

# Synthèse du rapport

## sur l'estimation des besoins de la population pour les 10 années à venir en termes d'accès aux consultations et aux tests d'oncogénétique

L'analyse de l'activité d'oncogénétique, soutenue dans le cadre du Plan Cancer entre 2003 et 2007, laisse augurer une évolution importante des consultations et des tests génétiques dans les prédispositions à l'origine de formes héréditaires de cancers communs pour lesquels des gènes sont identifiés (essentiellement les prédispositions aux cancers du sein et de l'ovaire et les prédispositions aux cancers colorectaux).

Pour répondre à la mission qui lui a été confiée par l'Institut National du Cancer, le groupe de travail a cherché à répondre à 5 questions fondamentales. Quelle est l'utilité clinique des consultations et des tests ? Les recommandations actuelles sur l'identification et la prise en charge des personnes prédisposées ont-elles bien été appliquées ? Doit-on modifier les critères d'accès aux consultations et aux tests ? Quel serait l'impact de

telles modifications ? Faut-il modifier l'organisation de l'oncogénétique ? Le rapport se termine par des recommandations sur la prise en charge, mais également sur les études à mener pour mieux évaluer les conséquences des recommandations.

### UTILITÉ CLINIQUE DES CONSULTATIONS ET DES TESTS

Les expertises réalisées en 2003 sur l'identification et la prise en charge des personnes porteuses d'une prédisposition majeure ont émis un certain nombre de recommandations pour les indications de consultation

COLLECTION  
Études & expertises

COMMENT DOIT ÉVOLUER  
LE DISPOSITIF ACTUEL  
D'ONCOGÉNÉTIQUE ?

#### GROUPE DE TRAVAIL :

Nadine ANDRIEU, Patrick ARVEUX, Valérie BONADONA, Catherine BONAÏTI-PELLIÉ (coordinatrice), Bruno BUECHER, Marc DELPECH, Damien JOLLY, Claire JULIAN-REYNIER, Elisabeth LUPORSI, Catherine NOGUÈS, Frédérique NOWAK, Sylviane OLSCHWANG, Fabienne ORSI, Pascal PUJOL, Jean-Christophe SAURIN, Olga SINILNIKOVA, Dominique STOPPA-LYONNET, François THÉPOT.

## RÉSUMÉ DU RAPPORT, SUR L'ESTIMATION DES BESOINS DE LA POPULATION POUR LES 10 ANNÉES À VENIR EN TERMES D'ACCÈS AUX CONSULTATIONS ET AUX TESTS D'ONCOGÉNÉTIQUE

d'oncogénétique et de prescription et un test chez les personnes atteintes (cas index) et leurs apparentés indemnes selon qu'une mutation est identifiée ou non dans la famille. L'utilité clinique de ces recommandations peut être évaluée par l'importance des risques chez les personnes prédisposées, l'efficacité des recommandations pour l'identification de ces personnes, le bénéfice des mesures de prévention en termes de survie et de qualité de vie et l'impact psycho-social de la consultation et des tests.

Dans les prédispositions aux cancers du sein et de l'ovaire liées aux mutations des gènes BRCA1 ou BRCA2, qui confèrent un risque élevé de ces tumeurs, l'identification et la prise en charge par chirurgie prophylactique des personnes prédisposées permet de diminuer l'incidence des cancers et d'améliorer la survie. On observe par ailleurs une réduction de l'anxiété spécifiquement liée à la survenue potentielle d'un cancer chez les femmes opérées mais ces interventions chirurgicales ont un impact sur l'image du corps et la vie sexuelle des femmes concernées.

En ce qui concerne le dépistage par imagerie, l'efficacité sur la réduction de la mortalité n'a pas encore été démontrée mais l'acceptabilité de cette surveillance est très supérieure à celle de la chirurgie prophylactique. Les consultations d'oncogénétique permettent une meilleure information des personnes sur les risques encourus sans entraîner, à terme, de surcroît d'anxiété secondaire. L'identification des personnes prédisposées n'est cependant pas optimale. En effet, l'indication de prescription d'un test génétique repose sur des critères familiaux qui permettent de détecter au maximum seulement 55 % des femmes mutées atteintes de cancer et présentent donc une sensibilité insuffisante.

Dans les prédispositions aux cancers colorectaux, les mutations des gènes MMR confèrent un risque élevé de ces tumeurs, mais aussi de tumeurs de l'endomètre et d'autres organes. L'utilité clinique de l'identification et de la prise en charge des personnes prédisposées est

très importante. L'amélioration de la survie chez les personnes dépistées est considérable pour le côlon et le rectum, mais n'est pas encore évaluée pour les autres localisations tumorales liées au syndrome HNPCC/Lynch. La sensibilité théorique des critères de recherche de mutations des gènes MMR basés sur le phénotype MSI des tumeurs est très bonne et permet de détecter plus de 90 % des personnes mutées atteintes. En revanche, la sensibilité des critères familiaux seuls, qui sont de fait appliqués, est nettement plus faible, de l'ordre de 40 %.

### DIFFUSION DES RECOMMANDATIONS

La diffusion des recommandations en matière de consultations et de tests génétiques pour l'identification des prédispositions n'est pas encore optimale. Elle peut être améliorée dans les prédispositions aux cancers du sein et de l'ovaire mais surtout dans les cancers colorectaux où l'on constate un déficit très important de consultations et de tests. Ce déficit est particulièrement important pour les indications basées sur le phénotype MSI des tumeurs. Il y a encore relativement peu de données sur la dynamique de l'information transmise par le cas index aux apparentés indemnes. Les études sur les comportements de santé des personnes prédisposées sont encore peu nombreuses et restreintes aux prédispositions aux cancers du sein et de l'ovaire dans lesquelles on observe, en France, un faible taux de chirurgie prophylactique, en comparaison avec d'autres pays.

### PROPOSITION D'ÉLARGISSEMENT DES RECOMMANDATIONS POUR L'IDENTIFICATION DE MUTATIONS

Compte tenu de la faible sensibilité des critères familiaux recommandés actuellement pour l'identification des femmes porteuses d'une mutation BRCA1 ou BRCA2, le groupe propose un élargissement à l'ensemble des cancers de l'ovaire survenus avant l'âge de 70 ans mais aussi aux cancers de l'ovaire survenant à partir de

cet âge s'il existe un antécédent familial de cancer du sein et de l'ovaire chez un apparenté du 1<sup>er</sup> degré.

Cette extension permettrait de détecter 70 % des femmes mutées atteintes, sans beaucoup augmenter le nombre de personnes qui seront testées et chez qui on ne trouvera pas de mutation. En revanche, le groupe ne préconise pas actuellement d'élargir les indications aux caractéristiques tumorales telles que les tumeurs « triples négatives ». En ce qui concerne l'identification des personnes porteuses d'une mutation d'un gène MMR, aucun élargissement des critères n'est préconisé puisque ces critères, s'ils étaient appliqués, auraient une très bonne efficacité.

Il n'est pas envisagé d'élargir les critères à l'ensemble des personnes atteintes d'un cancer fréquent ni *a fortiori* à une population de personnes indemnes en l'absence de mutation identifiée chez un cas index. Les raisons principales en sont, outre le coût engendré par l'augmentation considérable de consultations et de tests, le manque actuel de connaissances sur les risques chez les personnes prédisposées en dehors du contexte familial et la difficulté d'interprétation de certaines mutations. L'aspect technique de la recherche de mutation peut apparaître actuellement comme un frein possible à l'élargissement des recommandations en raison de leur coût, dû en particulier à la grande taille des gènes et à la très grande variété des mutations délétères observées en France. Compte tenu de la rapidité d'évolution des techniques, il est probable que cet aspect se situera au second plan dans l'avenir.

#### IMPACT DES RECOMMANDATIONS SUR LE NOMBRE DE TESTS ET DE CONSULTATIONS ET SUR LE NOMBRE DE PERSONNES À PRENDRE EN CHARGE MÉDICALEMENT

On peut s'attendre à une augmentation importante des besoins en matière de consultations d'oncogénétique et de tests dans les prédispositions majeures aux can-

cers. Dans les prédispositions aux cancers du sein et de l'ovaire, cette augmentation sera la conséquence d'une meilleure diffusion des recommandations et de l'information dans les familles, mais surtout d'un élargissement des indications que nous proposons pour les critères de recherche de mutations BRCA1/2. Cet élargissement aurait pour conséquence une augmentation substantielle (d'un facteur proche de 2) du nombre des consultations et des tests génétiques, mais une faible augmentation (5 %) des prises en charge de personnes à risque, donc des examens médicaux et des actes de chirurgie prophylactique. Dans les prédispositions aux cancers colorectaux, la simple adéquation aux recommandations actuelles devrait prédire une très forte augmentation (d'un facteur supérieur à 3) du nombre de tests génétiques et de consultations d'oncogénétique par rapport à la pratique actuelle, et dans une moindre mesure (60 %) du nombre de personnes à surveiller médicalement. Le nombre de consultations risque également de s'accroître du fait du dépistage de masse du cancer colorectal qui va entraîner la découverte d'un certain nombre de polyposes multiples justifiant une consultation de génétique et éventuellement la recherche d'une mutation du gène MYH dont les indications sont à clarifier. Par ailleurs, il paraît important de réfléchir dès à présent à des mesures pour favoriser l'organisation, l'homogénéisation, et l'évaluation de la prise en charge clinique des nombreux patients identifiés comme porteurs de mutations délétères.

#### PROPOSITION D'OPTIMISATION DE L'ORGANISATION DE L'ONCOGÉNÉTIQUE

L'élargissement et la diffusion des recommandations pour l'accès aux consultations et aux tests génétiques laissent prévoir une augmentation importante de l'activité d'oncogénétique qui doit cependant continuer d'être étroitement encadrée, en particulier pour la prescription des tests génétiques qui doit s'effectuer au sein

## RÉSUMÉ DU RAPPORT, SUR L'ESTIMATION DES BESOINS DE LA POPULATION POUR LES 10 ANNÉES À VENIR EN TERMES D'ACCÈS AUX CONSULTATIONS ET AUX TESTS D'ONCOGÉNÉTIQUE

d'une consultation d'oncogénétique. L'augmentation d'activité nécessitera une optimisation de l'organisation et une augmentation de la capacité d'absorption. Les ressources nécessaires à cette optimisation de l'organisation devront faire l'objet d'une évaluation rigoureuse. Elles permettront de faire face aux nouvelles prédispositions qui seront probablement identifiées dans les cancers fréquents dans un avenir proche.

### CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

L'analyse des besoins en oncogénétique a permis de soulever un certain nombre de questions et de souligner la nécessité de mettre en place des expertises spécifiques. Dans les prédispositions aux cancers du sein et de l'ovaire, il semble important d'évaluer l'intérêt de prendre en compte les caractéristiques tumorales pour la recherche de mutations, mais aussi sur l'analyse des résistances aux moyens de diagnostic et de prévention aussi bien du côté du personnel soignant que de celui des patients. Il conviendrait également de réfléchir à la prise en compte des facteurs modificateurs des risques récemment mis en évidence.

Dans les prédispositions aux cancers colorectaux, il serait indispensable de mieux analyser les freins à la diffusion des recommandations pour l'identification des mutations MMR et de trouver des mesures pour la promouvoir. Par ailleurs, une expertise spécifique sur les mutations du gène MYH devrait être organisée rapidement car des recherches de mutations sont déjà engagées dans les familles, alors que la réflexion sur la prise en charge est encore en cours. La publication de recommandations dans ce domaine est une priorité, d'autant que la généralisation du dépistage du cancer colorectal conduit à diagnostiquer de plus en plus de polyposes, dont certaines sont probablement des indications à la recherche de telles mutations.

Il est important de rappeler que les estimations données dans ce rapport sont basées sur des schémas simplificateurs et donc sur des chiffres assez imprécis. Il faut donc les prendre comme des ordres de grandeur qui guideront la réflexion sur les mesures à prendre mais qui devront être régulièrement réévalués en fonction des nouvelles connaissances.

Pour améliorer les connaissances qui alimenteront les futures expertises, un certain nombre de recherches pourraient être encouragées et soutenues, telles que la poursuite du suivi des femmes porteuses d'une mutation BRCA1 ou BRCA2 (cohorte GENEPSO), et son extension aux femmes identifiées comme porteuses de mutation en dehors de critères familiaux. Parallèlement, la mise en place d'une cohorte de personnes trouvées porteuses d'une mutation d'un gène MMR, voire de MYH, est nécessaire. Par ailleurs, l'expérience des consultations pourrait être mise à profit pour une mise en commun de données ayant pour objectif l'étude de la diffusion de l'information parmi les apparentés des cas index et en étudier les déterminants, sur un petit nombre de centres volontaires. Enfin, une étude sur les facteurs incitant ou non les femmes à la chirurgie prophylactique pourrait nous aider à mieux comprendre les raisons de son faible recours France.

Pour conclure, l'application effective des indications de consultations et de tests et leur élargissement proposé dans ce rapport permettront de faire bénéficier un plus grand nombre de personnes d'une prévention avérée efficace. Pour que ce bénéfice soit effectif, il faut que ces recommandations soient accompagnées d'une organisation optimale des différents circuits nécessaires à leur réalisation, mais aussi d'un encadrement très strict des modalités d'identification, de prise en charge et de suivi des prédispositions héréditaires.

---

Ce document est téléchargeable gratuitement sur le site :

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