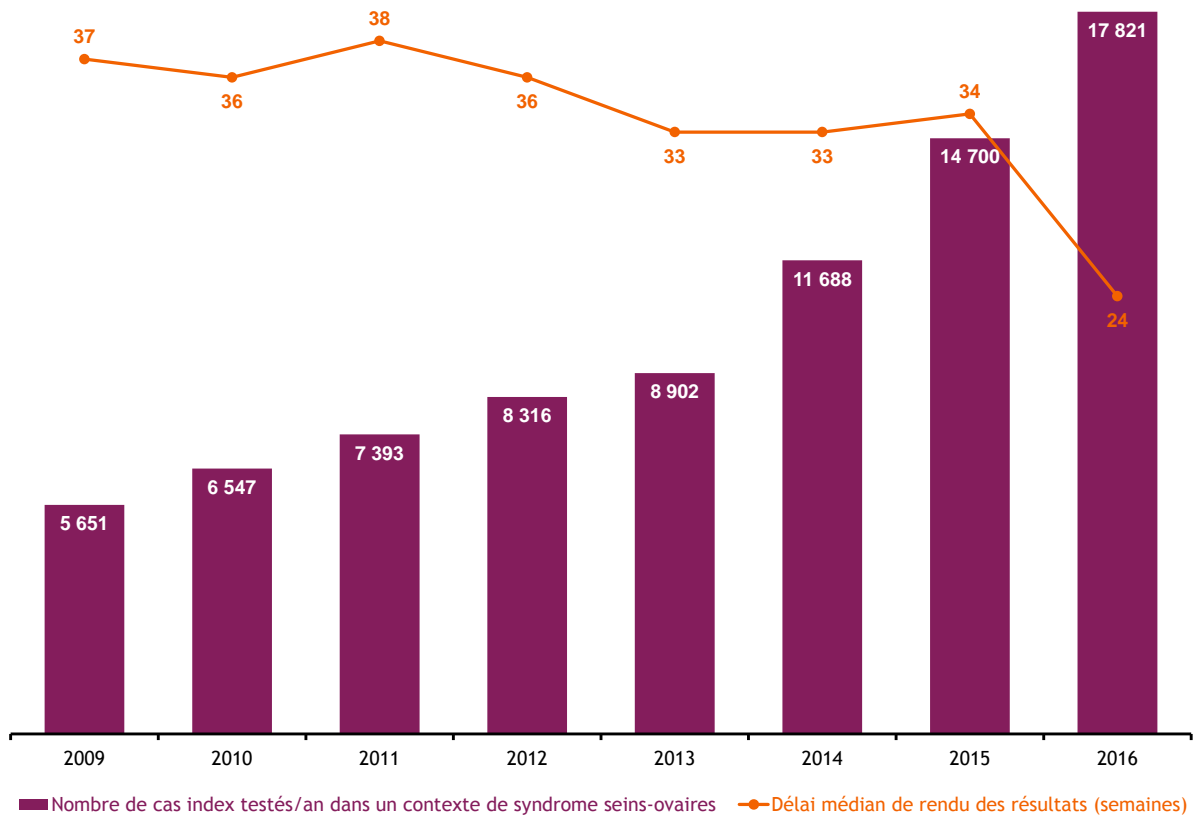
[FIGURE 12] ► 2009-2016 • Laboratoires d'oncogénétique • Syndrome seins-ovaires • Tests génétiques

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



[FIGURE 13] ► 2009-2016 • Laboratoires d'oncogénétique • Syndrome seins-ovaires • Délais

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



FOCUS SUR LE SYNDROME DE LYNCH

Le syndrome de Lynch est une forme héréditaire non polyposique de cancers colorectaux responsable d'environ 2 à 3 % de l'ensemble des cancers colorectaux. Il s'agit d'une prédisposition génétique à transmission autosomique dominante liée à une altération génétique constitutionnelle d'un gène impliqué dans le système d'identification et de réparation des mésappariements de l'ADN : le système MMR pour MisMatch Repair. Quatre gènes sont essentiellement touchés : *MLH1* et *MSH2*, responsables d'au moins deux tiers des cas, *MSH6* et *PMS2*, plus rarement impliqués. À l'origine d'un risque accru de cancer colorectal, avec un risque cumulé de 30-48 % avant l'âge de 70 ans, les mutations constitutionnelles des gènes MMR peuvent également jouer un rôle dans la genèse de toute une série d'autres cancers touchant un grand nombre d'organes (cancers du spectre du syndrome de Lynch) :

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

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

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

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

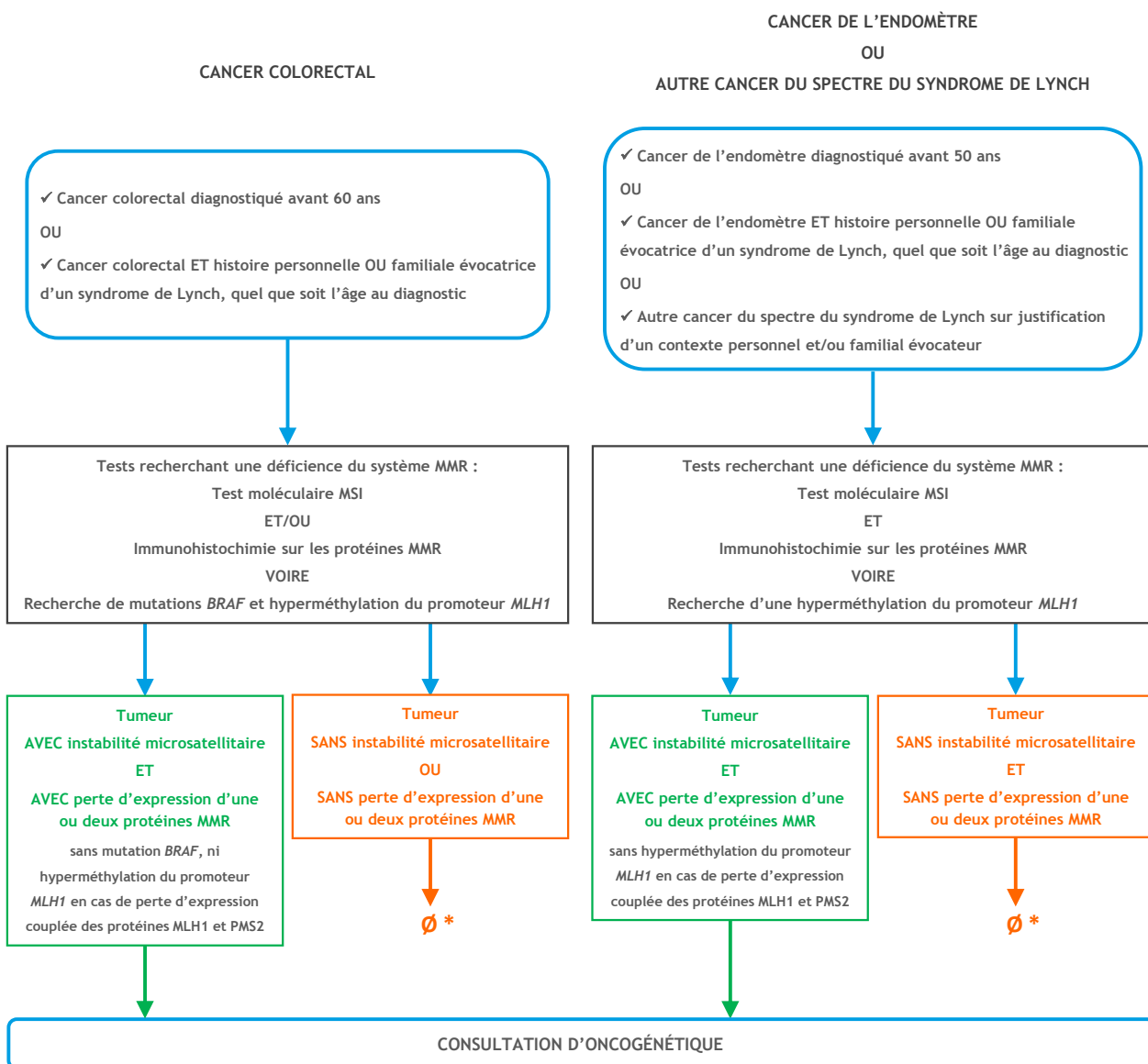
La défaillance du système MMR se traduit en effet par une perte d'expression d'une ou deux protéines MMR et par une augmentation des erreurs lors de la réplication de l'ADN. Celles-ci touchent plus particulièrement les microsatellites, séquences d'ADN mono, di ou trinuécléotides répétées en tandem au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

Certains cancers sporadiques présentent également une instabilité des microsatellites. Cependant, celle-ci n'est pas due à une mutation d'un gène MMR, contrairement à ce qui est observé dans les formes héréditaires, mais à une répression épigénétique de l'expression du gène *MLH1* par hyperméthylation de son promoteur. En complément des tests sur la tumeur recherchant une déficience du système MMR, il est donc nécessaire, dans certains cas, de mettre en œuvre une recherche de méthylation du promoteur du gène *MLH1*, précédée éventuellement d'une recherche de mutation du gène *BRAF* lorsqu'il s'agit d'un cancer colorectal, avant de préconiser l'orientation vers une consultation d'oncogénétique.

En France, au-delà des contextes familiaux très évocateurs d'un syndrome de Lynch (critères d'Amsterdam II), la réalisation de tests somatiques (IHC/MSI) recherchant une déficience du système MMR est préconisée chez les patients de moins de 60 ans atteints d'un cancer colorectal, chez les patientes présentant un cancer de l'endomètre diagnostiqué avant 50 ans (l'examen pouvant se discuter entre 50 et 60 ans) et, au-delà de ces âges, chez les patients avec antécédents personnels ou familiaux (au premier degré) de cancer colorectal ou de cancer(s) du spectre du syndrome de Lynch. Ils peuvent en outre être prescrits à des personnes avec un cancer du spectre du syndrome de Lynch, autre qu'un cancer colorectal ou qu'un cancer de l'endomètre, sur justification d'un contexte personnel et/ou familial évocateur d'un syndrome de Lynch. L'objectif est d'identifier davantage de personnes atteintes d'un syndrome de Lynch. Néanmoins, en l'absence d'une déficience du système MMR mais dans un contexte clinique et/ou familial très évocateur d'une prédisposition génétique à une pathologie autre que le syndrome de Lynch, une consultation d'oncogénétique doit être proposée².

[FIGURE 14] ► Syndrome de Lynch

► Au-delà de contextes familiaux très évocateurs d'un syndrome de Lynch (critères d'Amsterdam II non présentés), critères individuels et familiaux justifiant la réalisation de tests somatiques (IHC/MSI) recherchant une déficience du système MMR ◀

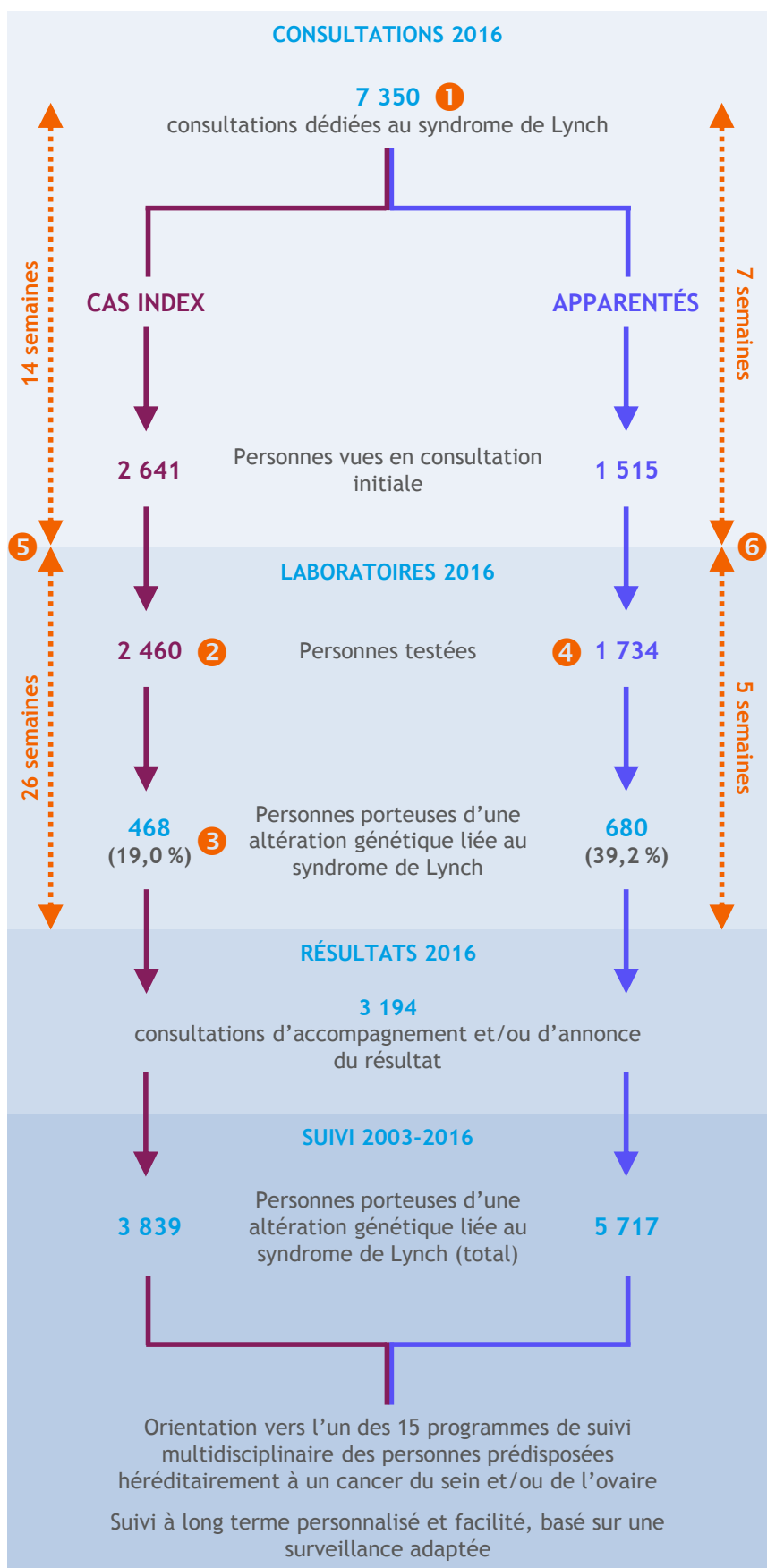


* Un résultat qui n'est pas en faveur du diagnostic de syndrome de Lynch doit néanmoins être interprété en fonction des données cliniques du patient et de ses antécédents familiaux, particulièrement lorsqu'une prédisposition génétique à une pathologie digestive autre que le syndrome de Lynch est envisagée.

² Tests somatiques recherchant une déficience du système MMR au sein des tumeurs du spectre du syndrome de Lynch - Institut national du cancer - Collection Outils pour la pratique - Juin 2016

[FIGURE 15] ► 2016 | 2003-2016 • Dispositif national d'oncogénétique • Syndrome de Lynch

► Parcours global des cas index et apparentés dans un contexte de syndrome de Lynch ◀



(les numéros ¹²³⁴⁵⁶ désignent des indicateurs qui font l'objet d'une description en accompagnement de la figure 15)

LES CONSULTATIONS

- 1 En 2016, le nombre de consultations dédiées au syndrome de Lynch a progressé de + 9 %, atteignant le chiffre de **7 350**, soit quasiment 600 de plus qu'en 2015.

La moyenne régionale du nombre de consultations pour 100 000 habitants dédiées au syndrome de Lynch est de **11**, avec un maximum de 21 en région Pays de la Loire. Ce chiffre est à mettre en regard avec le nombre moyen de 72 consultations pour 100 000 habitants réalisées lorsqu'il s'agit du syndrome seins-ovaires, démontrant l'écart d'accès au dispositif national d'oncogénétique pour ces deux prédispositions dont les incidences sont pourtant proches. Pour exemple, aucune région (ou DOM) ne réalise plus de 30 consultations pour 100 000 habitants dédiées au syndrome de Lynch alors que quatorze dépassent ce seuil dans un contexte de syndrome seins-ovaires. ► [FIGURE 16]

La progression des consultations dédiées au syndrome de Lynch est loin d'être suffisante pour rattraper le retard observé et permettre d'identifier de manière optimale les personnes porteuses d'une mutation *MMR*.

LES LABORATOIRES

- 2 Si la progression du nombre de consultations d'oncogénétique dédiées au syndrome Lynch est assez limitée depuis deux ans (+ 6 % de 2014 à 2015, + 9 % de 2015 à 2016), celle du nombre de cas index testés est plus conséquente, avec des augmentations annuelles aux alentours de + 20 %. L'examen des gènes *MMR* et/ou *EPCAM*, voire d'un panel de gènes en lien avec le syndrome de Lynch, a ainsi été mené chez **2 460** patients en 2016, contre 2 027 en 2015 et 1 691 en 2014.

- 3 En 2016, le taux global de mutations *MMR* et/ou *EPCAM* identifiées chez les cas index est de **19,0 %**, variant de 9,3 % à 41,3 % d'un laboratoire à un autre. Ces variations peuvent s'expliquer par la place donnée à la recherche d'une déficience du système *MMR* au sein des tumeurs du spectre du syndrome de Lynch ; étape préalable qui doit permettre d'identifier davantage de personnes atteintes de ce syndrome. Ainsi, le taux de détection de mutations *MMR* et/ou *EPCAM* atteint 36,9 % chez les patients présentant une tumeur avec instabilité microsatellitaire et perte d'expression d'une ou deux protéines *MMR* (261 / 707) ► [TABLEAU 4]. À l'inverse, une altération constitutionnelle n'est identifiée que chez 11,5 % des cas index lorsque les résultats des tests somatiques ne sont pas en faveur du diagnostic du syndrome de Lynch ou lorsque la déficience du système *MMR* n'a pas été recherchée au sein des tumeurs.

En 2016, 14 894 tests moléculaires MSI, accompagnés généralement d'une étude de l'expression des protéines *MMR* en immunohistochimie, ont été réalisés par les plateformes de génétique moléculaire des cancers et ont conduit à identifier 1 016 patients présentant une tumeur MSI, avec perte d'expression d'une ou deux protéines *MMR*, sans mutation *BRAF*, ni méthylation du promoteur *MLH1*. Le décalage entre ces 1 016 patients, dont les résultats des tests tumoraux sont en faveur du diagnostic de syndrome de Lynch, et les 707 répertoriés par les laboratoires d'oncogénétique démontre que l'orientation vers le dispositif d'oncogénétique des patients les plus susceptibles d'être porteurs d'une altération constitutionnelle *MMR* est insuffisante.

L'organisation du dispositif national d'oncogénétique, avec des consultations en amont des laboratoires dans le but de rationaliser les demandes de tests génétiques, et une orientation systématique vers une consultation d'oncogénétique des patients dont le résultat du screening tumoral (IHC/MSI) est en faveur du diagnostic de syndrome de Lynch doivent permettre d'obtenir des taux de mutations *MMR* plus élevés et plus homogènes dans les années à venir et, par voie de conséquence, d'identifier un plus grand nombre de patients touchés par un syndrome de Lynch. ► [FIGURE 17]

- 4 L'identification d'une mutation *MMR* et/ou *EPCAM* chez un patient permet de proposer un test génétique aux membres non malades de sa famille. En 2016, **1 734** apparentés ont été testés dans un contexte de syndrome de Lynch. Quasiment quatre membres d'une même famille (**3,7**) ont ainsi effectué un test génétique suite à l'identification d'une mutation de prédisposition chez un cas index.

LES DÉLAIS

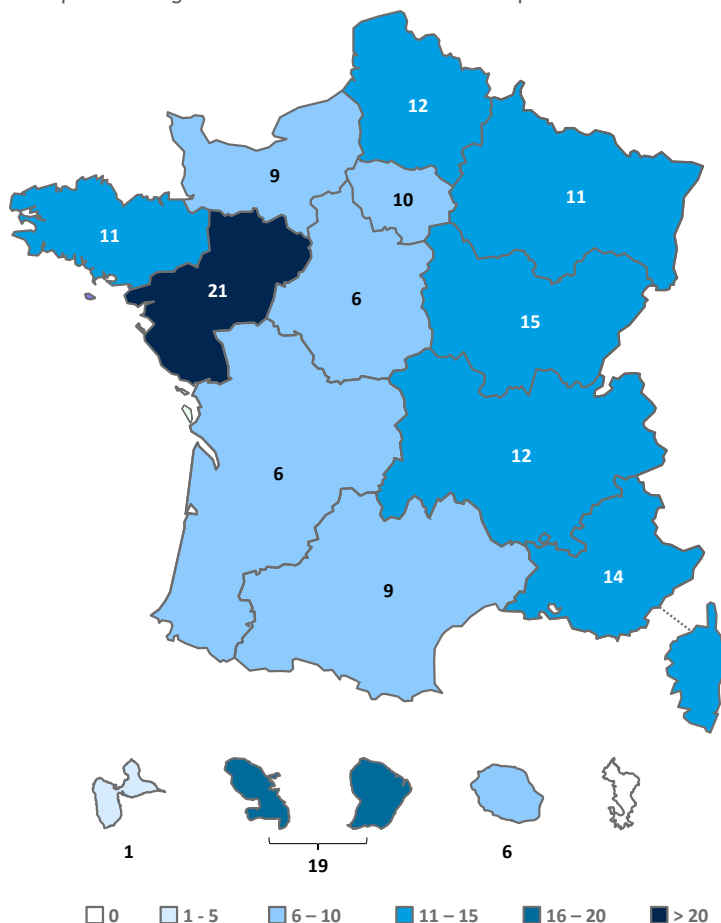
- 5 Comme pour le syndrome seins-ovaires, le délai médian d'obtention d'un premier rendez-vous en consultation pour un cas index est de **14 semaines** en 2016. L'allongement de quatre à six semaines observé depuis 2012 peut s'expliquer par la progression du nombre de patients orientés vers une consultation (toutes indications confondues). ► [FIGURE 5]

L'analyse complète des gènes *MMR* et/ou *EPCAM* (ou d'un panel de gènes en lien avec le syndrome de Lynch) a duré **26 semaines** en 2016 (médiane). Après un pic à 31 semaines en 2014, le délai médian de réponse des laboratoires retrouve des valeurs plus habituelles, déjà observées en 2011 et 2012, alors que 800 à 1 000 cas index de plus ont été testés. ► [FIGURE 18]

- 6 En 2016, le délai médian d'obtention d'un rendez-vous en consultation pour un apparenté a été de **7 semaines** tandis que les laboratoires ont mis **5 semaines** pour réaliser le test ciblé, à la recherche de l'altération mise en évidence auparavant chez le cas index.

[FIGURE 16] ► 2016 • Consultations d'oncogénétique • Syndrome de Lynch • Régions

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



[TABLEAU 4] ► 2016 • Laboratoires d'oncogénétique • Syndrome de Lynch • Tests génétiques

► Taux de mutations *MMR* et *EPCAM* identifiées chez les cas index en fonction du statut de leur tumeur
(présence ou absence d'une déficience du système *MMR*, statut indéterminé) ◀

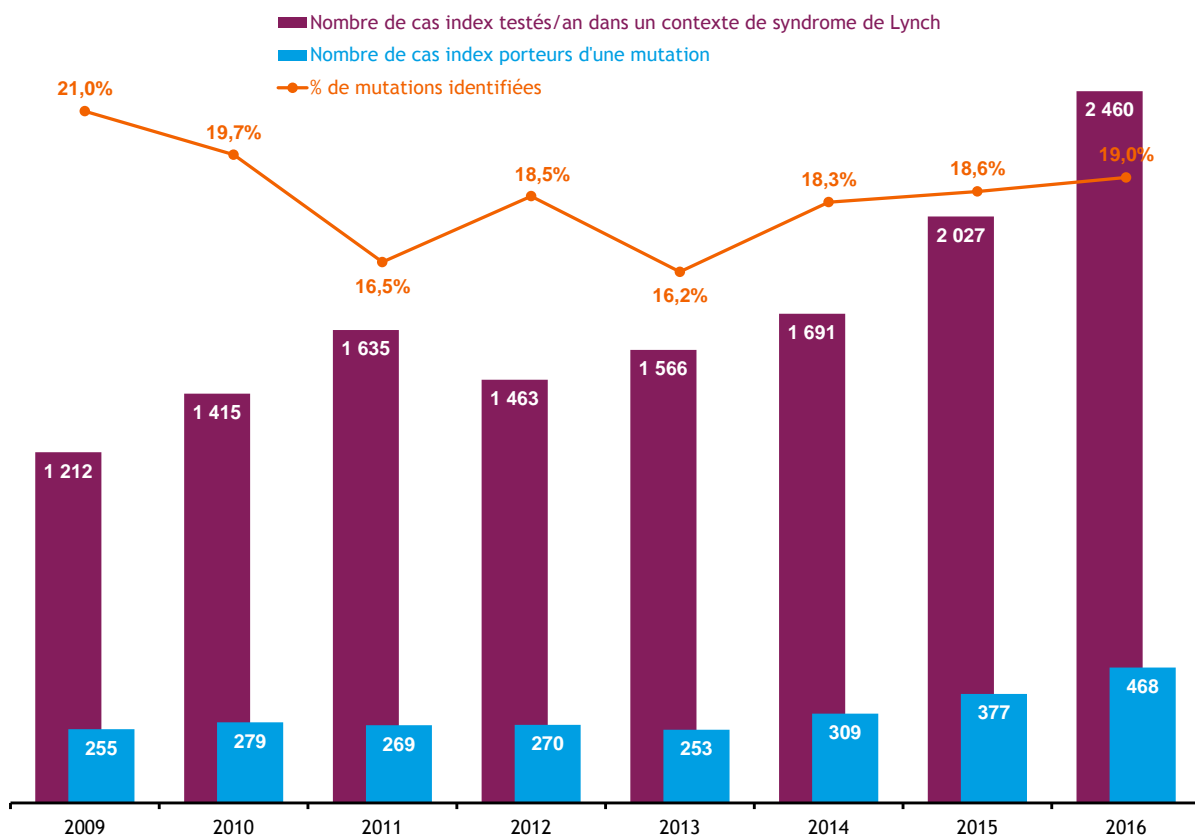
Laboratoires	Cas index totaux			Cas index avec tumeur présentant une déficience du système <i>MMR</i>			Cas index avec tumeur sans déficience du système <i>MMR</i> identifiée ou de statut indéterminé		
	TEST	MUT	%	TEST	MUT	%	TEST	MUT	%
Lille CHU-CLCC	104	43	41,3 %	67	42	62,7 %	37	1	2,7 %
Villejuif CLCC	54	21	38,9 %	17	7	41,2 %	37	14	37,8 %
Lyon CHU-CLCC (cancers fréquents)	245	81	33,1 %	182	73	40,1 %	63	8	12,7 %
AP-HP La Pitié-Salpêtrière	268	63	23,5 %	35	18	51,4 %	233	45	19,3 %
Bordeaux CLCC	64	13	20,3 %	25	10	40,0 %	39	3	7,7 %
APHP Paris Centre et Paris Ouest	85	17	20,0 %	NR	NR	NR	85	17	20,0 %
AP-HP Paris Nord Val-de-Seine	10	2	20,0 %	5	2	40,0 %	5	0	0,0 %
Rouen CHU	390	76	19,5 %	218	69	31,7 %	172	7	4,1 %
Marseille CLCC	203	34	16,7 %	1	0	0,0 %	202	34	16,8 %
Paris CLCC (Institut Curie)	216	30	13,9 %	35	7	20,0 %	181	23	12,7 %
Strasbourg CHU	8	1	12,5 %	7	1	14,3 %	1	0	0,0 %
Nantes CHU	132	15	11,4 %	77	14	18,2 %	55	1	1,8 %
Nancy CHU	89	10	11,2 %	21	7	33,3 %	68	3	4,4 %
Clermont-Ferrand CLCC	215	21	9,8 %	6	4	66,7 %	209	17	8,1 %
Toulouse IUCT Oncopole	161	15	9,3 %	NR	NR	NR	161	15	9,3 %
Montpellier CHU	216	20	9,3 %	11	7	63,6 %	205	13	6,3 %
TOTAL	2 460	462 *	18,8 %	707	261	36,9 %	1 753	201	11,5 %

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

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

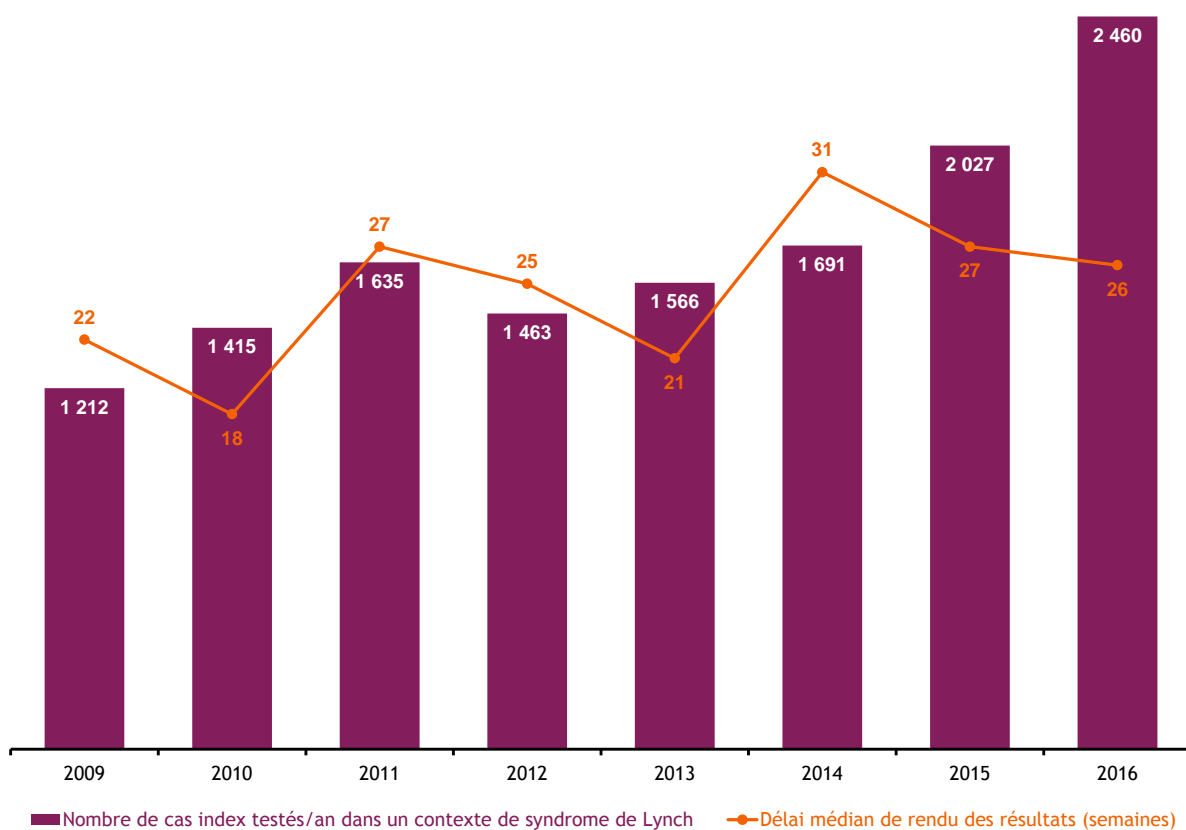
[FIGURE 17] ► 2009-2016 • Laboratoires d'oncogénétique • Syndrome de Lynch • Tests génétiques

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



[FIGURE 18] ► 2009-2016 • Laboratoires d'oncogénétique • Syndrome de Lynch • Délais

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



SUIVI

En 14 ans (2003 à 2016), le dispositif national d'oncogénétique a permis d'identifier 64 858 personnes (cas index et apparentés) porteuses d'une mutation les prédisposant héréditairement à un cancer, parmi lesquelles :

- ▶ 28 897 personnes porteuses d'une altération génétique liée au syndrome seins-ovaires (gènes *BRCA1* et *BRCA2* principalement, gènes *PALB2* et *RAD51* dans une moindre mesure),
- ▶ 9 556 personnes porteuses d'une altération génétique liée au syndrome de Lynch (gènes *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, *EPCAM*),
- ▶ 3 089 personnes porteuses d'une mutation *APC* et 677 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 :

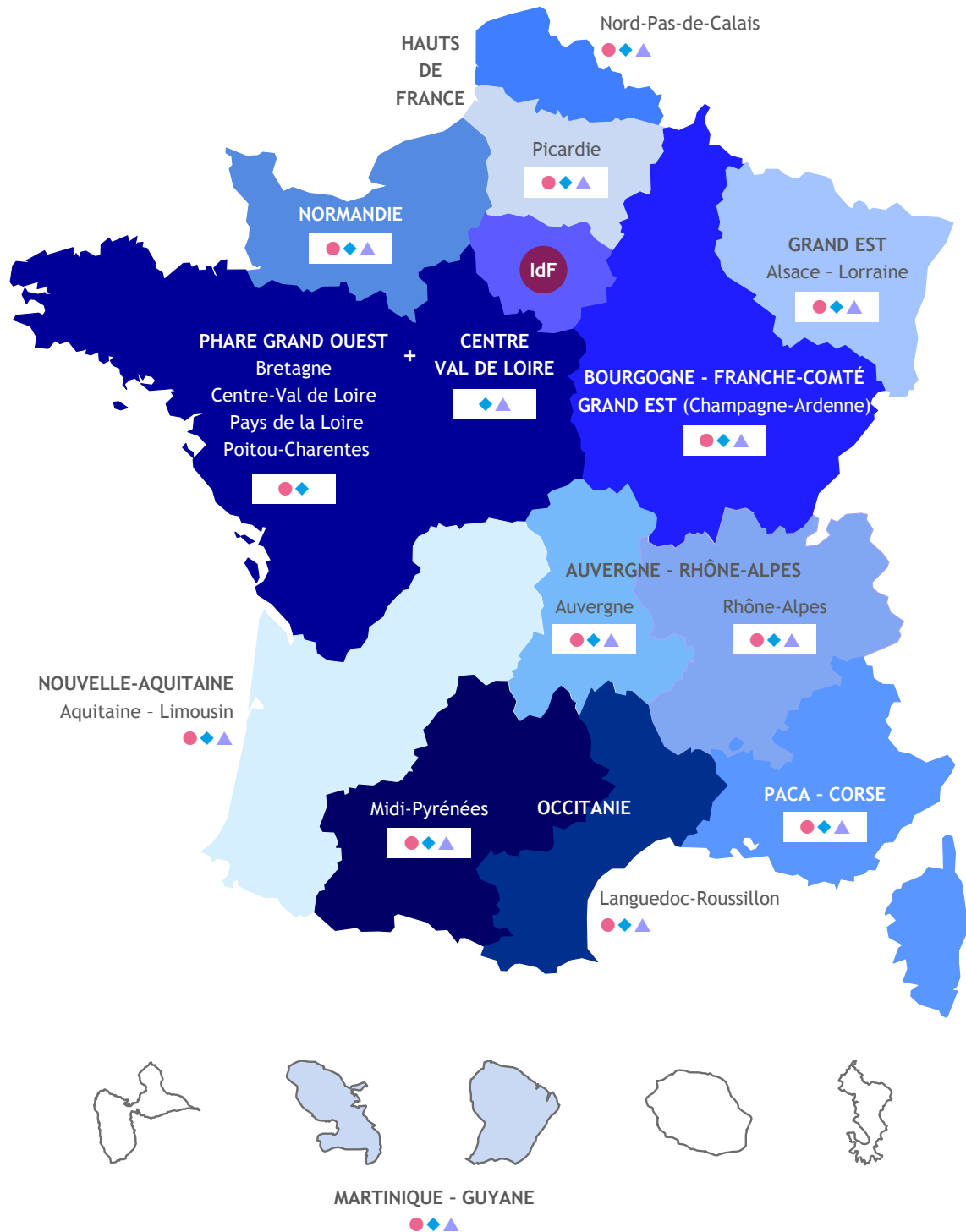
- ▶ Mettre en place un suivi individualisé des personnes prédisposées héréditairement au cancer grâce, notamment, à la remise d'un programme personnalisé de suivi (PPS).
- ▶ Coordonner sur le plan régional, voire interrégional, le suivi de ces personnes. Celui-ci présente en effet des caractéristiques 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)

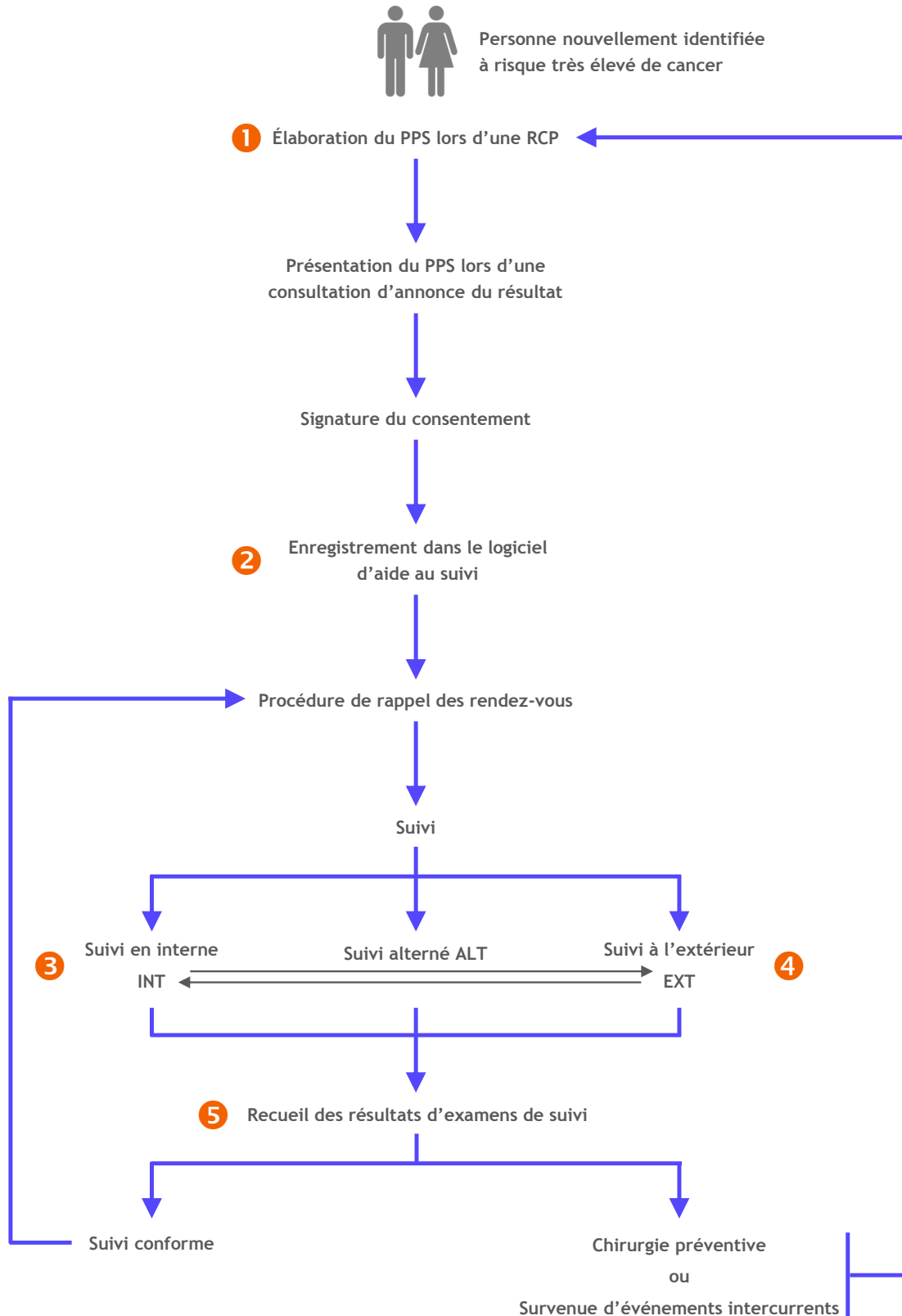
AUVERGNE - RHÔNE-ALPES : Auvergne ●◆▲	Pr Yves-Jean Bignon
Aurillac CH Beaumont, hôpital privé La Châtaigneraie Clermont-Ferrand CHU Clermont-Ferrand CLCC Clermont-Ferrand, pôle Santé République Désertines, polyclinique Saint-François - Saint-Antoine Le Puy-en-Velay CH Montluçon CH Moulins-Yzeure CH Vichy CH	
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
Orléans CH Tours CHU	
GRAND EST : Alsace - Lorraine ●◆▲	Dr Christine Maugard
Colmar CH Metz-Thionville CH Mulhouse CH Nancy CHU Nancy CLCC Strasbourg CHU Strasbourg CLCC	
HAUTS-DE-FRANCE : Nord-Pas-de-Calais ●◆▲	Dr Sophie Lejeune Dr Claude Adenis
Lille CHU Lille CLCC	
HAUTS-DE-FRANCE : Picardie ●◆▲	Dr Gilles Morin
Amiens CHU	
ÎLE-DE-FRANCE : APHP ●	Pr Nathalie Chabbert-Buffet Dr Odile Cohen-Haguenuer
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
Gustave Roussy Institut Curie	
MARTINIQUE - GUYANE ●◆▲	Dr Odile Béra
Cayenne CH Fort de France CHU	
NORMANDIE ●◆▲	Pr Thierry Frébourg
Caen CHU-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
Bézier CH Levallois-Perret, clinique Hartmann Montpellier CHU Montpellier CLCC Montpellier, clinique Clémentville Nîmes CHU Perpignan CH	
OCCITANIE : Midi-Pyrénées ●◆▲	Dr Viviane Feillel Pr Rosine Guimbaud
Toulouse IUCT Oncopole Toulouse CHU (site Purpan) Toulouse CHU (site Rangueil) Toulouse, clinique Pasteur RRC Oncomip	
PACA - CORSE ●◆▲	Dr Hélène Zattara Dr Catherine Noguès Pr François Eisinger
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-Poitiers CHU Rennes CHU-CLCC Tours CHU Vannes CH	

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 1 2 3 4 5 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 40]

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, le recueil des résultats des examens de suivi.

► [PAGE 42]

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 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 édités notamment par l'INCa³.

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 pré-définie, 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 *BRCA1* ou *BRCA2* / 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

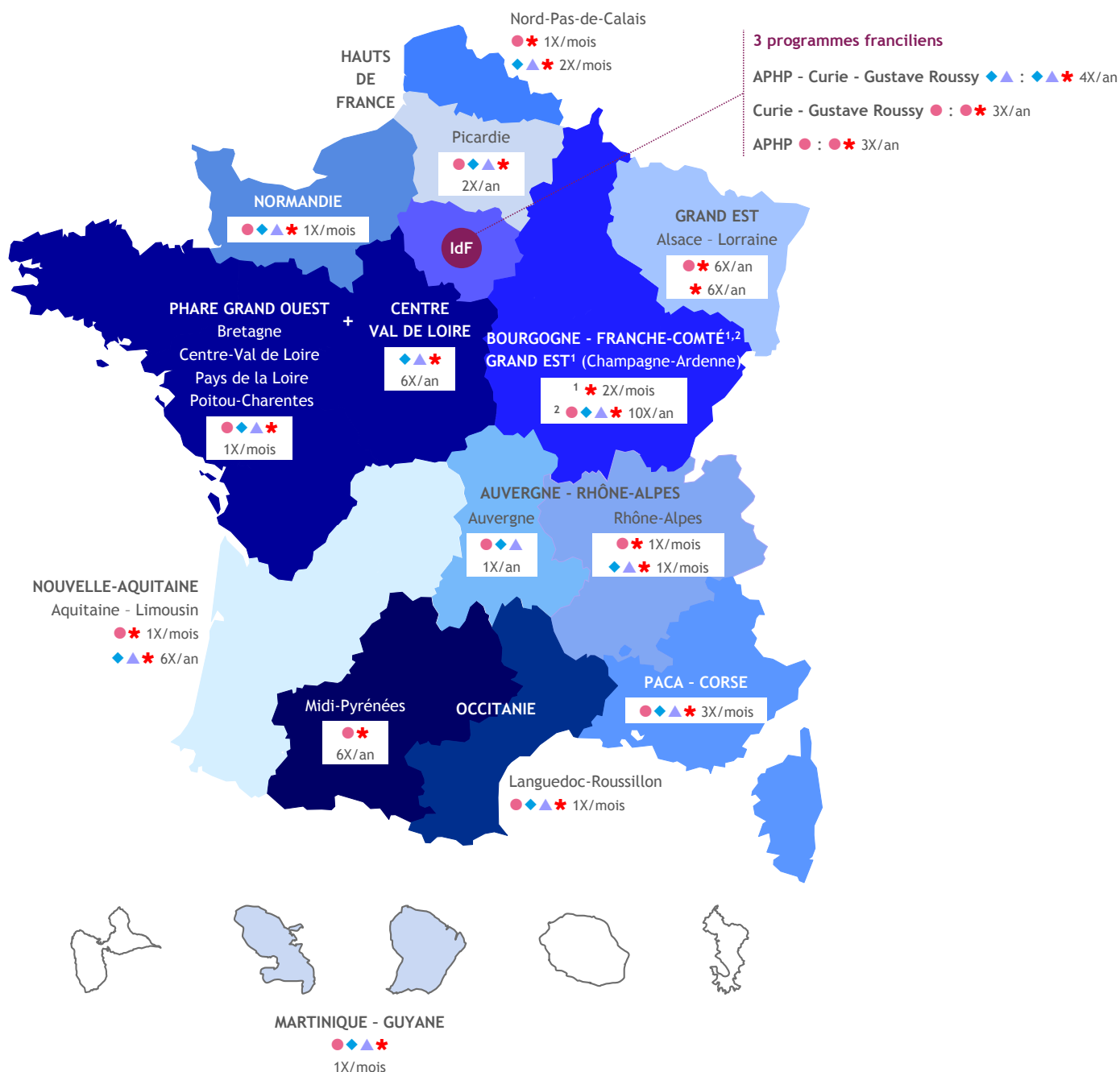
Principales recommandations de prise en charge des patients porteurs d'une mutation d'un gène *MMR* dans le syndrome de Lynch - Institut national du cancer - Collection Traitements, soins et innovation - Avril 2009

2.2. Réunions de concertation pluridisciplinaire

Tous les programmes 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

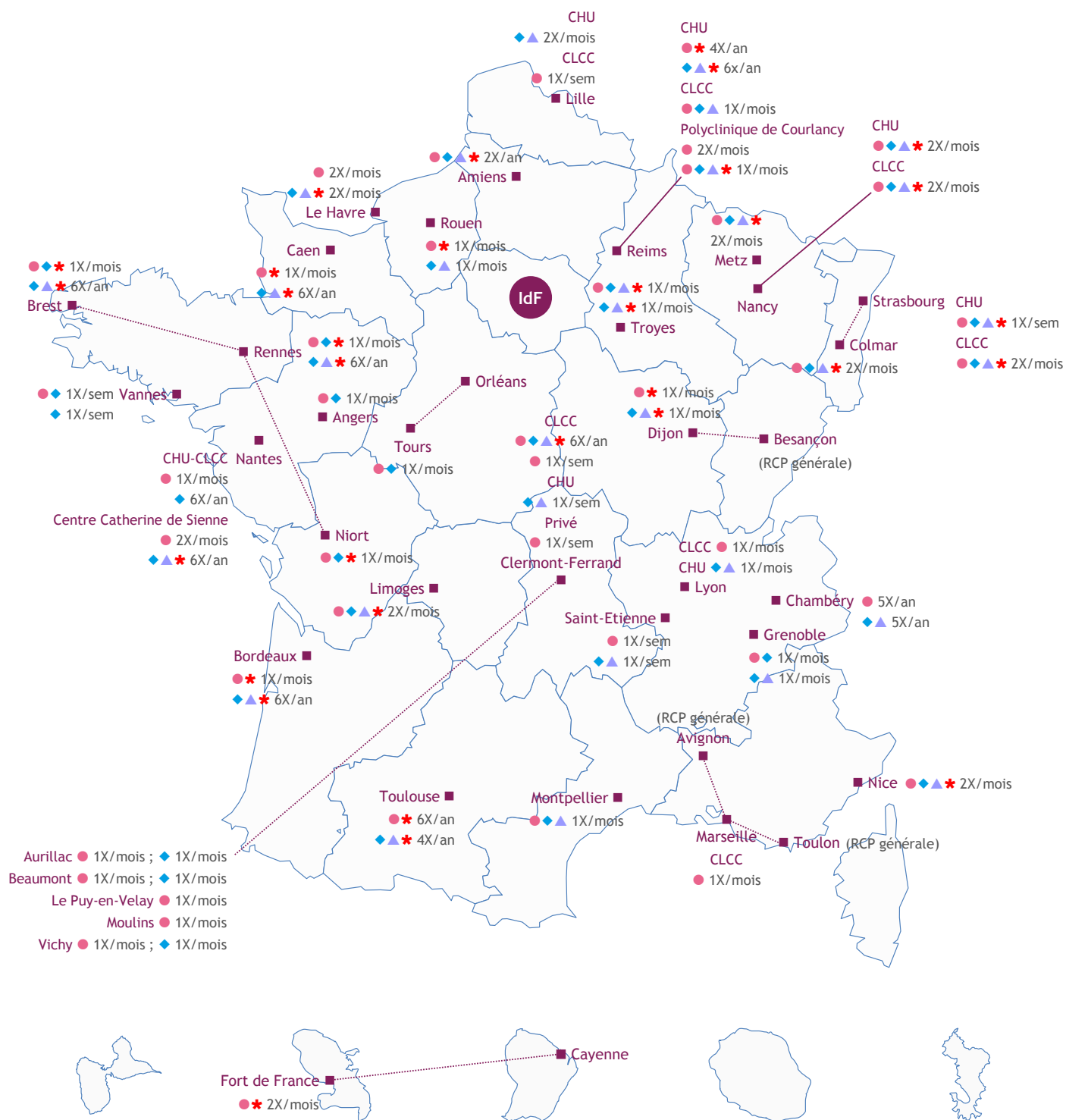
► RCP générales créées ou formalisées par les programmes ◄



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



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

Pathologies digestives

- AHP Avicenne (2X/an)
- AHP Cochin (2X/mois)
- AHP HEGP (2X/mois)
- AHP La Pitié-Salpêtrière (1X/mois)
- AHP Saint-Antoine (1X/mois)
- Gustave Roussy (1X/sem)
- Institut Curie, Paris (1X/mois)

- Syndrome seins-ovaires
- ◆ Syndrome de Lynch
- ▲ Polyposes adénomateuses familiales
- * Cas difficiles (activité de recours)

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-vous 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 clinicobiologiques, les données génétiques (arbres généalogiques, histoires familiales...), les tests génétiques et leurs résultats.

Au 31 décembre 2016, 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, trois avec deux (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 et comptent trois à cinq fonctionnalités principales contribuant au suivi des personnes prédisposées héréditairement au cancer à proprement parler.

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 GENNO 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

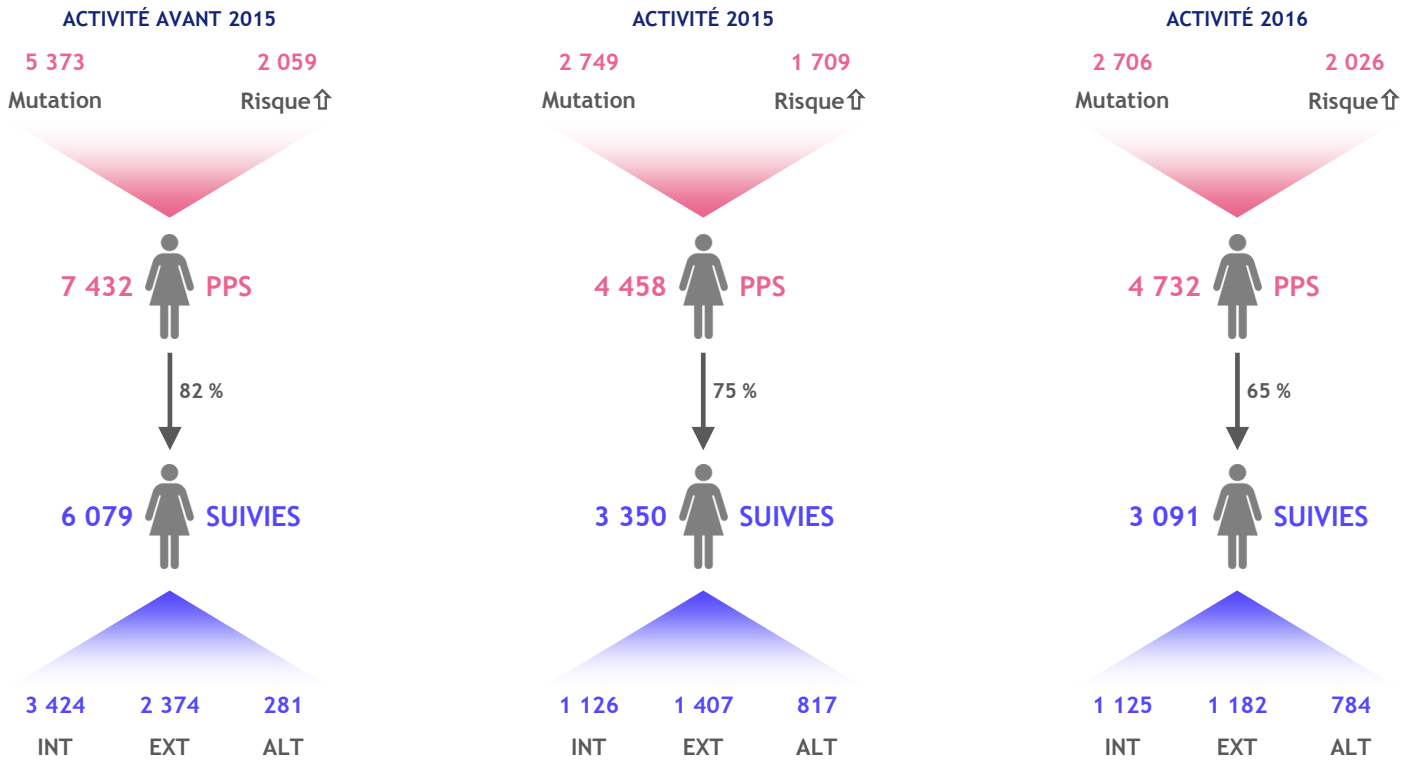
✓ : développement réalisé | ➡ : installation en cours ou développement prévu | ✗ : développement non réalisable ou non envisagé

3. ACTIVITÉ AVANT 2015, EN 2015, EN 2016

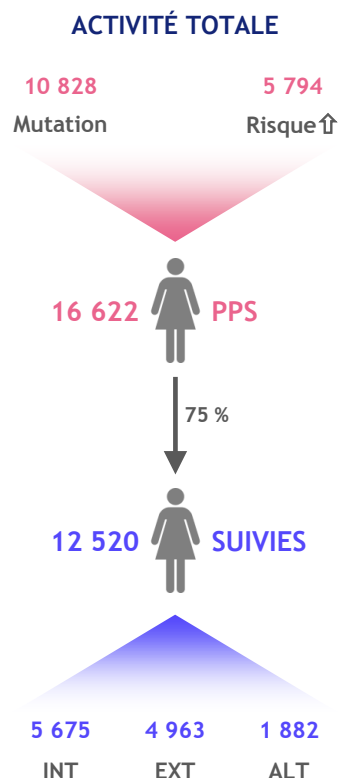
3.1. Syndrome seins-ovaires

[FIGURE 23] ► Programmes de suivi • Syndrome seins-ovaire

► Nombre de personnes (cas index et apparentés) ayant reçu un PPS avant 2015, en 2015 et en 2016, puis, parmi elles, nombre ayant bénéficié d'au moins une séquence de suivi, quelle qu'en soit l'année ◀



- Suite à une montée en charge progressive en 2013 et 2014 (activité avant 2015), l'activité d'élaboration et de présentation d'un PPS reste assez stable depuis avec, respectivement, 4 458 et 4 732 PPS remis en 2015 puis 2016.
- Au total, dans un contexte de syndrome seins-ovaires, 16 622 femmes ont reçu un PPS fin 2016 : 10 828 porteuses d'une altération génétique en lien avec le syndrome seins-ovaires (Mutation) (65 %) et 5 794 présentant un risque très élevé de cancer du sein et/ou de l'ovaire sans altération identifiée (Risque ↑) (35 %).
- 75 % d'entre elles, soit 12 520 femmes, ont bénéficié d'au moins une séquence de suivi. Ce taux atteint 82 % chez les femmes ayant reçu leur PPS avant 2015. Il est logiquement légèrement plus faible lorsque le PPS est remis pour la première fois en 2015 (75 %) ou en 2016 (65 %). Dans ce cas, le suivi, qui respecte souvent un rythme annuel, peut en effet ne débiter qu'en 2017.
- Si ce suivi avait majoritairement lieu au sein des établissements associés aux programmes avant 2015, avec 3 424 femmes suivies en interne sur les 6 079 (56 %), un rééquilibrage s'opère depuis. Ainsi, sur les 6 441 femmes ayant reçu un PPS en 2015 et 2016 puis ayant bénéficié d'au moins une séquence de suivi, 40 % ont été suivies à l'extérieur (2 589) contre 35 % en interne (2 251). Parallèlement, sur cette même période, 25 % des femmes ont pu opter pour un suivi alterné (1 601) bien que celui-ci ne soit pas proposé par l'ensemble des programmes. Avant 2015, cette modalité de suivi restait beaucoup plus marginale (5 %).
- 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 ●	2 204	61	▶	2 265	1 523	417	325	▶	2 265	100 %
ÎLE-DE-FRANCE : APHP ●	1 106	1 048	▶	2 154	859	542	594	▶	1 995	93 %
PHARE GRAND OUEST	1 479	473	▶	1 952	695	1 257	0	▶	1 952	100 %
BOURGOGNE - FRANCHE-COMTÉ - GRAND EST (Champagne-Ardenne)	1 142	668	▶	1 810	810	391	52	▶	1 253	69 %
NORMANDIE	616	297	▶	913	496	398	12	▶	906	99 %
OCCITANIE : Midi-Pyrénées	468	289	▶	757	0	326	431	▶	757	100 %
PACA-CORSE	873	123	▶	996	301	375	53	▶	729	73 %
HAUTS-DE-FRANCE : Nord-Pas-de-Calais	554	61	▶	615	284	263	48	▶	595	97 %
AUVERGNE - RHÔNE-ALPES : Auvergne	255	270	▶	525	188	139	181	▶	508	97 %
NOUVELLE-AQUITAINE : Aquitaine - Limousin	459	32	▶	491	220	234	36	▶	490	100 %
GRAND EST : Alsace - Lorraine	619	2 042	▶	2 661	69	318	29	▶	416	16 %
AUVERGNE - RHÔNE-ALPES : Rhône-Alpes	406	15	▶	421	106	211	30	▶	347	82 %
HAUTS-DE-FRANCE : Picardie	104	0	▶	104	29	68	7	▶	104	100 %
MARTINIQUE - GUYANE	118	6	▶	124	13	7	84	▶	104	84 %
OCCITANIE : Languedoc-Roussillon	425	409	▶	834	82	17	0	▶	99	12 %
TOTAL	10 828	5 794	▶	16 622	5 675	4 963	1 882	▶	12 520	75 %

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

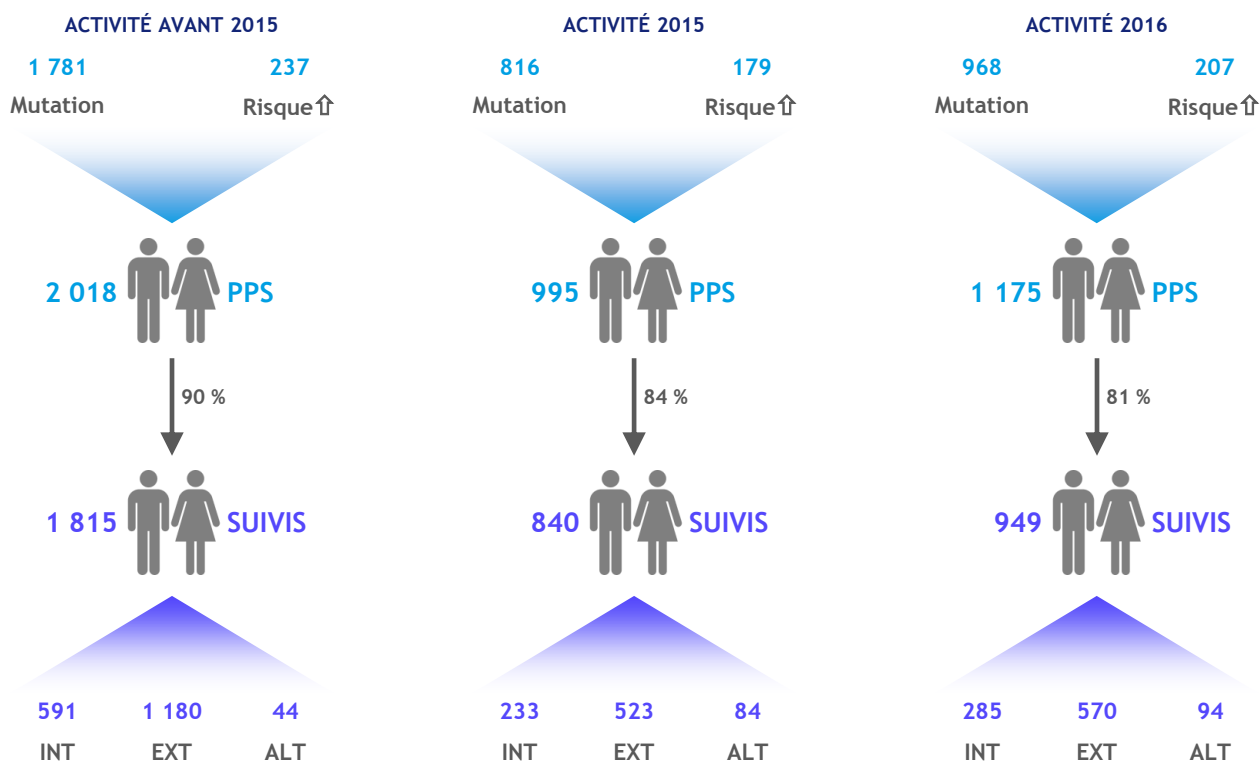
RISQUE ↑ : personnes présentant un risque très élevé de cancer du sein et/ou de l'ovaire sans altération identifiée

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

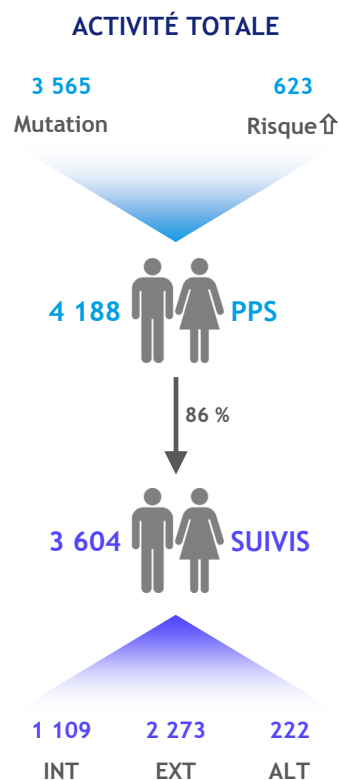
3.2. Syndrome de Lynch

[FIGURE 24] ► Programmes de suivi • Syndrome de Lynch

► Nombre de personnes (cas index et apparentés) ayant reçu un PPS avant 2015, en 2015 et en 2016, 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, **4 188** personnes ont reçu un PPS fin 2016 : **3 565** porteuses d'une altération génétique *MMR* ou *EPCAM* (Mutation) (85 %) et **623** présentant un risque très élevé de syndrome de Lynch sans altération identifiée (Risque ↑) (15 %).
- **86 %** d'entre elles, soit **3 604** personnes, ont bénéficié d'au moins une séquence de suivi. Ce taux atteint **90 %** chez les personnes ayant reçu leur PPS avant 2015. Il est logiquement légèrement plus faible lorsque le PPS est remis pour la première fois en 2015 (**84 %**) ou en 2016 (**81 %**). Dans ce cas, le premier suivi peut en effet n'être prévu qu'en 2017, les recommandations préconisant une surveillance colorectale, voire endométriale, tous les deux ans.
- D'une année sur l'autre, la répartition de ce suivi reste sensiblement similaire. Il est principalement pratiqué à l'extérieur (63 %, **2 273** personnes sur les 3 604 suivies fin 2016), dans une moindre mesure au sein des établissements associés aux programmes (31 %, **1 109** / 3 604), tandis que le suivi alterné reste beaucoup plus marginal (6 %, **222** / 3 604).
- 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 ◆▲	1 141	131	▶	1 272	647	543	82	▶	1 272	100 %
PHARE GRAND OUEST	629	25	▶	654	45	609	0	▶	654	100 %
BOURGOGNE - FRANCHE-COMTÉ - GRAND EST (Champagne-Ardenne)	319	160	▶	479	113	286	16	▶	415	87 %
AUVERGNE - RHÔNE-ALPES : Rhône-Alpes	290	7	▶	297	50	135	52	▶	237	80 %
PACA-CORSE	220	35	▶	255	70	153	10	▶	233	91 %
NORMANDIE	152	53	▶	205	16	176	5	▶	197	96 %
NOUVELLE-AQUITAINE : Aquitaine - Limousin	146	3	▶	149	37	105	7	▶	149	100 %
HAUTS-DE-FRANCE : Nord-Pas-de-Calais	134	5	▶	139	24	108	6	▶	138	99 %
CENTRE-VAL DE LOIRE ◆▲	84	21	▶	105	55	44	6	▶	105	100 %
AUVERGNE - RHÔNE-ALPES : Auvergne	47	49	▶	96	22	44	30	▶	96	100 %
MARTINIQUE - GUYANE	33	3	▶	36	4	26	6	▶	36	100 %
HAUTS-DE-FRANCE : Picardie	29	0	▶	29	6	21	2	▶	29	100 %
GRAND EST : Alsace - Lorraine	163	25	▶	188	5	23	0	▶	28	15 %
OCCITANIE : Languedoc-Roussillon	94	53	▶	147	15	0	0	▶	15	10 %
OCCITANIE : Midi-Pyrénées	84	53	▶	137	0	0	0	▶	0*	0 %
TOTAL	3 565	623	▶	4 188	1 109	2 273	222	▶	3 604	86 %

* En région OCCITANIE (Midi-Pyrénées), si le suivi des 137 personnes ayant reçu un PPS dans un contexte de syndrome de Lynch est bien réalisé, celui-ci ne bénéficiait pas encore de l'appui logistique du programme au 31 décembre 2016.

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

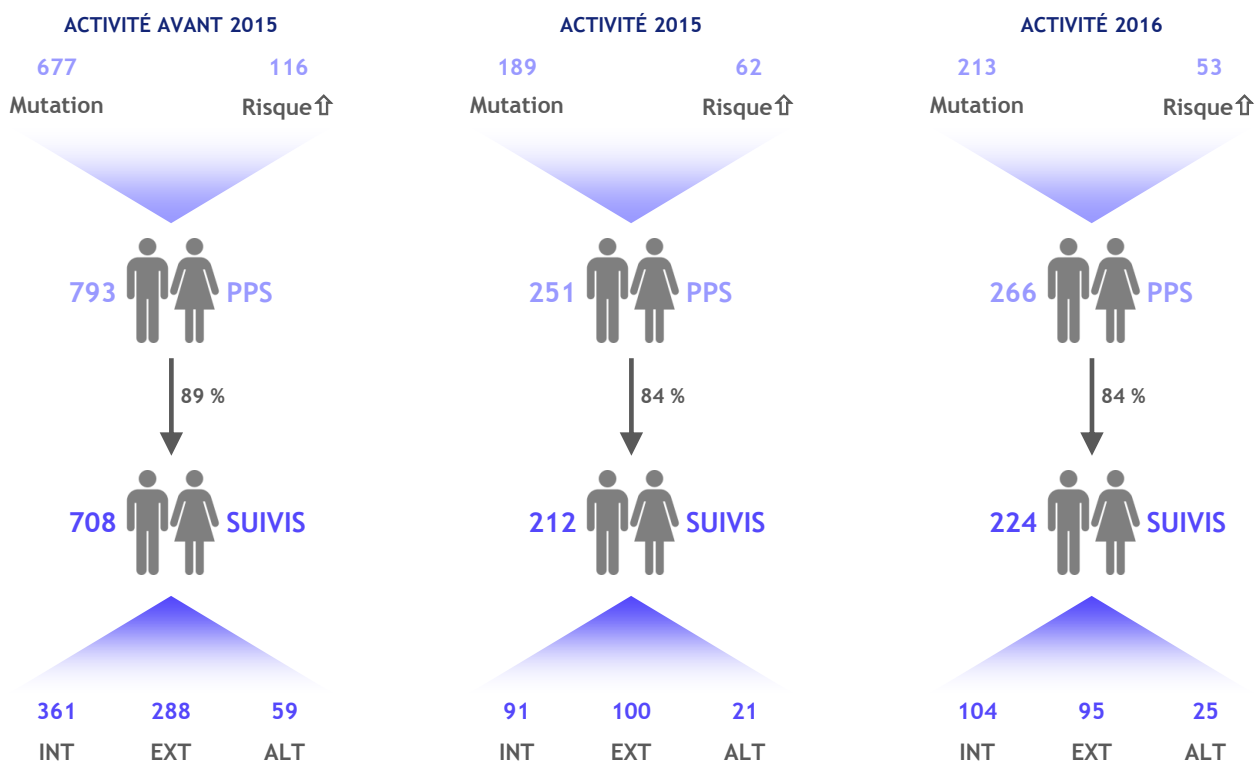
RISQUE ↑ : personnes présentant un risque très élevé de syndrome de Lynch sans altération identifiée

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

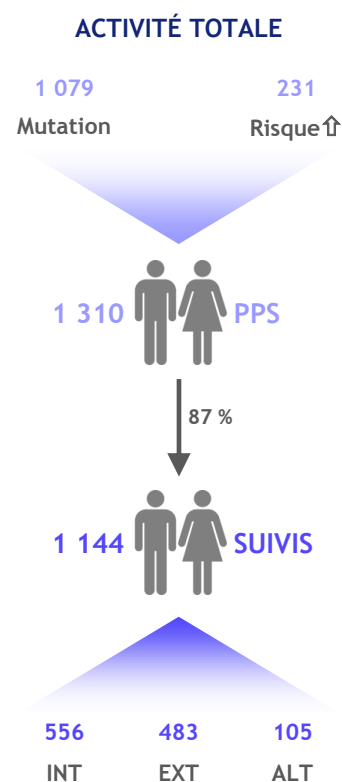
3.3. Polyposes adénomateuses familiales

[FIGURE 25] ► Programmes de suivi • Polyposes adénomateuses familiales

► Nombre de personnes (cas index et apparentés) ayant reçu un PPS avant 2015, en 2015 et en 2016, 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, **1 310** personnes ont reçu un PPS fin 2016 : **1 079** porteuses d'une altération génétique en lien avec une polypose adénomateuse familiale (Mutation) (82 %) et **231** à risque très élevé de polypose adénomateuse familiale sans altération identifiée (Risque ↑) (18 %).
- **87 %** d'entre elles, soit **1 144** personnes, ont bénéficié d'au moins une séquence de suivi, ce taux restant assez stable quelle que soit l'année de remise du PPS.
- Si ce suivi avait principalement lieu en interne avant 2015, avec **361** personnes suivies au sein des établissements associés aux programmes sur **708** (51 %), il se répartit de manière équivalente en 2015 et 2016 entre établissements associés aux programmes (**195** personnes suivies sur 436, 45 %) et établissements extérieurs (**195** / 436, 45 %), **46** personnes ayant par ailleurs opté pour un suivi alterné (10 %).
- 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 ◆▲	483	107	▶	590	350	195	45	▶	590	100 %
BOURGOGNE - FRANCHE-COMTÉ - GRAND EST (Champagne-Ardenne)	146	18	▶	164	54	93	4	▶	151	92 %
AUVERGNE - RHÔNE-ALPES : Rhône-Alpes	101	0	▶	101	60	15	9	▶	84	83 %
PACA-CORSE	60	14	▶	74	31	39	1	▶	71	96 %
NORMANDIE	45	30	▶	75	6	56	2	▶	64	85 %
CENTRE-VAL DE LOIRE ◆▲	35	21	▶	56	26	22	8	▶	56	100 %
NOUVELLE-AQUITAINE : Aquitaine - Limousin	45	2	▶	47	18	26	1	▶	45	96 %
MARTINIQUE - GUYANE	40	1	▶	41	3	4	34	▶	41	100 %
HAUTS-DE-FRANCE : Picardie	20	0	▶	20	4	15	1	▶	20	100 %
HAUTS-DE-FRANCE : Nord-Pas-de-Calais	19	0	▶	19	4	15	0	▶	19	100 %
AUVERGNE - RHÔNE-ALPES : Auvergne	3	0	▶	3	0	3	0	▶	3	100 %
OCCITANIE : Languedoc-Roussillon *	13	32	▶	45	0	0	0	▶	0	0 %
GRAND EST : Alsace - Lorraine *	43	1	▶	44	0	0	0	▶	0	0 %
OCCITANIE : Midi-Pyrénées *	26	5	▶	31	0	0	0	▶	0	0 %
PHARE GRAND OUEST *	0	0	▶	0	0	0	0	▶	0	/
TOTAL	1 079	231	▶	1 310	556	483	105	▶	1 144	87 %

* Si quasiment tous les programmes, mis à part le programme PHARE GRAND OUEST, ont débuté leur activité d'élaboration et de remise des PPS dans un contexte de polypose adénomateuse familiale, la coordination du suivi des personnes concernées, via un appui logistique, n'avait pas débuté au 31 décembre 2016 pour quatre d'entre eux : OCCITANIE (Languedoc-Roussillon), GRAND EST (Alsace - Lorraine), OCCITANIE (Midi-Pyrénées) et PHARE GRAND OUEST.

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

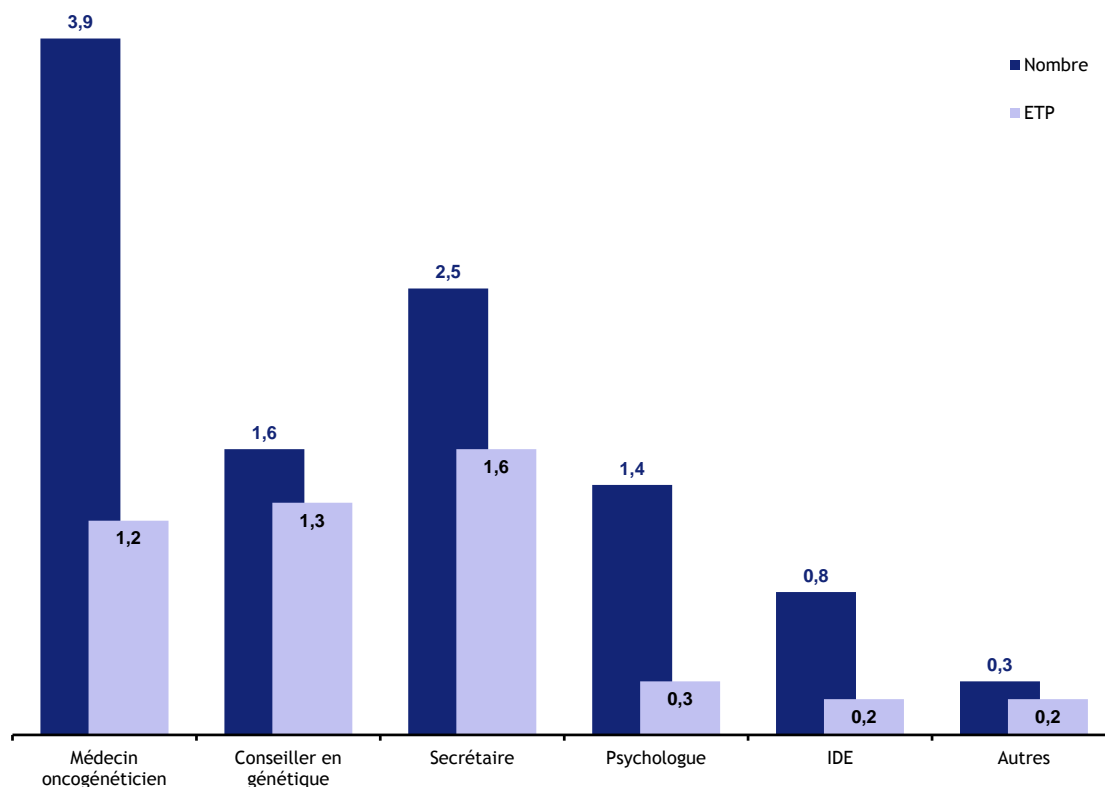
INT : suivi en interne, au sein des établissements associés aux programmes | **EXT** : suivi à l'extérieur | **ALT** : suivi alterné

RESSOURCES HUMAINES EN ONCOGÉNÉTIQUE

1. CONSULTATIONS

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

► Répartition moyenne des différentes catégories de personnel entre les consultations ◀



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

► Personnel recruté sur les crédits DGOS ◀

	Personnel en 2016		Personnel recruté sur les crédits DGOS		
	NB	ETP	NB	ETP	Part de renforcement ETP
Médecins oncogénéticiens	185	56,8	58	24,0	42,3 %
Conseillers en génétique	77	62,2	62	50,5	81,2 %
Secrétaires	119	75,3	84	54,0	71,7 %
Psychologues	65	13,9	37	8,2	59,0 %
IDE	37	8,7	14	4,2	48,3 %
Autres	13	7,8	12	6,8	87,2 %
	496	224,7	267	147,7	65,7 %

En 2016, 496 personnes, consacrant 224,7 ETP à l'activité d'oncogénétique, travaillent au sein des consultations. Une équipe de consultation est ainsi composée de 10,5 collaborateurs en moyenne, consacrant 4,8 ETP à l'activité d'oncogénétique et effectuant 1 528 consultations par an. Grâce à différentes vagues de financements depuis 2003, les consultations d'oncogénétique sont soutenues à hauteur de 6 673 950 € annuels auxquels s'ajoute une enveloppe de 860 000 €, déléguée pour la première fois en 2015 puis renouvelée en 2016 et 2017. Ces crédits permettent de financer 65,7 % des ETP exerçant au sein des consultations, soit 147,7 ETP sur les 224,7 existants.

2. SUIVI

[TABLEAU 11] ► Programmes de suivi • Ressources humaines

► Par programme, postes créés et composant les équipes au 31 décembre 2016 ◀

Programmes	Coordinateur 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	1	1,0							6	2,3	1	0,25	4	0,9
AUVERGNE - RHÔNE-ALPES : Rhône-Alpes							1	0,1	7	5,75			4	1,9
BOURGOGNE - FRANCHE-COMTÉ GRAND EST (Champagne-Ardenne)	2	2,0							1	0,5	1	0,2	6	3,6
CENTRE-VAL DE LOIRE ◆▲	1	1,0	1	1,0										
GRAND EST : Alsace - Lorraine	4	2,8					2	0,45	2	0,7	1	0,8	1	0,4
HAUTS-DE-FRANCE : Nord-Pas-de-Calais			1	0,4	1	1,0			1	1,0	1	0,3		
HAUTS-DE-FRANCE : Picardie									1	0,3				
ÎLE-DE-FRANCE : APHP ●	2	0,8							3	1,6			1	1,0
ÎLE-DE-FRANCE : APHP - Curie - Gustave Roussy ◆▲	2	1,1	2	0,5			1	0,1	8	5,5	1	1,0	2	1,8
ÎLE-DE-FRANCE : Curie - Gustave Roussy ●	2	1,5							2	1,5			2	1,1
MARTINIQUE - GUYANE									1	0,5				
NORMANDIE	1	1,0							1	1,0			3	1,5
NOUVELLE-AQUITAINE : Aquitaine - Limousin	1	0,2			1	0,2			2	0,8			1	0,5
OCCITANIE : Languedoc-Roussillon	1	1,0											1	0,8
OCCITANIE : Midi-Pyrénées	4	0,8					1	0,5	1	0,6	1	0,1	2	1,0
PACA - CORSE	1	1,0							3	2,2			1	0,5
PHARE GRAND OUEST	1	1,0							9	3,9			3	1,4
	23	15,2	4	1,9	2	1,2	5	1,15	48	28,15	6	2,65	31	16,4

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Le développement du diagnostic des prédispositions génétiques aux cancers, *via* le renforcement du dispositif national d'oncogénétique (consultations, laboratoires et suivi), est porté par les trois Plans cancer successifs (2003-2007, 2009-2013 et 2014-2019). En 2016, le dispositif d'oncogénétique s'organise autour de :

- ▶ 147 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.

En progression régulière depuis 2003, le nombre global de consultations atteint son niveau le plus élevé en 2016, avec 71 821 consultations réalisées sur l'ensemble du territoire (France métropolitaine et départements d'outre-mer). Les niveaux d'activité atteints d'une année sur l'autre révèlent une structuration régionale continue et un accroissement durable de l'accès aux consultations d'oncogénétique. Malgré cela, des retards persistent dans certaines régions qui affichent un accès encore trop restreint au dispositif d'oncogénétique. L'évolution 2015-2016 du nombre global de consultations (+ 13 %) conduit logiquement une augmentation du nombre de cas index (28 304) et d'apparentés (10 302) testés par les 25 laboratoires d'oncogénétique. En 2016, 3 963 cas index et 4 225 apparentés ont ainsi été identifiés comme porteurs d'une mutation les prédisposant héréditairement à un cancer (tous gènes confondus).

Ces fortes progressions s'accompagnent d'un allongement des délais d'obtention d'un rendez-vous en consultation (médiane de 14 semaines pour un cas index en 2016). Parallèlement, les délais de réponse de la part des laboratoires se réduisent dans un contexte de suspicion de syndrome seins-ovaires (médiane de 24 semaines pour un test génétique complet chez un cas index) et de syndrome de Lynch (médiane de 26 semaines). Qui plus est, lorsque le résultat du test génétique a une incidence directe sur le parcours de soins du patient, consultations et laboratoires ont mis en place des procédures accélérées, permettant de réduire considérablement le délai de rendu des résultats. Compte tenu de la gravité des pathologies et de l'impact des résultats de génétique constitutionnelle sur la prévention et le suivi des familles à risque très élevé de cancer, l'effort doit se poursuivre afin d'optimiser les durées de toutes les étapes du parcours en oncogénétique (consultation initiale, test génétique, annonce du résultat, remise du PPS).

Les consultations dédiées au syndrome seins-ovaires et aux pathologies digestives (syndrome de Lynch et polyposes adénomateuses familiales principalement) représentent 89 % du nombre total de consultations. Alors que des progressions importantes et régulières sont observées depuis 2003 concernant le syndrome seins-ovaires, l'identification des personnes atteintes par un syndrome de Lynch n'est pas encore optimale. Depuis 2003, le dispositif d'oncogénétique a en effet permis d'identifier 28 897 personnes porteuses d'une altération génétique en lien avec le syndrome seins-ovaires et seulement 9 556 personnes porteuses d'une mutation liée au syndrome de Lynch, alors que les incidences de ces deux prédispositions sont pourtant proches.

La progression du nombre de consultations dédiées au syndrome seins-ovaires devrait se poursuivre dans les années à venir avec l'arrivée de thérapies ciblées s'adressant à des patientes porteuses d'une altération génétique constitutionnelle. Premier inhibiteur de PARP à avoir obtenu une AMM européenne, l'olaparib peut, par exemple, être prescrit en traitement d'entretien à des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire ; la sensibilité de la tumeur au platine et la présence de mutations constitutionnelles et/ou tumorales des gènes *BRCA1* et *BRCA2* conditionnant la prescription. La fréquence élevée de ces mutations dans les cancers de l'ovaire ainsi que le caractère constitutionnel de la majorité d'entre elles confèrent une portée familiale majeure aux tests génétiques *BRCA* à réaliser dans l'optique d'une prescription potentielle d'inhibiteur de PARP. Afin d'encadrer le parcours de ces patientes en génétique oncologique, l'INCa a publié un outil pour la pratique au sein duquel une consultation d'oncogénétique est préconisée, dès le diagnostic initial, pour toute nouvelle patiente atteinte d'un cancer de l'ovaire⁴.

⁴ Cancer de l'ovaire et inhibiteur de PARP : parcours des patientes en génétique oncologique - Institut national du cancer - Collection Outils pour la pratique - Février 2017

Cette préconisation s'applique également aux patientes en situation de rechute pour lesquelles consultation d'oncogénétique et recherche du statut *BRCA* n'ont pas été réalisées auparavant. Dans un tel contexte, une évolution importante du nombre de consultations dédiées aux cancers de l'ovaire isolés est à noter depuis trois ans, avec 3 374 consultations réalisées en 2016 contre 2 445 en 2015 et seulement 1 185 en 2014.

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 somatique 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 patients) et ceux parvenant au dispositif d'oncogénétique suite à ce screening tumoral (707) montre que l'orientation en oncogénétique reste encore insuffisante. Pour remédier à ce déficit d'accès, différentes actions ont été menées ou sont en cours de réalisation. Elles visent à :

- ▶ accroître la connaissance de ce syndrome et la prescription de tests somatiques 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 somatiques, de la prescription au rendu du résultat ;
- ▶ renforcer les interactions entre les professionnels d'une région (cliniciens, oncogénéticiens, biologistes moléculaires et pathologistes)
- ▶ mieux informer les patients concernés.

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, notamment pour les personnes potentiellement porteuses d'une mutation les prédisposant à une pathologie digestive. 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 2016, dans un contexte de syndrome seins-ovaires, de syndrome de Lynch et de polypose adénomateuse familiale, 22 120 personnes au total ont reçu un programme personnalisé de suivi (10 701 au 31 décembre 2014) et 78 % d'entre elles (17 268 ; 8 238 au 31 décembre 2014) ont bénéficié d'au moins une séquence de suivi coordonnée par les programmes.

Les différentes actions portées par les trois Plans cancer et menées par l'INCa et la DGOS 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.

ONCOGÉNÉTIQUE EN 2016
/consultations, laboratoires et suivi



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 : 978-2-37219-350-4
ISBN net : 978-2-37219-351-1

DEPÔT LÉGAL DÉCEMBRE 2017

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
diffusion@institutcancer.fr

ADONCOG17

e-cancer.fr

