



Synthèse de l'activité d'oncogénétique 2010

CONSULTATIONS ET LABORATOIRES

COLLECTION
Rapports & synthèses

ACTIVITÉ 2010 D'ONCOGÉNÉTIQUE
ET ÉVOLUTION DU DISPOSITIF
D'ONCOGÉNÉTIQUE

BILAN D'ACTIVITÉ
DES CONSULTATIONS
ET DES LABORATOIRES
D'ONCOGÉNÉTIQUE

FOCUS SUR LES PATHOLOGIES
PRINCIPALES :
CONSULTATIONS, PRESCRIPTIONS,
EXAMENS GÉNÉTIQUES, NOMBRE
DE PERSONNES PORTEUSES D'UNE
MUTATION DE PRÉDISPOSITION

L'Institut National du Cancer est l'agence nationale sanitaire et scientifique chargée de coordonner la lutte contre le cancer en France.

Ce document est téléchargeable sur le site :

www.e-cancer.fr

CE DOCUMENT S'INSCRIT DANS LA MISE EN ŒUVRE
DU PLAN CANCER 2009-2013.

Mesure 23

Développer des prises en charge spécifiques pour les personnes atteintes de cancers rares ou porteuses de prédispositions génétiques ainsi que pour les personnes âgées, les enfants et les adolescents.

Action 23.3 Suivre les personnes à risque génétique.



Ce document doit être cité comme suit : © *Synthèse de l'activité d'oncogénétique 2010*. Collection Rapports & synthèses, ouvrage collectif édité par l'INCa, Boulogne-Billancourt, janvier 2012.

Il peut être reproduit ou diffusé librement pour un usage personnel et non destiné à des fins commerciales ou pour de courtes citations. Pour tout autre usage, il convient de demander l'autorisation auprès de l'INCa en remplissant le formulaire de demande de reproduction disponible auprès de la direction de la communication de l'INCa à l'adresse suivante : publication@institutcancer.fr

CONTEXTE

L'identification de gènes de prédisposition a permis l'introduction de nouveaux examens génétiques destinés aux personnes dont les antécédents médicaux, personnels et/ou familiaux, sont évocateurs d'une forme héréditaire de cancer. Le développement du diagnostic des prédispositions aux formes héréditaires de cancer, *via* le renforcement du dispositif national d'oncogénétique (consultations et laboratoires), a été intégré dans les deux Plans cancer successifs (2003-2007 et 2009-2013).

Actuellement, le dispositif d'oncogénétique s'organise autour de 48 établissements de santé (ou associations d'établissements) effectuant des consultations d'oncogénétique. Certains établissements ayant mis en place des consultations délocalisées (encore appelées consultations avancées), 117 sites de consultation, se répartissant dans 76 villes, sont dénombrés, en 2010, sur l'ensemble du territoire (France métropolitaine et départements d'outre-mer). Le dispositif se compose par ailleurs de 25 laboratoires d'oncogénétique en charge de la réalisation des examens génétiques prescrits par les consultations. 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 se voient ensuite proposer une stratégie de prise en charge spécifique, basée sur la surveillance et/ou la chirurgie prophylactique, adaptée aux différents risques tumoraux associés à l'altération génétique identifiée. Des recommandations ont été établies à ce sujet par des groupes d'experts réunis à la demande du Ministère de la Santé en 2004 et par l'INCa¹. Cette prise en charge, tout au long de la vie de la personne, est nécessairement pluridisciplinaire, rendant indispensable l'établissement de liens structurés entre l'ensemble des acteurs impliqués, à l'échelon des établissements comme à l'échelon régional. A cet effet, un appel à projets DGOS/INCa a été lancé en 2009 afin de mettre en œuvre des expériences pilotes visant à favoriser le suivi et la prise en charge globale, médicale et chirurgicale, des personnes prédisposées héréditairement au cancer. Un bilan présentant l'état d'avancement des projets et leurs perspectives d'évolution a été publié par l'INCa². Un déploiement national de l'action, visant à donner un accès à cette prise en charge personnalisée sur l'ensemble du territoire, est prévu au cours de l'année 2012.

Cette synthèse de l'activité d'oncogénétique 2010 s'adresse ainsi tout particulièrement à l'ensemble des professionnels de santé intervenant ou pouvant intervenir dans l'identification, la prise en charge et la surveillance des personnes prédisposées héréditairement au cancer.

¹ F. Eisinger et al., "Identification et prise en charge des prédispositions héréditaires aux cancers du sein et de l'ovaire", Bulletin du cancer 2004, 91 (3), 219-37.

S. Olschwang et al., "Identification et prise en charge du syndrome HNPCC, prédisposition héréditaire aux cancers du côlon, du rectum et de l'utérus", Bull Cancer 2004 ; 91 (4) : 303-15

Principales recommandations de prise en charge des femmes porteuses d'une mutation de *BRCA1* ou *BRCA2* - Institut National du Cancer - Collection Traitements, Soins et Innovation - Avril 2009

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

La polypose associée aux mutations bi-alléliques du gène *MUTYH* - Institut National du Cancer - Collection Etudes et Expertises - Juin 2011

² Bilan des expériences pilotes pour la prise en charge multidisciplinaire des personnes prédisposées héréditairement au cancer, années 2010 et 2011 (1^{er} janvier - 31 mai) - Collection Rapports et Synthèses - Janvier 2012

DISPOSITIF D'ONCOGÉNÉTIQUE EN QUELQUES CHIFFRES...

- **117 sites de consultations**, dépendant de 48 établissements de santé, sont répartis dans **76 villes**, en France métropolitaine et au sein des départements d'outre-mer.
- **36 163 consultations d'oncogénétique** ont été réalisées en 2010, soit une augmentation de + 7 % par rapport à 2009.
- **14 573 nouvelles familles** ont bénéficié d'une consultation d'oncogénétique en 2010, soit une progression de + 4 % entre 2009 et 2010.
- **10 437 cas index** et **4 863 apparentés** se sont vus prescrire un examen génétique (respectivement + 9 % et + 5 % par rapport à 2009).
- **72 gènes différents** ont été analysés en 2010 par les 25 laboratoires d'oncogénétique.
- **46 977 examens génétiques** ont été réalisés en 2010, soit une progression de + 14 % entre 2009 et 2010 (tous gènes confondus).
- **2 168 cas index** et **2 140 apparentés** ont été identifiés comme porteurs d'une mutation les prédisposant génétiquement à un cancer en 2010.
- **Pathologies principales (cas index et apparentés confondus)**

	Syndrome seins-ovaires		
	2009	2010	2009-2010
Consultations d'oncogénétique	20 855	22 489	+ 8 %
Prescriptions d'une analyse génétique BRCA	9 258	9 627	+ 4 %
Nombre de personnes porteuses d'une mutation BRCA	1 809	1 961	+ 8 %

	Pathologies digestives		
	2009	2010	2009-2010
Consultations d'oncogénétique	7 734	8 013	+ 4 %
Prescriptions d'une analyse génétique MMR	1 948	2 025	+ 4 %
Nombre de personnes porteuses d'une mutation MMR	630	644	+ 2 %

Depuis 2003, grâce aux 233 714 examens génétiques mis en œuvre, le dispositif d'oncogénétique a permis d'identifier **27 297 personnes porteuses d'une mutation les prédisposant héréditairement à un cancer**, parmi lesquelles :

- **10 449 personnes porteuses d'une mutation BRCA** les prédisposant héréditairement à un risque élevé de cancer du sein et/ou de l'ovaire ;
- **4 346 personnes porteuses d'une mutation MMR ou EPCAM** les prédisposant plus particulièrement à un risque élevé de cancer colorectal ou de l'endomètre ;
- **1 548 personnes porteuses d'une mutation APC** et **121 personnes porteuses de mutations bi-alléliques du gène MUTYH** (depuis 2009) les prédisposant héréditairement à un risque élevé de polypose adénomateuse.

Ont participé à l'élaboration de cette synthèse :

- **Julien BLIN**, Mission Anatomopathologie et Génétique,
Direction des Soins et de la Vie des Malades, Institut National du Cancer
- **Frédérique NOWAK**, responsable de la Mission Anatomopathologie et Génétique,
Direction des Soins et de la Vie des Malades, Institut National du Cancer

Elle a été soumise à la relecture du comité technique de suivi de l'activité d'oncogénétique de l'Institut National du Cancer dont la composition est présentée en annexe 4.

Légende des figures




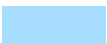



	Données générales
	
	Syndrome seins-ovaires
	Pathologies digestives / Syndrome de Lynch
	Polypose adénomateuse familiale (APC)
	Polypose associée à <i>MUTYH</i> (MAP)
	Autres pathologies

TABLE DES MATIÈRES

CONTEXTE	3
DISPOSITIF D'ONCOGÉNÉTIQUE EN QUELQUES CHIFFRES.....	4
CONSULTATIONS	8
1. ACTIVITÉ DE CONSULTATION	9
1.1. ACTIVITE NATIONALE	9
1.2. ACTIVITE REGIONALE	10
1.2.1. Répartition de l'activité de consultation entre les régions en 2010	10
1.2.2. Évolution de l'activité régionale de consultation.....	11
1.3. ÉTABLISSEMENTS	13
1.3.1. Répartition de l'activité de consultation entre établissements en 2010	13
1.3.2. Évolution de l'activité de consultation entre établissements.....	14
1.4. PATIENTS.....	16
1.4.1. Répartition de l'activité de consultation selon le type de patients en 2010 ..	16
1.4.2. Évolution du nombre de nouvelles familles.....	17
1.5. INDICATIONS DE CONSULTATION	18
1.5.1. Répartition de l'activité de consultation selon l'indication de la consultation en 2010	18
1.5.2. Évolution de l'activité de consultation selon l'indication	19
2. PRESCRIPTIONS	21
2.1. PRESCRIPTIONS D'EXAMENS GENETIQUES EN 2010	21
2.2. ÉVOLUTION DES PRESCRIPTIONS D'EXAMENS GENETIQUES	22
3. DÉLAIS D'OBTENTION D'UN RENDEZ-VOUS	23
4. RESSOURCES HUMAINES.....	25
LABORATOIRES	27
1. ANALYSE QUANTITATIVE DE L'ACTIVITÉ DES LABORATOIRES	28
1.1. ACTIVITE GLOBALE DES LABORATOIRES EN 2010	28
1.2. ÉVOLUTION DE L'ACTIVITE GLOBALE DES LABORATOIRES	29
2. ANALYSES EFFECTUÉES ET MUTATIONS IDENTIFIÉES EN 2010	31
2.1. CAS INDEX.....	31
2.2. APPARENTES	34
3. DÉLAIS DE RÉPONSE POUR LES PRINCIPAUX GÈNES	36
3.1. DELAIS DE REPONSE EN 2010	36
3.1.1. Cas index.....	36
3.1.2. Apparentés	37
3.2. ÉVOLUTION DES DELAIS DE REPONSES.....	38
3.3. DELAIS D'OBTENTION D'UN RENDEZ-VOUS EN CONSULTATION ET DELAIS DE REPONSE DES LABORATOIRES EN 2010	40
4. RESSOURCES HUMAINES.....	41

FOCUS SUR LES PATHOLOGIES PRINCIPALES	43
1. SYNDROME SEINS-OVAIRES.....	44
1.1. CONSULTATIONS.....	44
1.1.1. <i>Consultations en 2010</i>	44
1.1.2. <i>Évolution des consultations</i>	45
1.2. PRESCRIPTIONS	47
1.3. EXAMENS GENETIQUES	48
1.3.1. <i>Stratégies d'analyses en 2010</i>	48
1.3.2. <i>Analyses effectuées et mutations identifiées en 2010</i>	49
1.3.3. <i>Évolution des analyses effectuées et des mutations identifiées</i>	50
1.4. SYNDROME SEINS-OVAIRES - PERSONNES PORTEUSES D'UNE MUTATION DE PREDISPOSITION	52
2. PATHOLOGIES DIGESTIVES.....	53
2.1. CONSULTATIONS.....	53
2.1.1. <i>Consultations en 2010</i>	53
2.1.2. <i>Évolution des consultations</i>	54
2.2. SYNDROME DE LYNCH	56
2.2.1. <i>Prescriptions</i>	56
2.2.2. <i>Examens génétiques</i>	57
2.3. POLYPOSES ADENOMATEUSES FAMILIALES.....	63
2.3.1. <i>Prescriptions</i>	63
2.3.2. <i>Examens génétiques</i>	64
2.4. PATHOLOGIES DIGESTIVES - PERSONNES PORTEUSES D'UNE MUTATION DE PREDISPOSITION	68
CONCLUSION ET PERSPECTIVES.....	69
ANNEXES	71
ANNEXE 1 GÈNES ETUDIÉS EN 2010 ET PATHOLOGIES ASSOCIÉES	72
ANNEXE 2 CONSULTATIONS D'ONCOGÉNÉTIQUE	75
ANNEXE 3 LABORATOIRES D'ONCOGÉNÉTIQUE.....	79
ANNEXE 4 COMITÉS D'ONCOGÉNÉTIQUE	85

CONSULTATIONS

Au niveau national, 48 établissements de santé, effectuant des consultations d'oncogénétique, perçoivent des financements DGOS/INCa (annexe 2). Certains établissements ayant mis en place des consultations délocalisées, 117 sites de consultation, se répartissant dans 76 villes, sont dénombrés en France, en 2010.

Figure 1. 2010 - Dispositif d'oncogénétique - Consultations
Répartition géographique des différents sites de consultation

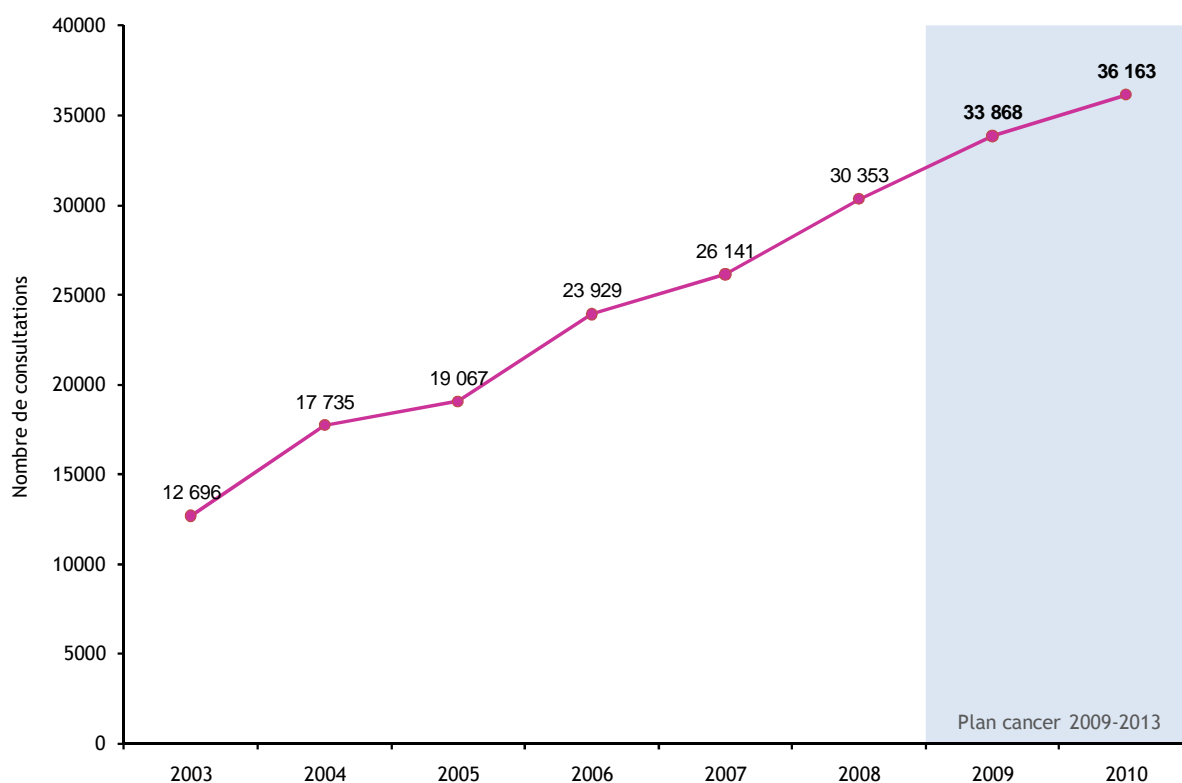


1. ACTIVITÉ DE CONSULTATION

1.1. Activité nationale

En 2010, 36 163 consultations d'oncogénétique ont été réalisées, à la fois pour la prise en charge de nouveaux patients (nouveau patient au sein d'une nouvelle famille et nouveau patient au sein d'une famille connue) mais également dans le cadre du suivi en oncogénétique de patients connus.

Figure 2. Évolution 2003-2010 - Activité globale de consultation
Nombre annuel de consultations de 2003 à 2010

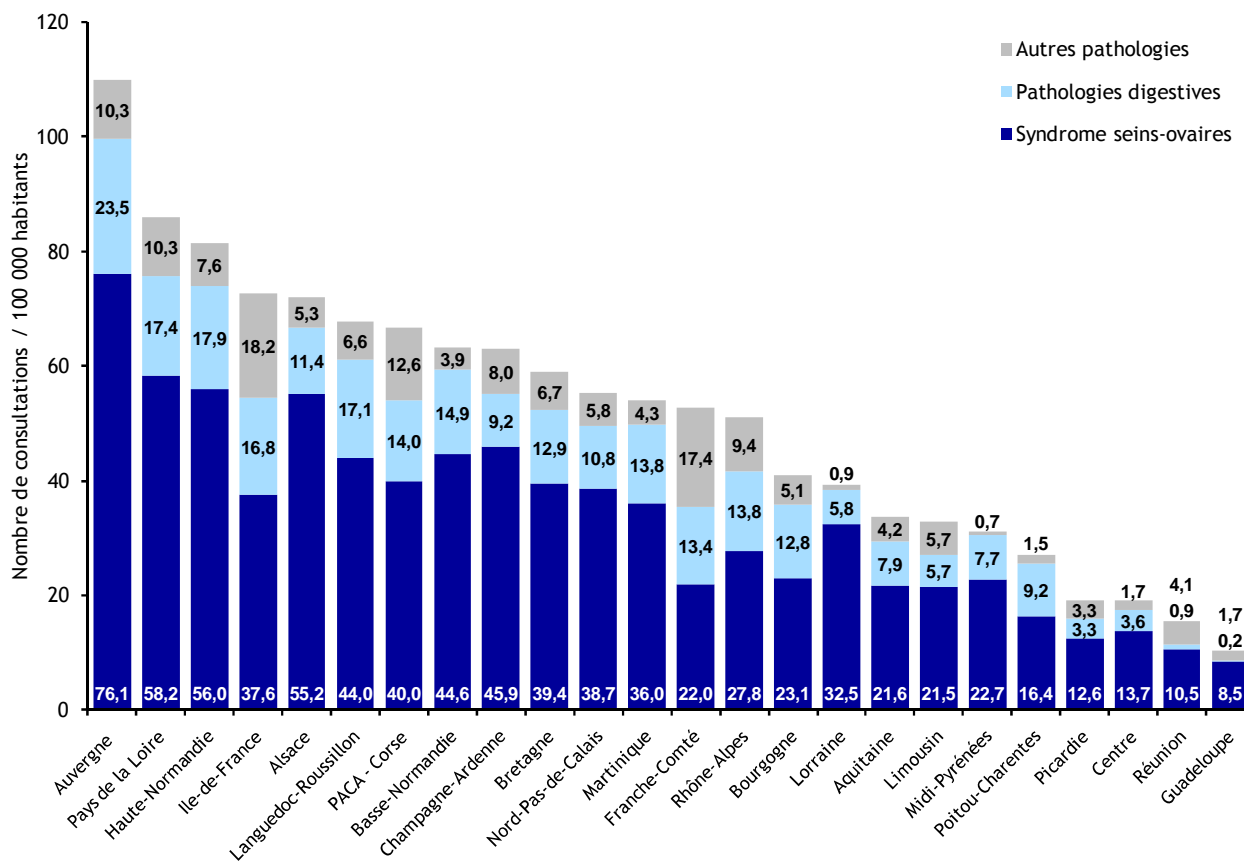


Progressant régulièrement depuis 2003, le nombre global de consultations atteint son niveau le plus élevé en 2010, avec une évolution de + 6,8 % par rapport à 2009 (+ 11,6 % entre 2008 et 2009).

1.2. Activité régionale

1.2.1. Répartition de l'activité de consultation entre les régions en 2010

Figure 3. 2010 - Activité de consultation - Répartition régionale
Syndrome seins-ovaires, pathologies digestives et autres pathologies
Répartition régionale du nombre de consultations pour 100 000 habitants



- En 2010, la majorité des régions (19 sur 24) réalisent plus de 30 consultations pour 100 000 habitants tandis que 5 régions se situent en deçà de cette valeur.
- 20 régions sur 24 effectuent plus de 15 consultations pour 100 000 habitants dédiées au syndrome seins-ovaires.
- Seulement 5 régions se placent au-dessus de cette valeur concernant les pathologies digestives, témoignant d'une orientation encore insuffisante des personnes susceptibles d'être prédisposées à une pathologie digestive vers le dispositif d'oncogénétique.

À NOTER

L'activité « autres pathologies », très variable entre les régions, correspond aux consultations d'oncogénétique dédiées aux néoplasies endocriniennes, aux mélanomes et tumeurs cutanées, aux néoplasies du système nerveux, aux cancers urologiques, aux tumeurs pédiatriques, aux hémopathies malignes ainsi qu'aux maladies cassantes de l'ADN.

1.2.2. Évolution de l'activité régionale de consultation

Tableau 1. 2009-2010 - Activité de consultation - Répartition régionale
Sur le plan régional, nombre de consultations pour 100 000 habitants

Régions	2009	2010	Évolution 2009-2010	
Auvergne	96,9	109,9	+ 13 %	↗
Pays de la Loire	73,2	85,9	+ 17 %	↗
Haute-Normandie	83,5	81,6	- 2 %	≈
Ile-de-France	68,7	72,6	+ 6 %	↗
Alsace	58,0	72,0	+ 24 %	↗
Languedoc-Roussillon	65,0	67,7	+ 4 %	↗
PACA - Corse	65,8	66,7	+ 1 %	≈
Basse-Normandie	55,5	63,3	+ 14 %	↗
Champagne-Ardenne	78,3	63,1	- 19 %	↘
Bretagne	58,9	58,9	0 %	=
Nord-Pas-de-Calais	59,0	55,3	- 6 %	↘
Martinique	54,8	54,1	- 1 %	≈
Franche-Comté	44,7	52,8	+ 18 %	↗
Rhône-Alpes	50,8	51,1	+ 1 %	≈
Bourgogne	33,5	40,9	+ 22 %	↗
Lorraine	36,3	39,3	+ 8 %	↗
Aquitaine	30,4	33,7	+ 11 %	↗
Limousin	38,0	32,8	- 14 %	↘
Midi-Pyrénées	32,4	31,1	- 4 %	≈
Poitou-Charentes	24,1	27,0	+ 12 %	↗
Picardie	17,8	19,2	+ 8 %	↗
Centre	12,3	19,0	+ 55 %	↗
Réunion	7,8	15,5	+ 98 %	↗
Guadeloupe	18,5	10,5	- 43 %	↘

Les niveaux d'activité et les évolutions observées mettent en évidence une structuration régionale continue et un accroissement de l'accès au dispositif d'oncogénétique, avec un nombre de consultations pour 100 000 habitants ayant progressé dans 14 des 24 régions, entre 2009 et 2010. Cependant, il est à noter que les niveaux d'activité n'ont pas évolué en Bretagne, Haute-Normandie, Martinique, Midi-Pyrénées, PACA-Corse et Rhône-Alpes et ont diminué en régions Champagne-Ardenne, Limousin, Nord-Pas-de-Calais et Guadeloupe.

Malgré une progression des consultations d'oncogénétique dans la majorité des régions, certains retards régionaux sont à souligner.

Les régions **Aquitaine**, **Centre**, **Lorraine** et **Midi-Pyrénées** (2 725 000 habitants en moyenne) présentent un niveau d'activité trop faible, avec un nombre de consultations pour 100 000 habitants n'excédant pas 40. Par comparaison, 67,7 consultations pour 100 000 habitants sont réalisées en 2010 en Languedoc-Roussillon ; région de taille équivalente (2 581 718 habitants), s'organisant autour de deux consultations principales (Montpellier et Nîmes), de deux consultations avancées (Béziers et Perpignan), avec quatre médecins assurant l'activité.

- En 2010, un soutien supplémentaire a été octroyé à ces quatre régions afin qu'elles mettent en œuvre des actions spécifiques pour combler les retards observés (lettres de notification transmises en mars 2010). Alors que les régions Aquitaine et Centre ont consacré une partie de ces crédits au recrutement de personnel (un conseiller en génétique et une secrétaire pour la première région, une secrétaire pour la seconde), les deux autres régions n'ont pas ou n'ont pu créer de postes dédiés.
- Entre 2009 et 2010, la plus forte croissance du nombre de consultations pour 100 000 habitants est à mettre au crédit de la région Centre qui a profité de son recrutement et bénéficié du retour de son médecin référent (absent durant six mois en 2009). La situation de la région reste malgré tout fragile avec un seul médecin assurant l'ensemble des consultations.
- En Aquitaine, Lorraine et Midi-Pyrénées, régions de grandes superficies, le retard observé pouvait s'expliquer par l'absence de consultations délocalisées. Pour chacune de ces trois régions, les consultations n'avaient en effet lieu que dans une seule ville, respectivement Bordeaux, Nancy et Toulouse. Des sites avancés de consultations ont par conséquent été structurés en 2010, à Bayonne pour la région Aquitaine, Metz pour la région Lorraine et Rodez pour la région Midi-Pyrénées. Des progressions sont observées en Aquitaine et Lorraine, mais devront se poursuivre, voire s'accroître, pour combler le retard vis-à-vis de régions équivalentes.

Les régions **Limousin**, **Picardie** et **Poitou-Charentes** présentent également des niveaux d'activité faibles, n'excédant pas 33 consultations pour 100 000 habitants. Par comparaison, 63,3 consultations pour 100 000 habitants sont réalisées en 2010 en Basse-Normandie alors que cette région est de taille plutôt équivalente (1 467 425 habitants) et que la structure financée (CLCC de Caen) présente une configuration assez similaire sur le plan du personnel dédié à cette activité (deux médecins, un conseiller en génétique et deux secrétaires). Une diminution importante du nombre de consultations pour 100 000 habitants est de plus constatée dans le Limousin, malgré le financement alloué en 2010, mais qui n'a pas concouru au renforcement de l'équipe existante. A l'inverse, les progressions observées dans les régions Picardie et Poitou-Charentes sont encourageantes et doivent se poursuivre.

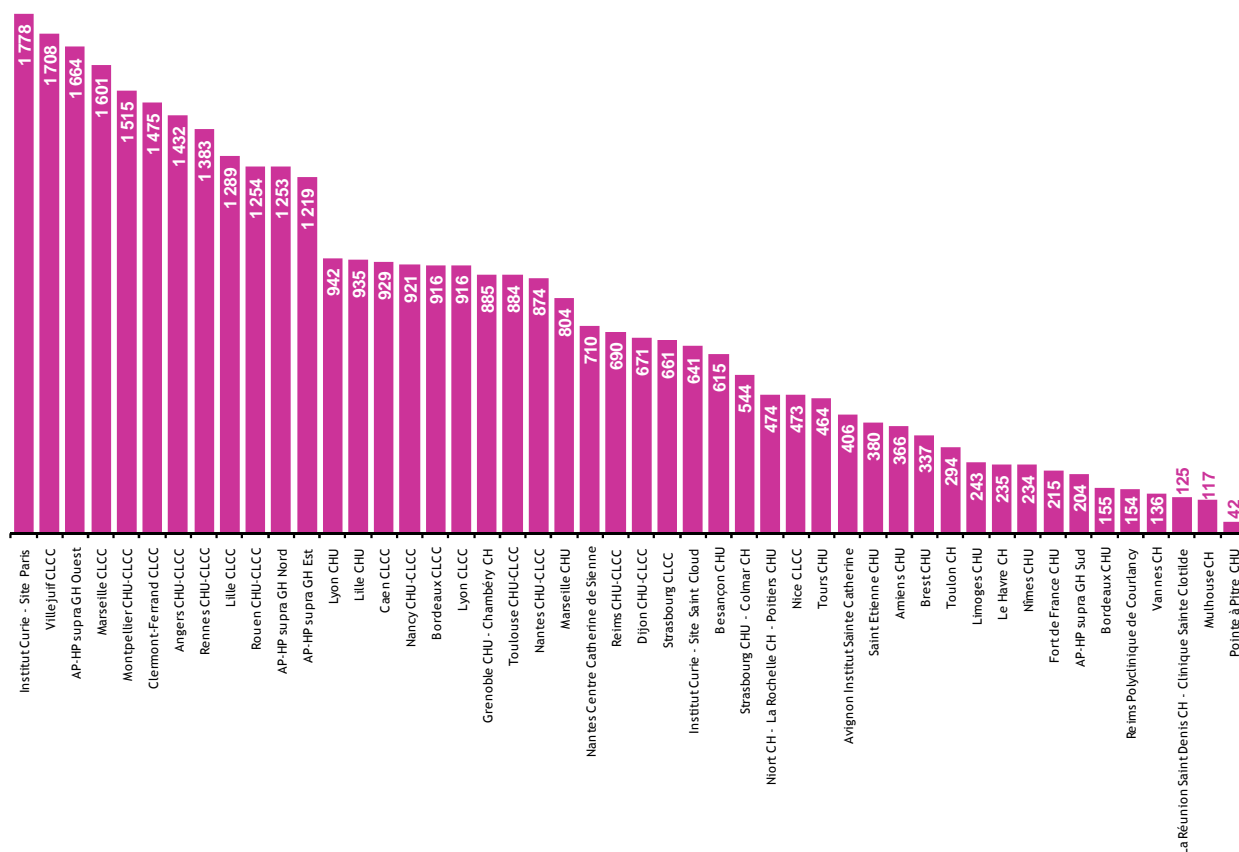
L'offre en oncogénétique reste insuffisante à la **Réunion** et en **Guadeloupe**. Il serait intéressant que ces deux départements d'outre-mer puissent créer des interactions avec des équipes d'oncogénétique bien en place. La Martinique a par exemple mis en œuvre de telles collaborations, *via* des échanges réguliers avec la Basse-Normandie et la Haute-Normandie (neuf RCP en visioconférences en 2010). Elle a su conserver un niveau d'activité assez important (54,1 consultations pour 100 000 habitants en 2010) malgré les difficultés rencontrées par le médecin oncogénéticien référent pour se déplacer au sein de la consultation avancée de Guyane.

Enfin, au sein des régions présentant un niveau d'activité plus élevé, une diminution importante du nombre de consultations pour 100 000 habitants (- 19 %) est observée en **Champagne-Ardenne**. Les deux sites de consultation de la région enregistrent effectivement des activités plus faibles en 2010 qu'en 2009 : 690 consultations en 2010 contre 806 en 2009 concernant le CHU-CLCC de Reims, 154 contre 242 concernant la polyclinique de Courlancy de Reims. Pour le CHU-CLCC de Reims, le départ d'un oncogénéticien à temps plein pourrait expliquer cette évolution et devrait être pallié par le recrutement d'un conseiller en génétique et le rattachement d'un médecin oncologue, à orientation gynécologique, formé en oncogénétique et inscrit à un DIU de Génétique Médicale. Il est à noter qu'aucun des deux sites n'a utilisé le renforcement budgétaire octroyé en mars 2010 pour recruter du personnel au cours de cette même année.

1.3. Établissements

1.3.1. Répartition de l'activité de consultation entre établissements en 2010

Figure 4. 2010 - Activité de consultation - Établissements
Répartition des consultations entre établissements



Les douze premiers établissements, effectuant chacun plus de 1 000 consultations en 2010, réalisent un total de 17 571 consultations, soit 48,6 % de l'activité globale de consultation. Les 36 autres établissements assurent un nombre cumulé de 18 592 consultations. Indispensables au bon fonctionnement du dispositif d'oncogénétique en permettant un maillage régional cohérent, ces 36 établissements présentent néanmoins des niveaux d'activité variables avec :

- 17 structures réalisant, chacune, entre 500 et 1 000 consultations en 2010 ;
- 13 établissements se positionnant dans l'intervalle 200-500 consultations annuelles ;
- 6 établissements se situant en deçà des 200 consultations.

1.3.2. Évolution de l'activité de consultation entre établissements

Tableau 2. 2009-2010 - Activité de consultation - Établissements
Nombre annuel de consultations

Régions	2009	2010	Évolution 2009-2010	
Nombre de consultations 2010 : > 1000				
Institut Curie - Site Paris	1 645	1 778	+ 8 %	↗
Villejuif CLCC	1 584	1 708	+ 8 %	↗
AP-HP supra GH Ouest	1 628	1 664	+ 2 %	≈
Marseille CLCC	1 652	1 601	- 3 %	≈
Montpellier CHU-CLCC	1 453	1 515	+ 4 %	≈
Clermont-Ferrand CLCC	1 295	1 475	+ 14 %	↗
Angers CHU-CLCC	1 059	1 432	+ 35 %	↗
Rennes CHU-CLCC	1 283	1 383	+ 8 %	↗
Lille CLCC	1 445	1 289	- 11 %	↘
Rouen CHU-CLCC	1 269	1 254	- 1 %	≈
AP-HP supra GH Nord	1 188	1 253	+ 5 %	≈
AP-HP supra GH Est	1 040	1 219	+ 17 %	↗
Nombre de consultations 2010 : 500-1000				
Lyon CHU	1 105	942	- 15 %	↘
Lille CHU	925	935	+ 1 %	≈
Caen CLCC	808	929	+ 15 %	↗
Nancy CHU-CLCC	847	921	+ 9 %	↗
Bordeaux CLCC	786	916	+ 17 %	↗
Lyon CLCC	973	916	- 6 %	↘
Grenoble CHU - Chambéry CH	735	885	+ 20 %	↗
Toulouse CHU-CLCC	901	884	- 2 %	≈
Nantes CHU-CLCC	898	874	- 3 %	≈
Marseille CHU	388	804	+ 107 %	↗
Nantes Centre Catherine de Sienne	569	710	+ 25 %	↗
Reims CHU-CLCC	806	690	- 14 %	↘
Dijon CHU-CLCC	546	671	+ 23 %	↗
Strasbourg CLCC	510	661	+ 30 %	↗
Institut Curie - Site Saint Cloud	637	641	+ 1 %	≈
Besançon CHU	514	615	+ 20 %	↗
Strasbourg CHU - Colmar CH	410	544	+ 33 %	↗

Régions	2009	2010	Évolution 2009-2010	
Nombre de consultations 2010 : 200-500				
Niort CH - La Rochelle CH - Poitiers CHU	415	474	+ 14 %	↗
Nice CLCC	597	473	- 21 %	↘
Tours CHU	309	464	+ 50 %	↗
Avignon Institut Sainte Catherine	411	406	- 1 %	≈
Saint Etienne CHU	243	380	+ 56 %	↗
Amiens CHU	337	366	+ 9 %	↗
Brest CHU	411	337	- 18 %	↘
Toulon CH	313	294	- 6 %	↘
Limoges CHU	278	243	- 13 %	↘
Le Havre CH	244	235	- 4 %	≈
Nîmes CHU	193	234	+ 21 %	↗
Fort de France CHU	218	215	- 1 %	≈
AP-HP supra GH Sud	199	204	+ 3 %	≈
Nombre de consultations 2010 : < 200				
Bordeaux CHU	161	155	- 4 %	≈
Reims Polyclinique de Courlancy	242	154	- 36 %	↘
Vannes CH	130	136	+ 5 %	≈
La Réunion Saint Denis CH - Clinique Sainte Clotilde	61	125	+ 105 %	↗
Mulhouse CH	133	117	- 12 %	↘
Pointe à Pitre CHU	74	42	- 43 %	↘

L'analyse de l'activité de chacun des établissements révèle que l'accroissement global du nombre de consultations entre 2009 et 2010 est dû une hausse d'activité observée chez 22 établissements. En parallèle, l'activité ne progresse pas pour 15 établissements et diminue pour 11 autres.

Par ailleurs, il est à noter que, parmi les équipes qui affichent des niveaux d'activité n'ayant pas évolué ou ayant diminué de 2009 à 2010, 13 réalisent moins de 500 consultations annuelles, accentuant l'écart avec les établissements présentant des niveaux d'activité plus élevés. La majorité de ces équipes sont situées au sein de régions comprenant plusieurs centres de consultations d'oncogénétique. Le maillage régional en place ainsi que l'accès au dispositif d'oncogénétique ne sont donc pas fortement impactés.

1.4. Patients

Les consultations d'oncogénétique peuvent être définies de la manière suivante :

- la consultation d'une nouvelle famille correspond à une première consultation avec un patient dont la famille est décrite pour la première fois pour l'établissement considéré ;
- la consultation d'un nouveau patient au sein d'une famille connue correspond à une première consultation avec une personne dont au moins un membre de la famille a déjà consulté en oncogénétique dans l'établissement ;
- la consultation de suivi d'un patient connu correspond à une consultation avec une personne qui est déjà venue consulter en oncogénétique dans l'établissement (consultations pendant le déroulement de l'analyse moléculaire, consultation de résultat ou consultation de suivi réalisée au cours de sa prise en charge / de sa surveillance). Ne sont pas comptabilisées les consultations de prise en charge clinique.

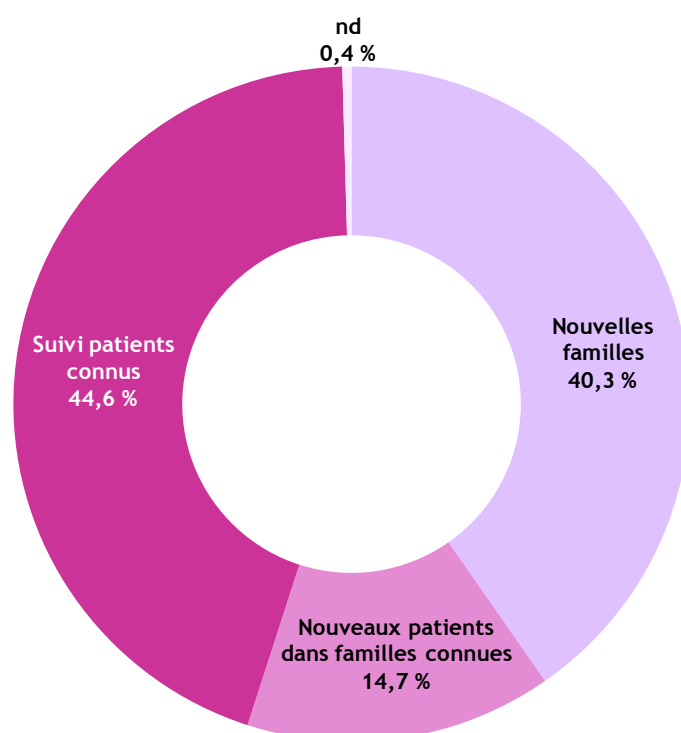
1.4.1. Répartition de l'activité de consultation selon le type de patients en 2010

En 2010, les consultations d'oncogénétique se répartissent de la manière suivante :

- 55,0 % intéressent un nouveau patient pour un établissement (14 573 nouveaux patients au sein de nouvelles familles et 5 310 nouveaux patients au sein de familles connues),
- 44,6 % concernent le suivi de patients connus.

L'intitulé « Nd » correspond à des consultations pour lesquelles le type de patients n'a pas été indiqué (figure 5).

Figure 5. 2010 - Activité de consultation - Patients
Répartition des consultations en fonction du type de patients



1.4.2. Évolution du nombre de nouvelles familles

Figure 6. 2003-2009-2010 - Activité de consultation - Patients
Proportion de nouvelles familles au sein des consultations



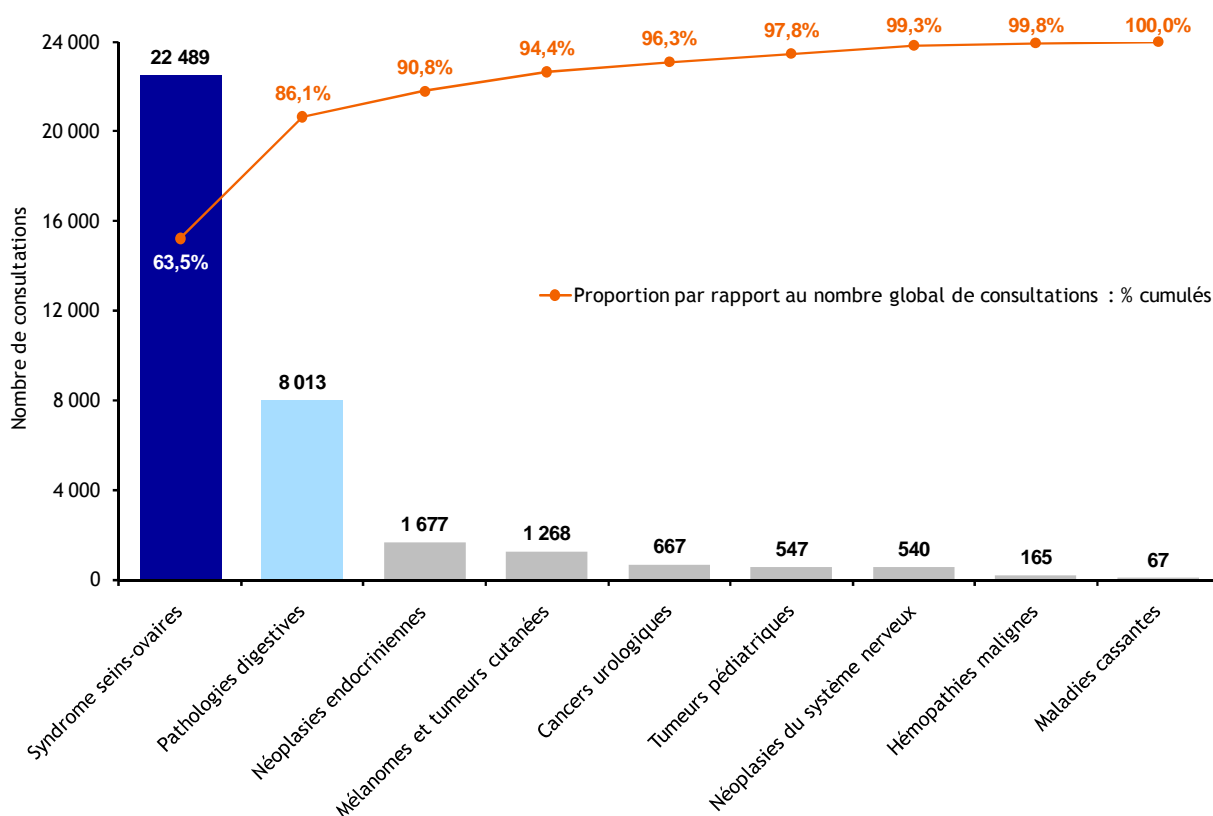
Le nombre de nouvelles familles bénéficiant d'une consultation d'oncogénétique augmente depuis 2003, l'évolution entre 2009 et 2010 étant de + 4,1 %. Néanmoins, la proportion de nouvelles familles par rapport au nombre total de consultations reste stable, aux alentours de 40 % d'une année sur l'autre.

L'augmentation continue du nombre de nouvelles familles intégrées au dispositif d'oncogénétique témoigne d'un accroissement durable de l'accès aux consultations d'oncogénétique *via*, entre autres, une sensibilisation des professionnels de santé. Elle suggère également qu'il existe encore des familles à haut risque génétique non prises en charge par le dispositif.

1.5. Indications de consultation

1.5.1. Répartition de l'activité de consultation selon l'indication de la consultation en 2010

Figure 7. 2010 - Activité de consultation - Indications
Répartition des consultations en fonction de l'indication de la consultation



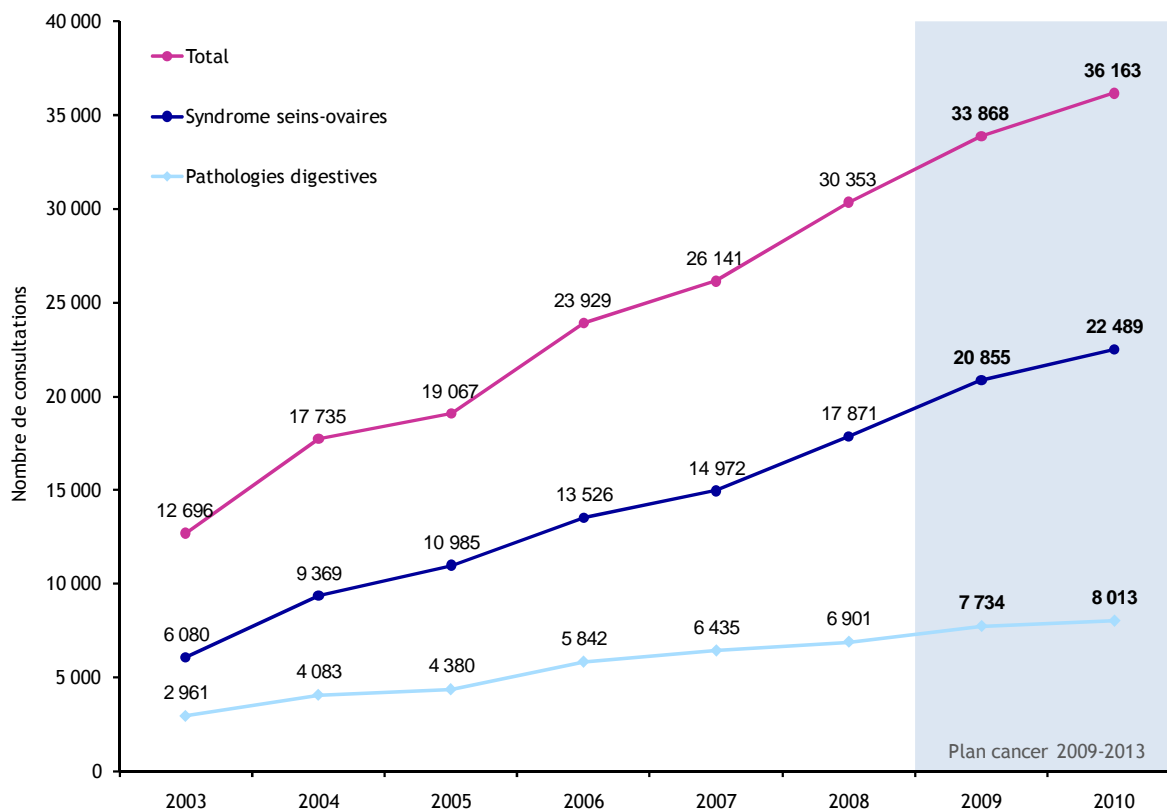
En 2010, 22 489 consultations dédiées au syndrome seins-ovaires sont réalisées contre 8 013 liées aux pathologies digestives, ces deux indications constituant à elles seules 86,1 % de l'activité totale de consultation.

Il est à noter que les consultations dédiées au syndrome seins-ovaires sont essentiellement effectuées au sein des Centres de Lutte Contre le Cancer (CLCC) alors que celles dédiées aux pathologies digestives ont principalement lieu en CHU.

Concernant certains autres cancers fréquents (cancers de la prostate, hémopathies malignes par exemple), les niveaux d'activité plus faibles ou l'absence d'activité s'expliquent par le fait que des gènes majeurs de prédisposition n'ont pas été mis en évidence à ce jour.

1.5.2. Évolution de l'activité de consultation selon l'indication

Figure 8. Évolution 2003-2010 - Activité de consultation - Indications
Nombre total de consultations / syndrome seins-ovaires / pathologies digestives



Depuis 2003, le nombre de consultations liées au syndrome seins-ovaires et aux pathologies digestives s'accroît de façon continue, aucune diminution d'une année sur l'autre n'étant constatée concernant ces deux indications. Cependant, en 2010, les progressions sont tout de même ralenties par rapport aux années précédentes. L'augmentation du nombre de consultations liées au syndrome seins-ovaires est de + 7,8 % entre 2009 et 2010 alors qu'elle atteignait + 16,7 % de 2008 à 2009. Le nombre de consultations dédiées aux pathologies digestives n'a que très faiblement progressé en 2010 (+ 3,6 % par rapport à 2009) alors que l'évolution observée entre 2008 et 2009 était de + 12,1 %.

Par ailleurs, l'augmentation du nombre de consultations dédiées aux pathologies digestives est beaucoup moins rapide que celle du nombre de consultations dédiées au syndrome seins-ovaires. Déjà important en 2003, l'écart entre les deux indications continue par conséquent à s'amplifier avec un rapport « consultations liées au syndrome seins-ovaires sur consultations liées aux pathologies digestives » passant de 2,1 en 2003 à 2,8 en 2010, alors qu'il devrait être de 1 selon les données d'incidence mentionnées par les experts³.

Alors que la progression des consultations dédiées au syndrome seins-ovaires est satisfaisante, le retard des consultations dédiées aux pathologies digestives, qui persiste, montre que le fonctionnement du dispositif d'oncogénétique n'est toujours pas optimal quant à l'identification, la prise en charge et la surveillance des personnes prédisposées héréditairement à une pathologie digestive.

3. Rapport sur l'estimation des besoins de la population pour les 10 années à venir en termes d'accès aux consultations aux tests d'oncogénétique - Institut National du Cancer - Collection Etudes et Expertises - Octobre 2008.

Tableau 3. 2009-2010 - Activité de consultation - Indications
Répartition des consultations en fonction de l'indication de la consultation

Indications	2009	2010	Évolution 2009-2010	
Syndrome seins-ovaires	20 855	22 489	+ 7,8 %	↗
Pathologies digestives	7 734	8 013	+ 3,6 %	≈
Néoplasies endocriniennes	1 365	1 677	NA	NA
Mélanomes et tumeurs cutanées	1 145	1 268	+ 10,7 %	↗
Cancers urologiques	673	667	- 0,9 %	≈
Tumeurs pédiatriques	526	547	+ 4,0 %	≈
Néoplasies du système nerveux	674	540	- 19,9 %	↘
Hémopathies malignes	151	165	+ 9,3 %	↗
Maladies cassantes	81	67	- 17,3 %	↘

Les consultations dédiées aux cancers urologiques et aux tumeurs pédiatriques se répartissent sur l'ensemble des établissements du dispositif d'oncogénétique avec, pour chacune d'entre elles, un centre présentant un niveau élevé d'activité : le supra GH Sud de l'AP-HP concernant les cancers urologiques et l'Institut de cancérologie Gustave Roussy concernant les tumeurs pédiatriques. Les niveaux d'activité du premier sont restés stables entre 2009 et 2010 (199 consultations dédiées aux cancers urologiques en 2009 et 204 en 2010) tandis qu'une forte progression est observée pour le second (106 consultations dédiées aux tumeurs pédiatriques en 2009 et 175 en 2010). Finalement, de 2009 à 2010, le nombre global de consultations est resté stable pour ces deux indications.

70,2 % de l'activité liée aux mélanomes et tumeurs cutanées est réalisée par quatre établissements (supra GH Ouest et supra GH Nord de l'AP-HP, Institut de cancérologie Gustave Roussy, Hospices civils de Lyon) et 37,4 % de l'activité liée aux néoplasies du système nerveux par un seul établissement (Hospices civils de Lyon). La hausse du nombre total de consultations dédiées aux mélanomes et tumeurs cutanées entre 2009 et 2010 n'est pas due à une progression des quatre centres présentant de hauts niveaux d'activité mais plutôt à une augmentation de l'activité dans les autres établissements. A l'inverse, la diminution du nombre de consultations dédiées aux néoplasies du système nerveux est directement liée à une baisse de l'activité du CHU de Lyon pour cette indication.

La progression du nombre de consultations dédiées aux néoplasies endocriniennes n'est pas significative (NA au sein du tableau 3) puisqu'essentiellement due au fait que les données de la première consultation d'oncogénétique dédiée à cette indication (CHU de Marseille) n'avaient pas été colligées en 2009.

En 2010, 23 établissements sur les 48 ont réalisés des consultations dédiées aux hémopathies malignes tandis que celles dédiées aux maladies cassantes se sont partagées entre 8 sites. Le nombre de consultations d'oncogénétique liées à ces deux indications reste assez faible.

2. PRESCRIPTIONS

2.1. Prescriptions d'examens génétiques en 2010

Tableau 4. 2010 - Prescriptions d'examens génétiques
Par gène, nombre de prescriptions chez les cas index et les apparentés

Gènes	Cas index	Apparentés	Gènes	Cas index	Apparentés
<i>BRCA</i>	6 791	2 836	<i>CDC73</i>	14	4
<i>MMR</i>	1 107	918	<i>MET</i>	13	6
<i>MUTYH</i>	596	122	<i>TSC (1 et/ou 2)</i>	13	23
<i>APC</i>	345	272	<i>FANC</i>	10	7
<i>CDK4 + CDKN2A</i>	334	29	<i>NF2</i>	10	1
<i>VHL</i>	225	52	<i>SMAD4</i>	10	10
<i>TP53</i>	186	26	<i>ACVRL1 / ALK1</i>	9	5
<i>SDH (A, B, C ou D)</i>	160	167	<i>BMPR1A</i>	8	8
<i>RET</i>	156	96	<i>ATM</i>	6	0
<i>CDH1</i>	112	20	<i>TMEM127</i>	6	1
<i>MEN1</i>	112	46	<i>RAD51C</i>	5	1
<i>MC1R</i>	98	23	<i>RUNX1</i>	5	2
<i>PALB2 / FANCN</i>	85	15	<i>SDHAF2 / SDH5</i>	5	0
<i>FLCN / BHD</i>	74	14	<i>WT1</i>	5	3
<i>PTEN</i>	74	29	<i>CYLD</i>	4	0
<i>NF1</i>	67	7	<i>PKD (1 ou 2)</i>	4	2
<i>CHEK2</i>	52	2	<i>PHOX2B</i>	3	0
<i>RB1</i>	50	49	<i>SPRED1</i>	3	0
<i>PMS2</i>	49	7	<i>CDKN1B / P27KIP1</i>	2	0
<i>XP (C, D, E, F, G, V)</i>	36	5	<i>EGLN1 / PHD2</i>	2	0
<i>STK11</i>	33	30	<i>HFE</i>	2	0
<i>AIP</i>	32	0	<i>HNF1B</i>	2	0
<i>PTCH1</i>	28	6	<i>KRIT1</i>	2	1
<i>EPCAM</i>	26	6	<i>CCM2 / MGC4607</i>	2	0
<i>SUFU</i>	22	1	<i>PDCD10</i>	2	0
<i>FH</i>	21	25	<i>GPC3</i>	1	1
<i>SMARCB1 / INI1</i>	21	8	<i>JAK2</i>	1	1
<i>PRKAR1A</i>	19	21	<i>PRSS1</i>	0	3
			<i>SH2D1A / SAP</i>	0	14

Au total, en 2010, un test génétique a été prescrit pour :

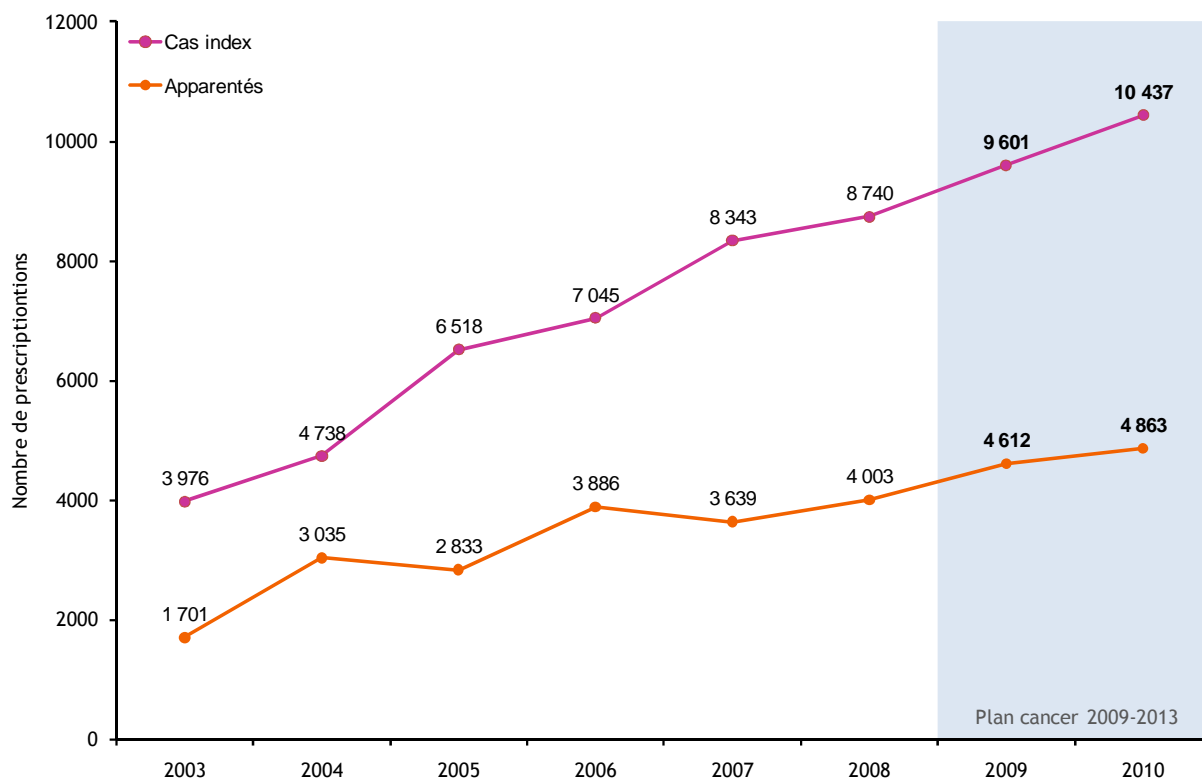
- 10 437 cas index,
- 4 863 apparentés.

75,7 % des prescriptions chez les cas index et 77,2 % chez les apparentés sont des demandes d'examens *BRCA* ou *MMR*.

En considérant que les consultations de suivi n'ont pas pour objectif de prescrire un examen génétique, 15 300 nouveaux patients se sont vus prescrire un test en 2010 sur un total de 19 883 (14 573 nouveaux patients au sein de nouvelles familles et 5 310 nouveaux patients au sein de familles connues). Toute consultation d'oncogénétique d'un nouveau patient n'aboutit donc pas nécessairement à la demande d'un test génétique, une prescription étant établie dans 77,0 % des cas.

2.2. Évolution des prescriptions d'examens génétiques

Figure 9. Évolution 2003-2010 - Prescriptions d'examens génétiques
Nombre total de prescriptions chez les cas index et les apparentés

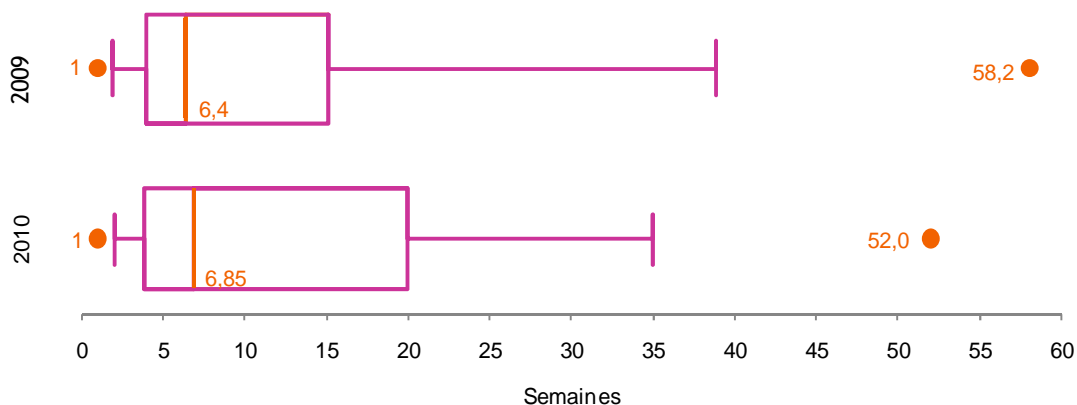


Chez les cas index, une augmentation importante et continue du nombre total de prescriptions de tests génétiques est observée depuis 2003, l'évolution entre 2009 et 2010 étant de + 8,7 % (+ 9,9 % entre 2008 et 2009).

Après une stagnation en 2007, les prescriptions de tests génétiques chez les apparentés progressent ces trois dernières années mais avec des taux variables : + 10,0 % de 2007 à 2008, + 15,2 % de 2008 à 2009, + 5,4 % de 2009 à 2010.

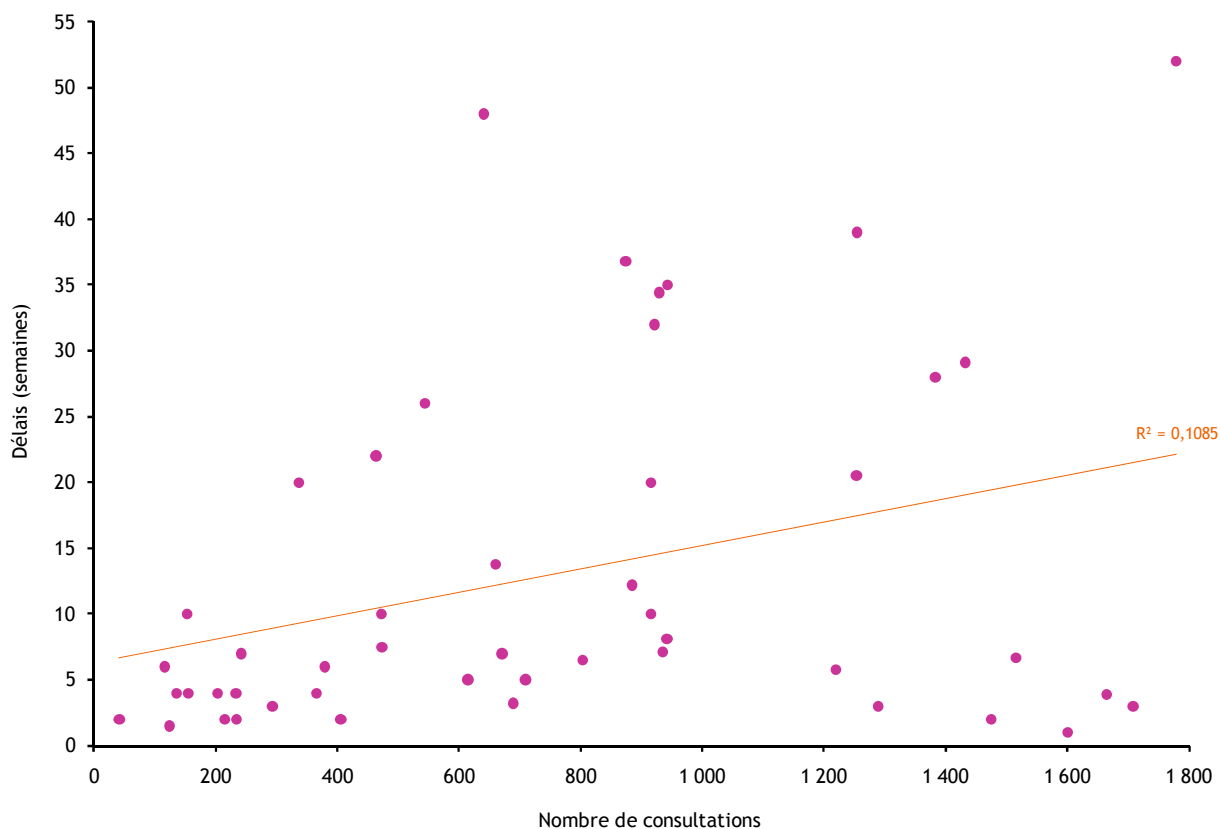
3. DÉLAIS D'OBTENTION D'UN RENDEZ-VOUS

Figure 10. 2009-2010 - Délais d'obtention d'un rendez-vous
Analyse statistique des délais d'obtention d'un rendez-vous des 49 établissements



En 2010, pour une nouvelle famille, le délai médian d'obtention d'un rendez-vous est de 6,9 semaines (contre 6,4 semaines en 2009). Pour 50 % des établissements, ce temps d'attente est compris entre 3,9 et 20 semaines ; le délai le plus court étant de une semaine, le plus long de 52 semaines (58,2 semaines en 2009).

Figure 11. 2010 - Délais d'obtention d'un rendez-vous
Répartition des délais en fonction du nombre de consultations



La figure 11 représente la distribution des délais moyens d'obtention d'un rendez-vous en fonction de l'activité annuelle de chaque consultation, principale et avancée. À l'échelle des établissements, les délais ne sont pas corrélés aux niveaux d'activité des consultations ($R^2 = 0,1085$).

Par exemple, lorsque sont comparés deux établissements présentant de très hauts niveaux d'activité (aux alentours de 1 500-1 800 consultations en 2010), des variations notables de délais moyens d'obtention d'un rendez-vous sont observées : 52 semaines pour le premier, 7 semaines pour le second. Les deux sites présentent une configuration assez proche sur le plan du personnel non médical dédié à l'activité d'oncogénétique (conseillers en génétique / ARC et secrétariat). Ils comptent en outre trois médecins oncogénéticiens chacun mais les premiers consacrent 1,5 ETP aux consultations d'oncogénétique tandis que les seconds 2,5 ETP.

De même, deux équipes, présentant un nombre équivalent de consultations en 2010 (885 pour la première, 929 pour la seconde), portant sur des indications proches (549 consultations dédiées au syndrome seins-ovaires et 268 consultations dédiées aux pathologies digestives pour la première, 654 et 218 pour la seconde), déclarent des délais moyens d'obtention d'un rendez-vous assez différents : 12,2 semaines pour la première, 34,4 semaines pour la seconde. Comparables sur le plan des conseillers en génétique / ARC et des secrétaires dédiés à cette activité, les deux équipes diffèrent par le nombre de sites de consultations (deux consultations principales et une consultation avancée pour la première, une consultation principale et une consultation avancée pour la seconde) et par le nombre de médecins oncogénéticiens (4 médecins consacrant 1,1 ETP aux consultations d'oncogénétique pour la première, 2 médecins consacrant 0,75 ETP aux consultations pour la seconde). La distribution des consultations sur deux sites principaux ainsi que le nombre de médecins assurent à la première équipe une certaine flexibilité dans la prise des rendez-vous, lui permettant de déclarer des délais d'attente assez courts. Le délai moyen d'obtention d'un rendez-vous reste assez long pour la deuxième équipe. Cependant, le recrutement d'un nouveau médecin au cours de l'année 2010, grâce au soutien DGOS/INCa octroyé à cette consultation, lui a permis de raccourcir ses délais, de 58,2 semaines en 2009 à 34,4 semaines en 2010.

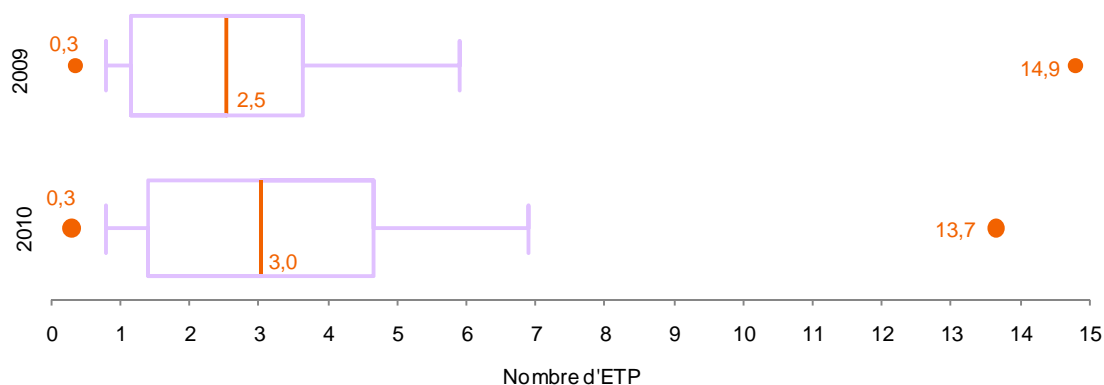
Enfin, il doit être noté que la plupart des établissements aux délais d'attente longs ont mis en place des procédures d'obtention rapide de rendez-vous, notamment en cas d'urgence :

- temps d'attente réduit à 15-30 jours en cas d'urgence, après discussion avec le prescripteur,
- plage pour les rendez-vous « urgents » systématiquement disponible à la fin d'une session de consultations.

D'autre part, certaines consultations transmettent au préalable un questionnaire de recueil des informations familiales afin de préparer les consultations, de repérer et de gérer les priorités, de réorienter certains cas.

4. RESSOURCES HUMAINES

Figure 12. 2009-2010 - Ressources humaines - Composition des équipes
Analyse statistique de la composition des équipes de consultation

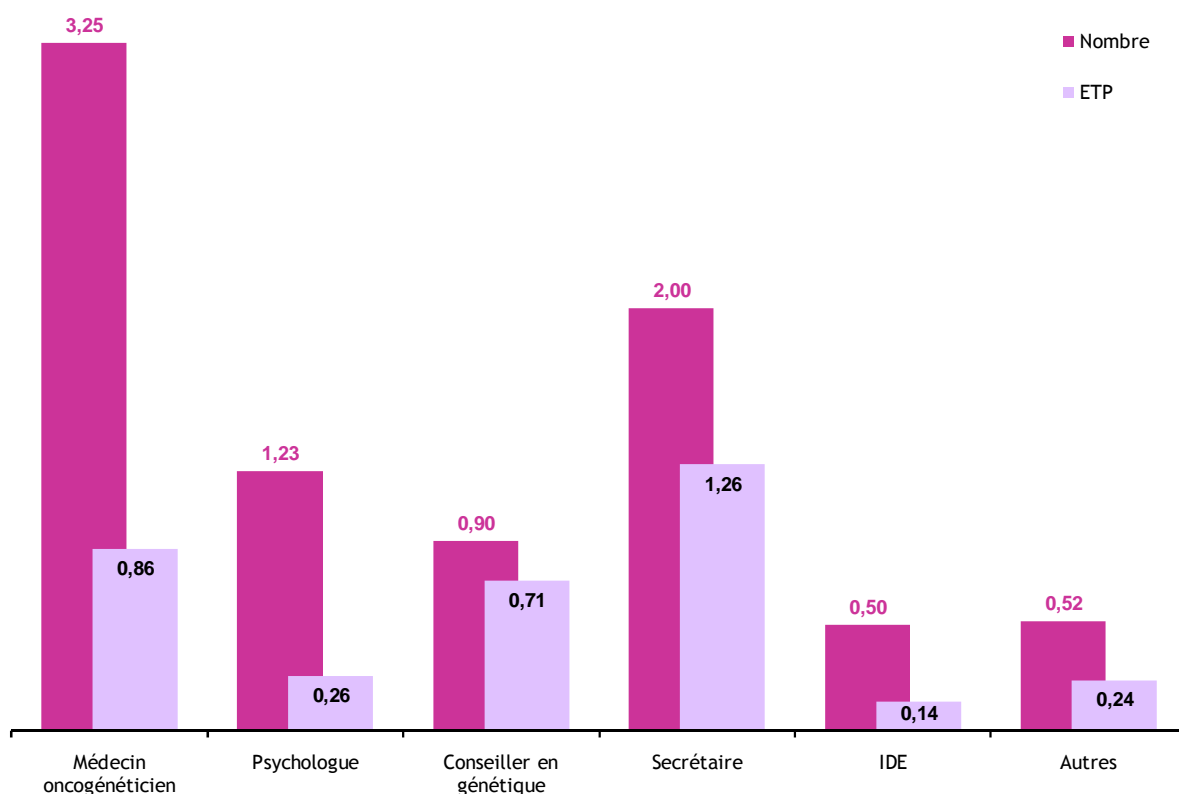


En 2010, la médiane du nombre d'ETP par établissement est de 3 (contre 2,5 en 2009). Tous postes confondus, la moitié des 48 équipes compte entre 5 et 10 employés, avec un nombre d'ETP compris entre 1,4 et 4,7 (4 à 8 employés en 2009, 1,1 à 3,6 ETP).

En moyenne, en 2010, une équipe de consultation est composée de plus de 8 collaborateurs (8,4), consacrant 3,5 ETP à l'activité d'oncogénétique et effectuant 753 consultations.

Par consultation, les différentes catégories de personnel se répartissent, en moyenne, de la manière suivante (la catégorie « autres » comprend notamment des attachés de recherche clinique) :

Figure 13. 2010 - Ressources humaines - Composition des équipes
Répartition moyenne des différentes catégories de personnel entre les consultations



Si les fonctions support du médecin oncogénéticien sont comptabilisées (c'est-à-dire secrétariat, IDE et autres), un ratio « ETP support sur ETP médecin oncogénéticien » de 1,9 est observé. Après analyse, il s'avère que l'inéquation de ce ratio reflète le sous-effectif médical et non le sureffectif du personnel support. Cette configuration permet de faire face partiellement aux difficultés de recrutement de médecins formés. Néanmoins, sur le plan du nombre (et non du nombre d'ETP), le personnel médical reste majoritaire au sein des consultations. L'importante différence entre nombre (3,25 en moyenne) et nombre d'ETP (0,86) démontre que le médecin oncogénéticien partage son temps de travail avec d'autres activités, d'autres disciplines.

Tableau 5. 2010 - Ressources humaines - Composition des équipes
Part moyenne du renforcement DGOS/INCa pour le personnel des consultations d'oncogénétique

	Personnel en l'état en 2010		Renforcement 2010			Soutien global 2003-2010		
	NB	ETP	NB	ETP	Part de Renforcement ETP	NB	ETP	Part de Renforcement ETP
Médecins oncogénéticiens	156	41,5	7	1,2	2,9 %	39	14,4	34,7 %
Psychologues	59	12,5	1	0,2	1,6 %	32	7,4	59,2 %
Conseillers en génétique	43	34,2	9	6,2	18,1 %	33	24,2	70,8 %
Secrétaires	96	60,4	16	8,5	14,1 %	69	44,2	73,2 %
IDE	24	6,6	2	0,5	7,6 %	8	2,8	42,4 %
Autres	25	11,4	5	2,2	19,3 %	10	4,9	43,0 %
	403	166,6	40	18,8	11,3 %	191	97,9	58,8 %

Depuis 2003, les soutiens DGOS/INCa alloués aux consultations d'oncogénétique ont permis de financer 58,8 % des ETP, soit 97,9 ETP sur les 166,6 existants, correspondant à 191 postes sur 403.

Le renforcement octroyé au cours de l'année 2010 à 36 établissements sur les 48 n'a été utilisé, en partie ou totalement, que par 21 d'entre eux, conduisant à la création de seulement 40 postes et 18,8 ETP. Cette part de renforcement faible (de 11,3 % par rapport au nombre total de personnel affilié aux consultations d'oncogénétique au niveau national) peut s'expliquer par le fait que le soutien soit intervenu en mars 2010, ne favorisant pas la mise en œuvre effective des recrutements au cours de l'année 2010. Une étude des créations de postes réalisées en 2011 sur cette dotation devra être effectuée.

LABORATOIRES

Figure 14. 2010 - Dispositif d'oncogénétique - Laboratoires
Répartition géographique des différents laboratoires d'oncogénétique



1. ANALYSE QUANTITATIVE DE L'ACTIVITÉ DES LABORATOIRES

1.1. Activité globale des laboratoires en 2010

Au niveau national, 25 laboratoires, effectuant des examens génétiques, perçoivent des financements DGOS/INCa (annexe 3). Leur activité globale, analysée au sein de cette synthèse, peut être évaluée par deux indicateurs : le nombre d'amplicons et le nombre d'analyses. Le nombre d'amplicons correspond plus particulièrement au travail analytique et technique et est lié à la taille des gènes analysés alors que le nombre d'analyses est plus particulièrement inhérent au travail préanalytique et postanalytique, en lien avec le nombre de prélèvements reçus et de dossiers traités. Il est à noter que le nombre d'amplicons varie significativement en fonction de la taille du gène étudié, mais également en fonction de la technique utilisée. Afin d'éviter une surestimation des réarrangements de grande taille (RGT) par rapport à la recherche de mutations ponctuelles, un coefficient de pondération de quatre a été retenu et appliqué pour le calcul de ces réarrangements.

Tableau 6. 2009-2010 - Activité globale des laboratoires (tous gènes confondus)
Nombres totaux d'amplicons étudiés et d'analyses réalisées

	Amplicons		Analyses	
	2009	2010	2009	2010
Mutations ponctuelles	576 543	649 182	25 723	28 227
Réarrangements de grande taille (avec pondération)	86 171	104 335	15 619	18 750
TOTAL	662 714	753 517	41 342	46 977

Figure 15. 2010 - Activité globale des laboratoires (tous gènes confondus)
Répartition du nombre d'amplicons analysés entre les laboratoires (MP et RGT)

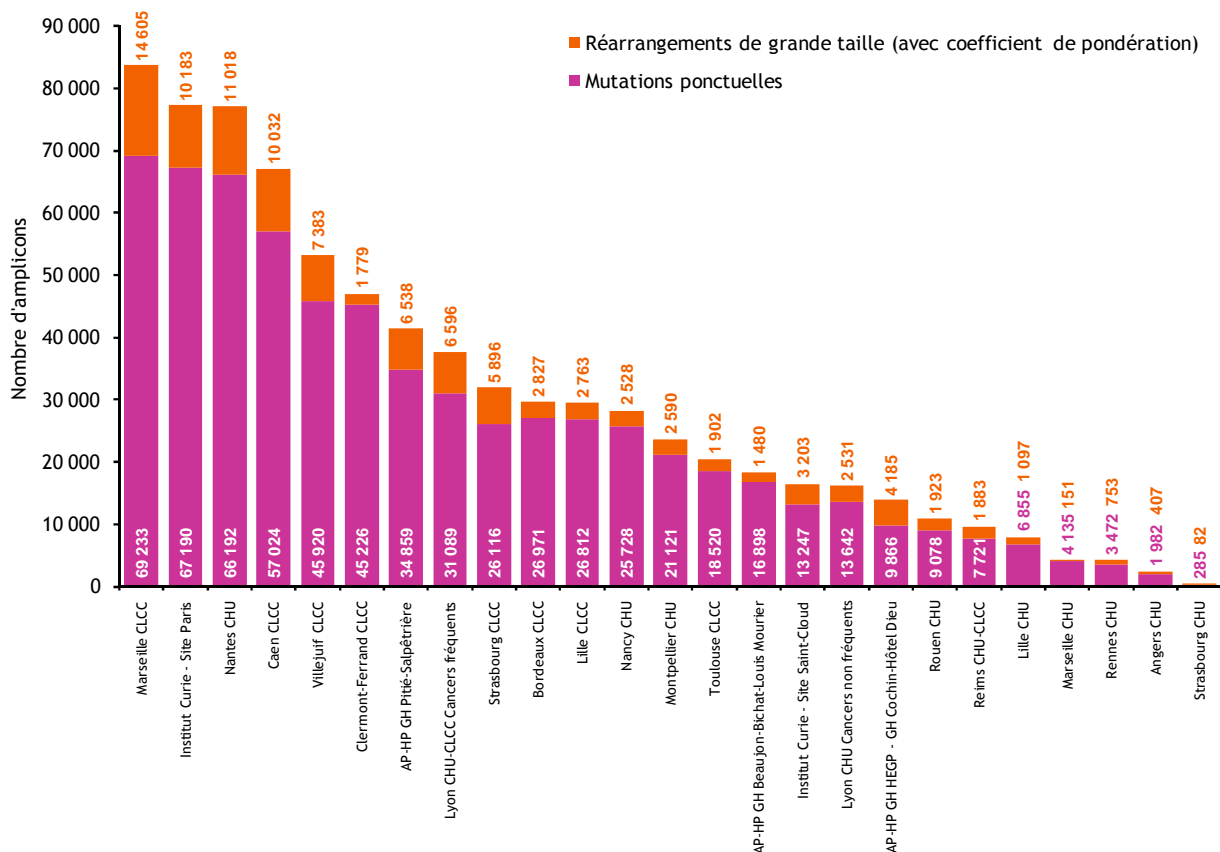
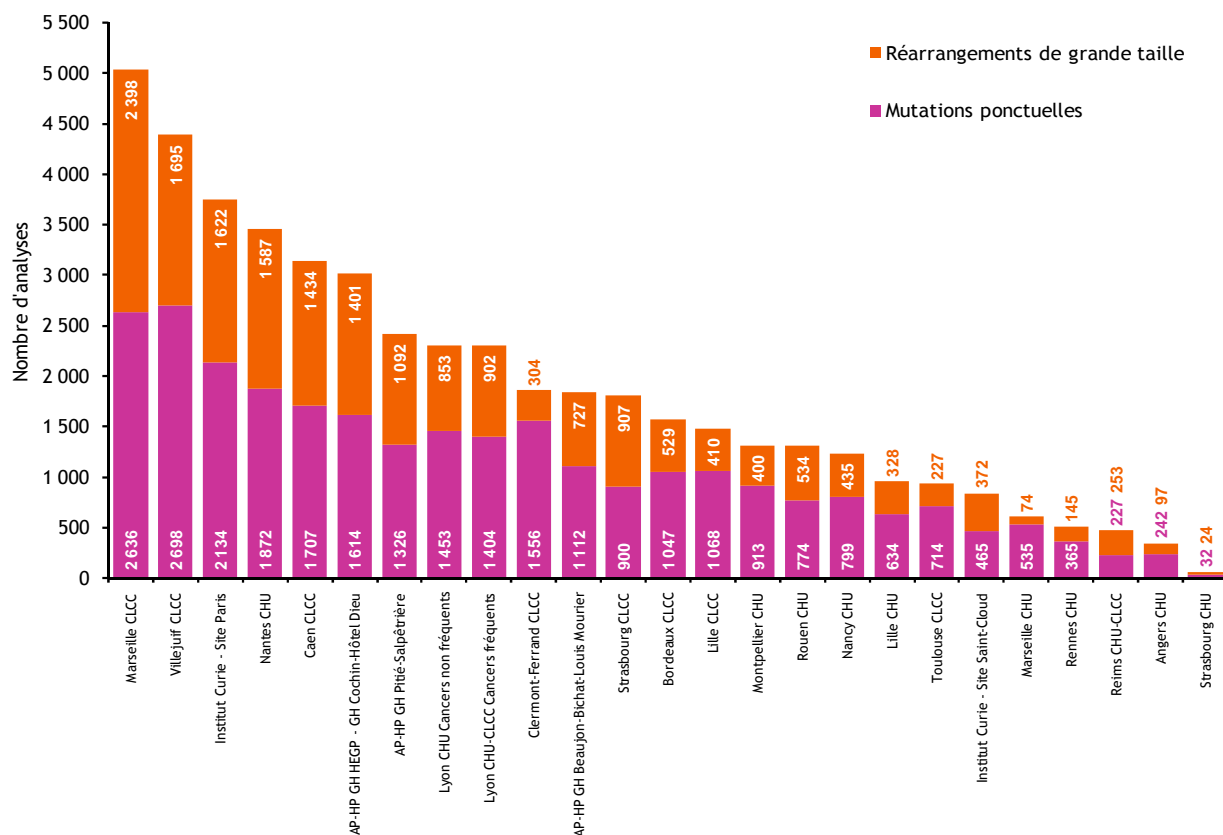


Figure 16. 2010 - Activité globale des laboratoires (tous gènes confondus)
Répartition du nombre d'analyses effectuées entre les laboratoires (MP et RGT)



1.2. Évolution de l'activité globale des laboratoires

Figure 17. Évolution 2004-2010 - Activité globale des laboratoires (tous gènes confondus)
Nombre d'amplicons analysés (MP et RGT)

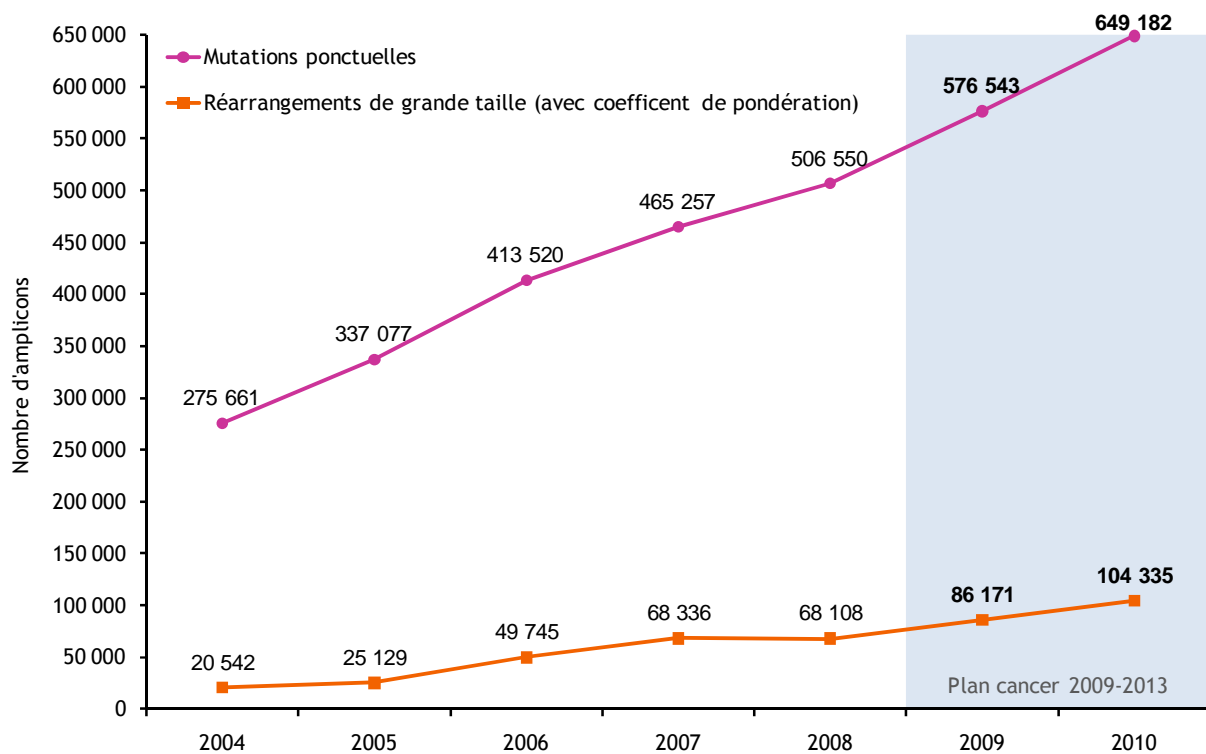
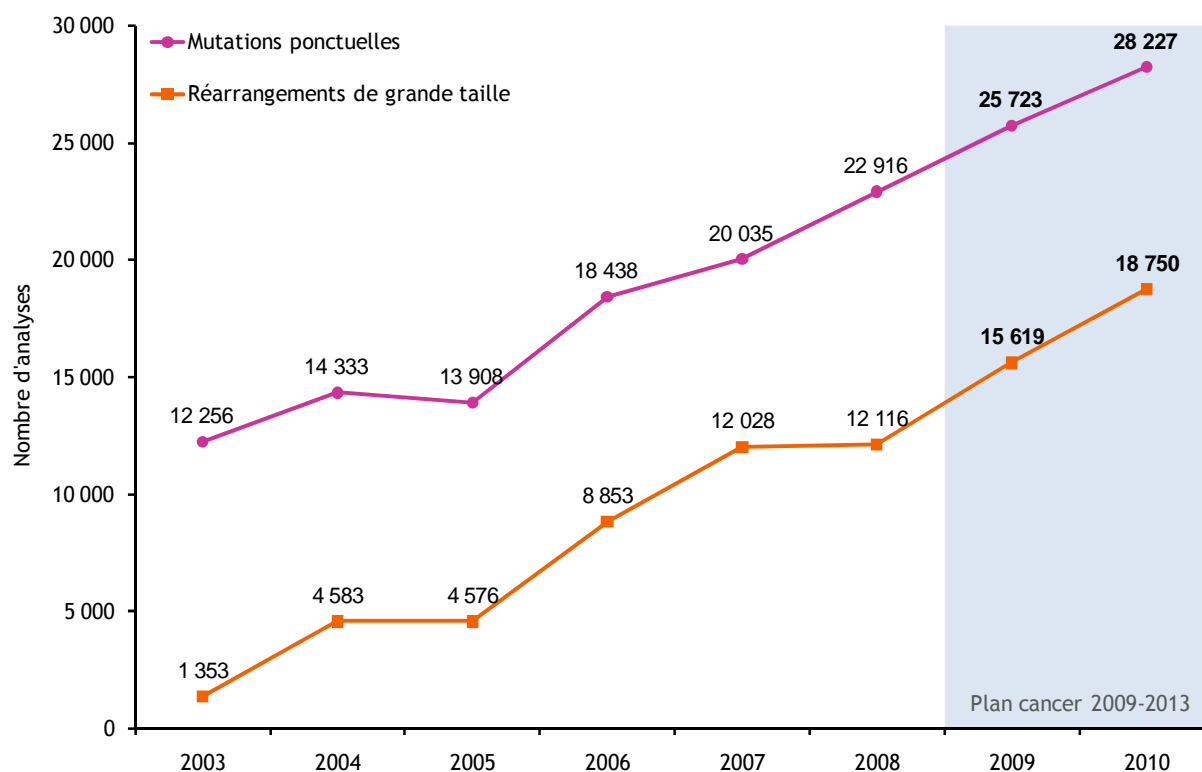


Figure 18. Évolution 2003-2010 - Activité globale des laboratoires (tous gènes confondus)
 Nombre d'analyses réalisées (MP et RGT)



Depuis 2004, le nombre d'amplicons analysés dans le cadre d'une recherche de mutations ponctuelles progresse fortement et régulièrement, l'évolution entre 2009 et 2010 étant de + 12,6 % (+ 13,8 % entre 2008 et 2009). Cette évolution s'observe également sur le plan du nombre global de mutations ponctuelles recherchées, progressant de 25 723 en 2009 à 28 227 en 2010 (+ 9,7 % de 2009 à 2010, + 12,2 % de 2008 à 2009).

Par ailleurs, après une stagnation entre 2007 et 2008, la recherche des réarrangements de grande taille s'accroît fortement depuis, les évolutions 2009-2010 du nombre d'amplicons étudiés et du nombre d'analyses réalisées dans ce cadre étant respectivement évaluées à + 21,1 % et + 20,0 %. Cette progression concerne essentiellement la recherche de réarrangements de grande taille chez les cas index au sein des gènes *BRCA*, *MEN1*, *CDKN2A*, *SDH*, *PTEN*, *EPCAM*, et, dans une moindre mesure, au sein des gènes *AIP*, *CDH1*, *NF2*, *PRKAR1A*, *SMAD4*, *BMPR1A*.

2. ANALYSES EFFECTUÉES ET MUTATIONS IDENTIFIÉES EN 2010

Les analyses réalisées sur chaque gène ainsi que les mutations identifiées sont présentées au sein des tableaux 7 (cas index) et 8 (apparentés) qui comprennent :

- le nom du gène analysé,
- le nombre total de mutations ponctuelles recherchées associé au nombre et au pourcentage de mutations identifiées,
- le nombre total de réarrangements de grande taille recherchés associé au nombre et au pourcentage de réarrangements identifiés.

Mutations mono-alléliques et bi-alléliques n'ont pas été distinguées dans un contexte de pathologies à transmission autosomique récessive associées à des altérations des gènes *ARL11*, *ATM*, *BLM*, *FANC*, *MRE11A*, *NBN*, *RAD50*, *RAD51C*, *WRN* et *XP*.

2.1. Cas index

Tableau 7. 2010 - Cas index - Analyses et mutations (MP et RGT)
Nombre d'analyses effectuées, nombre et pourcentage de mutations identifiées

Gènes	Mutations ponctuelles			Réarrangements de grande taille		
	Nombre total	MP identifiées	%	Nombre total	RGT identifiés	%
Pathologies à transmission autosomique dominante / Gènes associés						
<i>BRCA1</i>	6 400	455	7,1 %	6 526	54	0,8 %
<i>BRCA2</i>	6 528	356	5,5 %	5 011	8	0,2 %
<i>MLH1</i>	990	89	9,0 %	938	6	0,6 %
<i>MSH2</i>	962	96	10,0 %	935	16	1,7 %
<i>MSH6</i>	568	49	8,6 %	394	2	0,5 %
<i>PMS2</i>	76	16	21,1 %	49	2	4,1 %
<i>EPCAM</i>				153	3	2,0 %
<i>APC</i>	445	94	21,1 %	314	5	1,6 %
<i>MEN1</i>	560	63	11,3 %	406	4	1,0 %
<i>RET</i>	390	55	14,1 %	4	1	25,0 %
<i>CDKN1B / P27KIP1</i>	13	0	0,0 %			
<i>VHL</i>	486	31	6,4 %	365	14	3,8 %
<i>FLCN / BHD</i>	120	24	20,0 %	97	3	3,1 %
<i>FH</i>	23	13	56,5 %	23	0	0,0 %
<i>MET</i>	14	0	0,0 %	14	0	0,0 %
<i>SDHB</i>	436	18	4,1 %	295	3	1,0 %
<i>SDHD</i>	418	11	2,6 %	291	0	0,0 %
<i>SDHC</i>	290	12	4,1 %	292	0	0,0 %
<i>TMEM127</i>	24	3	12,5 %			
<i>SDHAF2 / SDH5</i>	16	0	0,0 %	11	0	0,0 %
<i>SDHA</i>	10	2	20,0 %	3	1	33,3 %
<i>NF1</i>	335	236	70,4 %	547	15	2,7 %
<i>NF2</i>	99	14	14,1 %	100	3	3,0 %
<i>SMARCB1 / INI1</i>	65	8	12,3 %	32	3	9,4 %
<i>SPRED1</i>	29	2	6,9 %	21	0	0,0 %

>>>

Gènes	Mutations ponctuelles			Réarrangements de grande taille		
	Nombre total	MP identifiées	%	Nombre total	RGT identifiés	%
<i>PTEN</i>	268	42	15,7 %	247	3	1,2 %
<i>PTCH1</i>	125	31	24,8 %	18	1	5,6 %
<i>TP53</i>	210	19	9,0 %	167	1	0,6 %
<i>AIP</i>	148	5	3,4 %	81	1	1,2 %
<i>CDH1</i>	115	10	8,7 %	63	0	0,0 %
<i>RB1</i>	113	38	33,6 %	113	2	1,8 %
<i>CDC73</i>	71	5	7,0 %	18	3	16,7 %
<i>SMAD4</i>	64	6	9,4 %	39	0	0,0 %
<i>BMPR1A</i>	47	2	4,3 %	36	0	0,0 %
<i>SUFU</i>	54	2	3,7 %	53	1	1,9 %
<i>STK11</i>	53	9	17,0 %	43	4	9,3 %
<i>TSHR</i>	34	2	5,9 %			
<i>CHEK2</i>	32	13	40,6 %			
<i>PRKAR1A</i>	18	3	16,7 %	37	0	0,0 %
<i>RUNX1</i>	16	2	12,5 %			
<i>ACVRL1 / ALK1</i>	13	1	7,7 %			
<i>CYLD</i>	12	6	50,0 %	4	2	50,0 %
<i>EGLN1 / PHD2</i>	3	0	0,0 %			
TOTAL	20 693	1 843	8,9 %	17 740	161	0,9 %
Pathologies à transmission autosomique récessive / Gènes mono-alléliques confondues (sauf pour <i>MUTYH</i>) associés / mutations bi-alléliques et						
<i>MUTYH</i> bi-allélique		39	4,4 %		0	0,0 %
<i>MUTYH</i> mono-allélique	884	30	3,4 %	30	0	0,0 %
<i>PALB2 / FANCN</i>	53	2	3,8 %	25	1	4,0 %
<i>FANCA</i>	20	16	80,0 %	20	7	35,0 %
<i>RAD51C</i>	16	1	6,3 %			
<i>FANCC</i>	6	0	0,0 %			
<i>BRCA2 / FANCD1</i>	6	2	33,3 %			
<i>FANCD2</i>	5	0	0,0 %			
<i>FANCG</i>	4	0	0,0 %			
<i>FANCM</i>	4	0	0,0 %			
<i>FANCF</i>	3	0	0,0 %			
<i>FANCB</i>	3	1	33,3 %			
<i>BRIP1 / FANCI</i>	2	0	0,0 %			
<i>FANCL</i>	2	2	100,0 %			
<i>FANCE</i>	1	0	0,0 %			
<i>DDB1 / XPE</i>	50	6	12,0 %			
<i>XPC</i>	46	13	28,3 %			
<i>POLH / XPV</i>	10	6	60,0 %			
<i>XPA</i>	4	0	0,0 %			
<i>ATM</i>	25	10	40,0 %	18	1	5,6 %
<i>MRE11A</i>	4	0	0,0 %			
<i>RAD50</i>	4	0	0,0 %			
<i>ARL11 / ARLTS1</i>	15	0	0,0 %			
<i>NBN</i>	6	0	0,0 %			
<i>BLM</i>	5	3	60,0 %			
<i>WRN</i>	4	3	75,0 %			
TOTAL	1 182	134	11,3 %	93	9	9,7 %

Gènes	Mutations ponctuelles			Réarrangements de grande taille		
	Nombre total	MP identifiées	%	Nombre total	RGT identifiés	%
Pathologies polygéniques/polyfactorielles / Gènes associés						
<i>MC1R</i>	520	391	75,2 %			
<i>CDKN2A</i>	470	20	4,3 %	406	1	0,2 %
<i>CDK4</i>	466	0	0,0 %			
TOTAL	1 456	411	28,2 %	406	1	0,2 %
Facteur pronostique / Gène associé						
<i>CEBPA</i>	14	0	0,0 %			
TOTAL	23 345	2 388	10,2 %	18 239	171	0,9 %

D'une année sur l'autre depuis 2003, le pourcentage global de mutations ponctuelles identifiées chez les cas index reste stable, aux alentours de 10,0 %. En 2010, il est ainsi évalué à 10,2 % (10,7 % en 2009).

Ce taux est de 8,9 % lorsqu'il s'agit d'une recherche de mutations ponctuelles au sein de gènes associés à des pathologies à transmission autosomique dominante. Il atteint logiquement une valeur de :

- 11,3 % en cas d'analyse sur des gènes prédisposant héréditairement à une pathologie à transmission autosomique récessive puisque, dans ce cas, mutations bi-alléliques et mono-alléliques sont confondues,
- 28,2 % dans un contexte de pathologies polygéniques et/ou polyfactorielles du fait d'un taux très élevé de variants avec perte de fonction identifiés au sein du gène *MC1R* qui comporte en effet des variants alléliques fréquents conférant un risque modéré de développer un mélanome.

Alors que le pourcentage global de réarrangements de grande taille identifiés chez les cas index était stabilisé à 1,3 % depuis 2007, une diminution est observée en 2010 (0,9 %). Ces faibles taux peuvent s'expliquer par le fait que certains laboratoires réalisent systématiquement cette recherche alors qu'auparavant celle-ci s'effectuait dans un second temps, sur des cas ciblés.

2.2. Apparentés

Tableau 8. 2010 - Apparentés - Analyses et mutations (MP et RGT)
Nombre d'analyses effectuées, nombre et pourcentage de mutations identifiées

Gènes	Mutations ponctuelles			Réarrangements de grande taille		
	Nombre total	MP identifiées	%	Nombre total	RGT identifiés	%
Pathologies à transmission autosomique dominante / Gènes associés						
<i>BRCA1</i>	1 368	558	40,8 %	116	44	37,9 %
<i>BRCA2</i>	1 052	477	45,3 %	16	9	56,3 %
<i>MLH1</i>	300	129	43,0 %	37	7	18,9 %
<i>MSH2</i>	298	126	42,3 %	94	38	40,4 %
<i>MSH6</i>	138	62	44,9 %	13	2	15,4 %
<i>PMS2</i>	7	1	14,3 %			
<i>EPCAM</i>				10	0	0,0 %
<i>APC</i>	328	122	37,2 %	23	9	39,1 %
<i>RET</i>	210	77	36,7 %			
<i>MEN1</i>	92	46	50,0 %	6	3	50,0 %
<i>VHL</i>	50	14	28,0 %	9	3	33,3 %
<i>FLCN / BHD</i>	30	10	33,3 %	5	1	20,0 %
<i>FH</i>	22	11	50,0 %			
<i>MET</i>	2	1	50,0 %			
<i>SDHB</i>	103	39	37,9 %	48	20	41,7 %
<i>SDHD</i>	65	22	33,8 %	23	2	8,7 %
<i>SDHC</i>	17	9	52,9 %	21	0	0,0 %
<i>NF1</i>	167	49	29,3 %	30	5	16,7 %
<i>NF2</i>	24	9	37,5 %	2	0	0,0 %
<i>SMARCB1 / INI1</i>	14	5	35,7 %	3	0	0,0 %
<i>SPRED1</i>	8	2	25,0 %			
<i>PTEN</i>	67	20	29,9 %	2	0	0,0 %
<i>PTCH1</i>	30	8	26,7 %			
<i>RB1</i>	102	15	14,7 %			
<i>PRKAR1A</i>	37	0	0,0 %			
<i>TP53</i>	33	10	30,3 %			
<i>STK11</i>	20	7	35,0 %	19	2	10,5 %
<i>CDH1</i>	19	7	36,8 %	3	2	66,7 %
<i>AIP</i>	14	4	28,6 %	1	1	100,0 %
<i>SMAD4</i>	13	4	30,8 %			
<i>ACVRL1 / ALK1</i>	11	5	45,5 %			
<i>CDC73</i>	11	3	27,3 %	12	7	58,3 %
<i>CYLD</i>	5	2	40,0 %	2	1	50,0 %
<i>SUFU</i>	3	2	66,7 %			
<i>TSHR</i>	3	1	33,3 %			
<i>BMPR1A</i>	1	1	100,0 %			
TOTAL	4 664	1 858	39,8 %	495	156	31,5 %

Gènes	Mutations ponctuelles			Réarrangements de grande taille		
	Nombre total	MP identifiées	%	Nombre total	RGT identifiés	%
Pathologies à transmission autosomique récessive / Gènes associés / mutations bi-alléliques et mono-alléliques confondues (sauf pour <i>MUTYH</i>)						
<i>MUTYH</i> bi-allélique	109	16	14,7 %	10	5	50,0 %
<i>MUTYH</i> mono-allélique		53	48,6 %			
<i>FANCA</i>	29	16	55,2 %			
<i>FANCB</i>	3	2	66,7 %			
<i>FANCC</i>	2	2	100,0 %			
<i>BRCA2 / FANCD1</i>	1	1	100,0 %			
<i>ATM</i>	23	14	60,9 %			
<i>XPC</i>	10	5	50,0 %			
<i>BLM</i>	3	3	100,0 %			
TOTAL	180	112	62,2 %			
Pathologies polygéniques/polyfactorielles / Gènes associés						
<i>CDKN2A</i>	23	9	39,1 %	6	0	0,0 %
<i>MC1R</i>	17	12	70,6 %			
TOTAL	40	21	52,5 %	6	0	0,0 %
TOTAL	4 884	1 991	40,8 %	511	161	31,5 %

Dans un contexte de pathologies à transmission autosomique dominante, le pourcentage global de mutations identifiées chez les apparentés est évalué à 39,0 % (MP et RGT confondus) alors qu'il devrait être de 50 %. Cela s'explique essentiellement par le fait que les apparentés étudiés ne sont pas toujours liés au premier degré aux cas index.

3. DÉLAIS DE RÉPONSE POUR LES PRINCIPAUX GÈNES

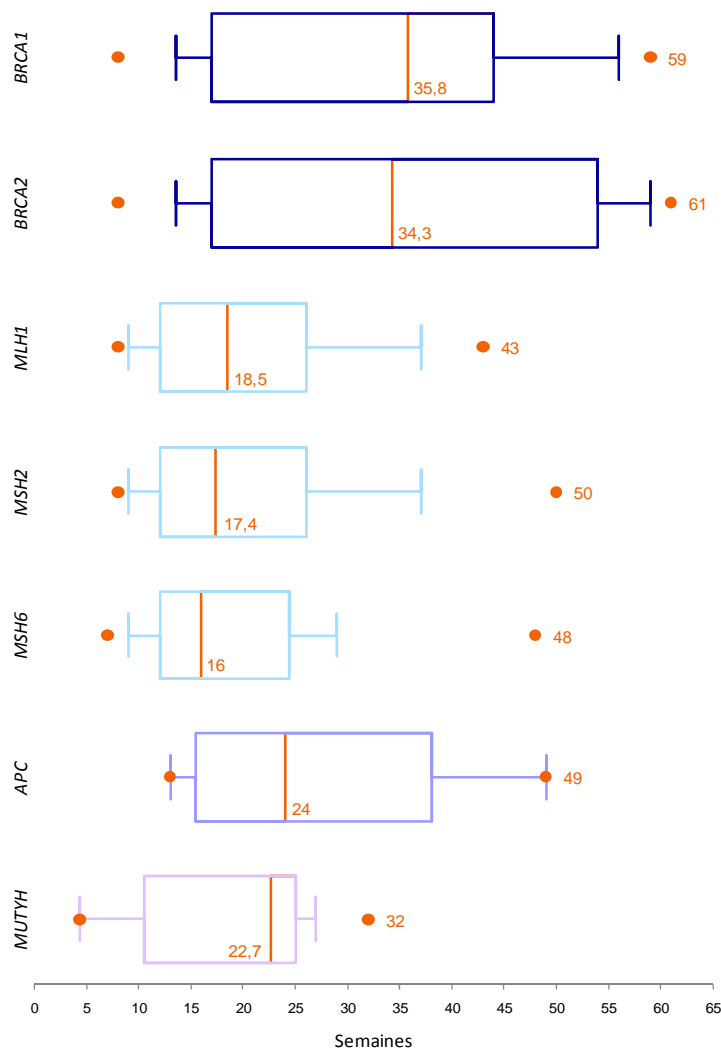
3.1. Délais de réponse en 2010

3.1.1. Cas index

Chez les cas index, le délai de réponse correspond au délai moyen écoulé entre :

- le moment où le prélèvement biologique est considéré comme analysable par le laboratoire (c'est-à-dire lorsque le laboratoire dispose du prélèvement associé à la prescription médicale et à la copie du consentement éclairé et signé),
- et le moment où le compte rendu du premier résultat sur le premier prélèvement (donc vérification non comprise) est validé par le biologiste agréé et adressé au prescripteur.

Figure 19. 2010 - Cas index - Mutations ponctuelles - Délais de réponse
BRCA / MMR / APC / MUTYH



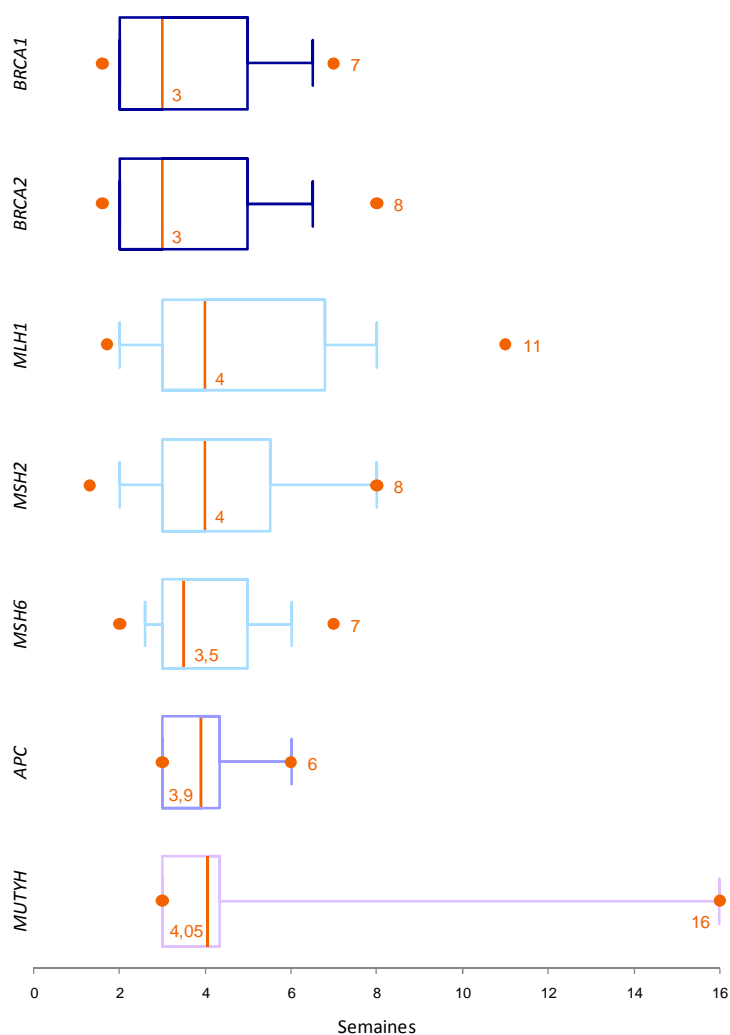
Chez les cas index, l'analyse des mutations ponctuelles des gènes *BRCA* a duré 35 semaines en 2010 (37 semaines en 2009), de la réception du prélèvement à la rédaction du compte rendu. Six laboratoires sur les seize réalisant cette analyse mettent un an ou plus à générer ce résultat (quatre laboratoires en 2009). L'analyse des mutations ponctuelles des gènes *MMR* est quant à elle évaluée à 17 semaines (22-23 semaines en 2009) et les quinze laboratoires réalisant cette analyse mettent tous moins d'un an à générer ce résultat.

3.1.2. Apparentés

Chez les apparentés, le délai de réponse correspond au délai moyen écoulé entre :

- le moment où les deux prélèvements indépendants sont considérés comme analysables par le laboratoire,
- et le moment où le compte rendu du premier résultat sur le premier prélèvement (donc vérification non comprise) est validé par le biologiste agréé et adressé au prescripteur.

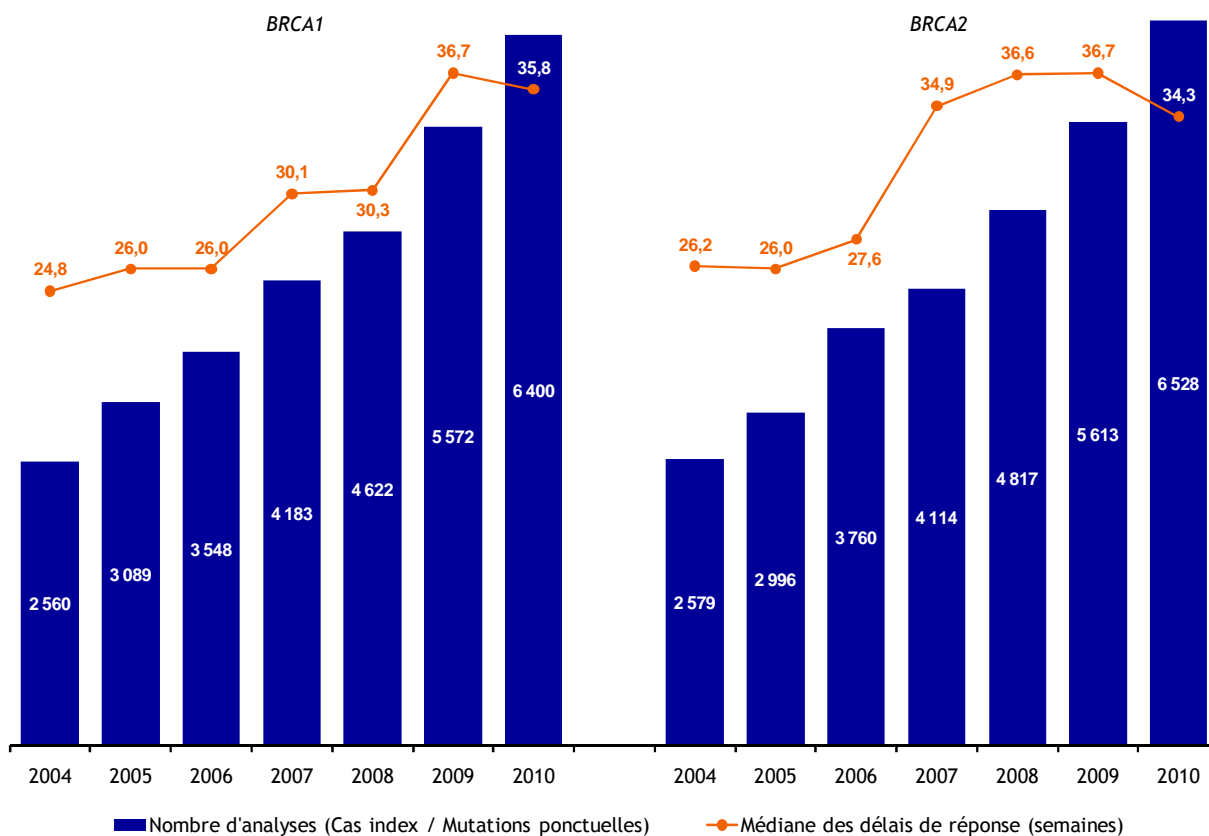
Figure 20. 2010 - Apparentés - Mutations ponctuelles - Délais de réponse - BRCA / MMR / APC / MUTYH



D'une manière générale, chez les apparentés, la durée d'analyse des mutations ponctuelles des gènes *BRCA* ou *MMR* reste inchangée entre 2009 et 2010, entre 3 et 4 semaines.

3.2. Évolution des délais de réponses

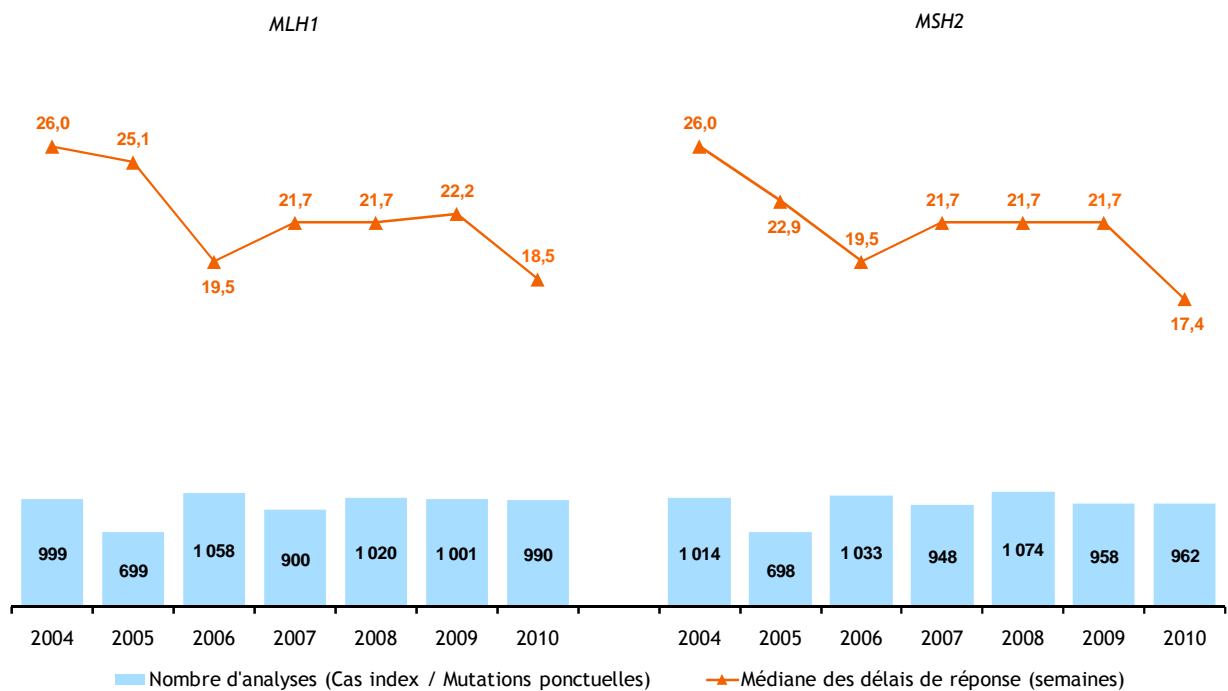
Figure 21. Évolution 2004-2010 - Cas index - Mutations ponctuelles - Délais de réponse
 Syndrome seins-ovaires - *BRCA1* / *BRCA2*
 Nombre d'analyses chez les cas index (MP), médiane des délais de réponse



De 2009 à 2010, dans un contexte de recherche de mutations ponctuelles chez les cas index, les délais médians d'analyse des gènes *BRCA1* et *BRCA2* ont respectivement diminué d'une semaine et de près de 2,5 semaines, passant de 36,7 à 35,8 semaines pour *BRCA1*, de 36,7 à 34,3 semaines pour *BRCA2*.

Malgré tout, en 2010, ces délais médians *BRCA1* et *BRCA2* ont respectivement augmenté de 11 et 8 semaines par rapport à 2003, le nombre de cas index étudiés ayant évolué en parallèle de + 212,5 % (2 095 cas index étudiés en 2003, 6 547 en 2010).

Figure 22. Évolution 2004-2010 - Cas index - Mutations ponctuelles - Délais de réponse Syndrome de Lynch - *MLH1* / *MSH2*
 Nombre d'analyses chez les cas index (MP), médiane des délais de réponse



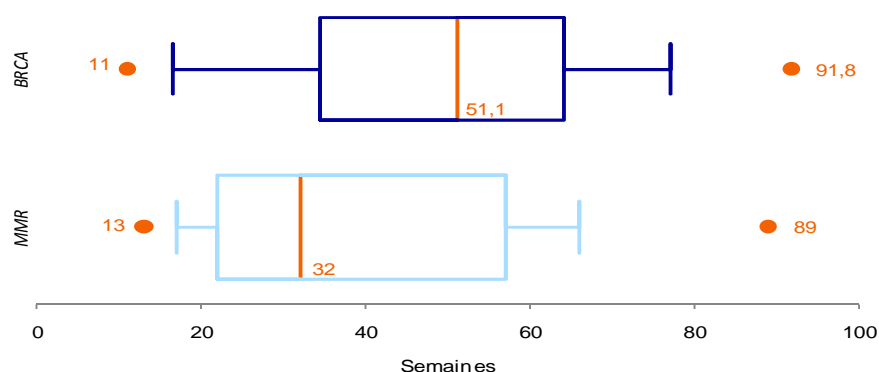
Alors que le nombre d'analyses des gènes *MLH1* et *MSH2* (recherche de mutations ponctuelles chez les cas index) et la durée de ces analyses restaient assez stables d'une année sur l'autre, entre 2007 et 2009, une diminution du délai médian de rendu des résultats est observée en 2010 : de 22,2 semaines en 2009 à 18,5 semaines en 2010 pour *MLH1*, de 21,7 semaines à 17,4 semaines pour *MSH2*. En parallèle, que ce soit pour *MLH1* et *MSH2*, le nombre d'analyses chez les cas index reste inchangé entre ces deux années.

3.3. Délais d'obtention d'un rendez-vous en consultation et délais de réponse des laboratoires en 2010

Afin d'évaluer le temps nécessaire au dispositif d'oncogénétique pour mettre en évidence, chez un cas index, la présence ou non d'une mutation constitutionnelle de prédisposition à un cancer, le délai d'obtention d'un rendez-vous en consultation ainsi que le délai de réponse de la part du laboratoire associé (une fois la prescription établie) peuvent être additionnés. Il est à noter que la durée de l'éventuel transfert du prélèvement, de la consultation vers le laboratoire, ainsi que le temps nécessaire à la consultation pour organiser l'entretien de rendu du résultat avec le patient ne sont pas pris en compte. Cette évaluation porte sur 40 consultations concernant le syndrome seins-ovaires (test *BRCA*) et sur 43 consultations concernant le syndrome de Lynch (test *MMR*). Certaines consultations sont absentes :

- soit parce qu'elles n'ont pas prescrit de tests *BRCA* ou *MMR* en 2010,
- soit parce qu'elles travaillent avec plusieurs laboratoires d'oncogénétique pour un même syndrome, ce qui ne permet pas de réaliser une estimation fiable.

Figure 23. 2010 - Cas index - Consultations et laboratoires - Délais combinés
Syndrome seins-ovaires - *BRCA* / syndrome de Lynch - *MMR*
Analyse statistique des délais d'obtention d'un rendez-vous en consultation combinés aux délais de réponse des laboratoires



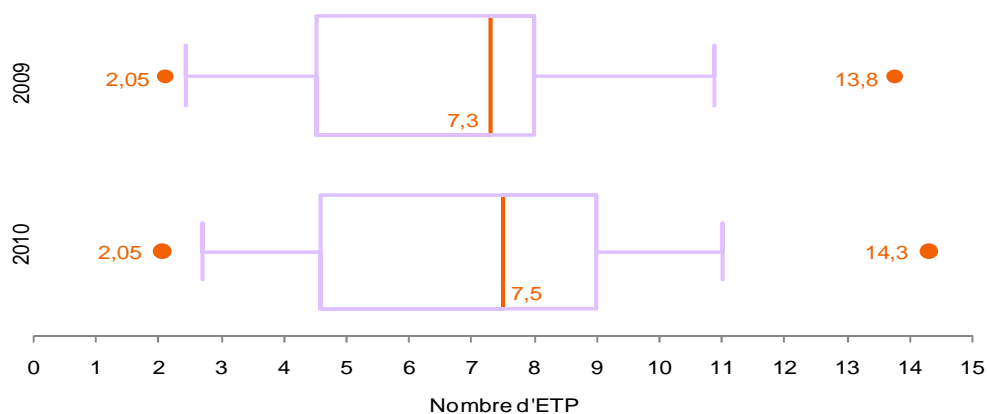
Un cas index susceptible de présenter une prédisposition au syndrome seins-ovaires obtiendra son résultat de test *BRCA* au bout de 50,4 semaines en moyenne (médiane : 51,1 semaines). Le délai le plus long est estimé à 91,8 semaines, le plus court à 11 semaines. Quasiment la moitié des structures étudiées (consultation et laboratoire associé) mettent plus d'un an à générer un résultat (19 / 40). Huit structures parviennent à transmettre le compte rendu en moins de 6 mois.

Un cas index susceptible de présenter une prédisposition au syndrome de Lynch obtiendra son résultat de test *MMR* au bout de 39 semaines en moyenne (médiane : 32 semaines). Le délai le plus long est estimé à 89 semaines, le plus court à 13 semaines. Un tiers des structures étudiées mettent un an ou plus à générer un résultat (14 / 43). Quatorze structures parviennent à transmettre le compte rendu en moins de 6 mois.

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 génétique, il est souhaitable que les établissements puissent mettre en œuvre, à court terme, des mesures visant à réduire les délais. Les soutiens DGOS/INCa octroyés en 2010 et 2011 doivent permettre d'engager ces actions. Il est à noter que la majorité des consultations et des laboratoires ont mis en place des procédures spécifiques en cas d'urgence (prise de rendez-vous, transmission du dossier au laboratoire, réalisation des tests, programmation de la consultation de rendu du résultat).

4. RESSOURCES HUMAINES

Figure 24. 2009-2010 - Ressources humaines - Composition des équipes
Analyse statistique de la composition des équipes des laboratoires

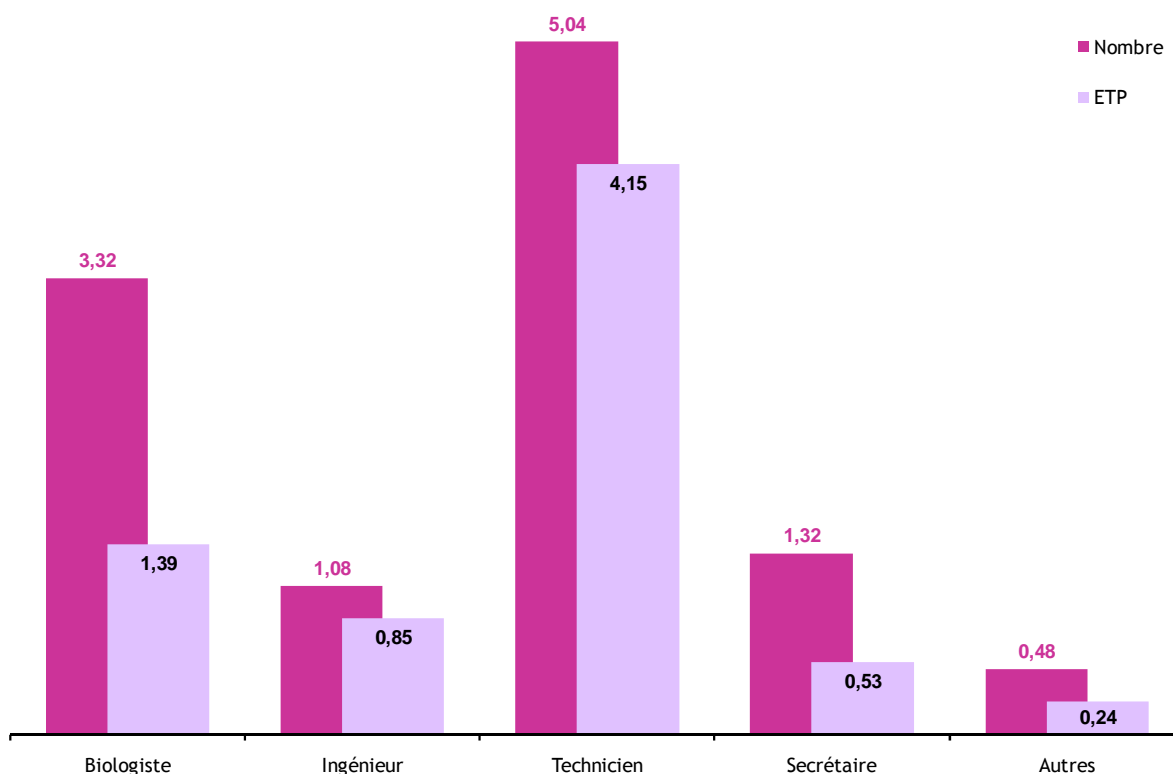


En 2010, la médiane du nombre d'ETP par laboratoires est de 7,5 (contre 7,3 en 2009). Tous postes confondus, la moitié des 25 équipes compte entre 8 et 14 employés, avec un nombre d'ETP compris entre 4,6 et 9 (7 à 15 employés en 2009, 4,5 à 8 ETP).

En moyenne, en 2010, un laboratoire d'oncogénétique est composé de plus de 11 collaborateurs (11,2), consacrant 7,2 ETP à l'activité d'oncogénétique et effectuant 1 879 analyses.

Par laboratoire, les différentes catégories de personnel se répartissent, en moyenne, de la manière suivante :

Figure 25. 2010 - Ressources humaines - Composition des équipes
Répartition moyenne des différentes catégories de personnel entre les laboratoires



Le ratio moyen « ETP technicien sur ETP biologiste » observé est de trois. Selon le chiffre retenu par le GBEA pour les laboratoires d'analyse médicale et compte tenu de la complexité de la stratégie d'analyse en oncogénétique, celui-ci devrait être de deux techniciens pour un biologiste. Après analyse, il s'avère que l'inéquation de ce ratio reflète le sous-effectif médical et non le sureffectif technique.

Tableau 9. 2010 - Ressources humaines - Composition des équipes
Part moyenne du renforcement DGOS/INCa pour le personnel des laboratoires d'oncogénétique

	Personnel en l'état en 2010		Renforcement 2010			Soutien global 2003-2010		
	NB	ETP	NB	ETP	Part de Renforcement ETP	NB	ETP	Part de Renforcement ETP
Biologistes	83	34,8	1	0,5	1,4 %	19	13,0	37,4 %
Ingénieurs	27	21,2	2	2	9,4 %	13	11,2	52,8 %
Techniciens	126	103,7	7	6,5	6,3 %	64	59,6	57,5 %
Secrétaires	33	13,2	0	0	0,0 %	15	8,6	65,2 %
Autres	12	6,1	1	1	16,4 %	5	3,5	57,4 %
	281	179	11	10	5,6 %	116	95,9	53,6 %

Depuis 2003, les soutiens DGOS/INCa alloués aux laboratoires d'oncogénétique ont permis de financer 53,6 % des ETP, soit 95,9 ETP sur les 179 existants, correspondant à 116 postes sur 281.

Le renforcement octroyé au cours de l'année 2010 à 15 laboratoires sur les 25 n'a été utilisé, en partie ou totalement, que par 9 d'entre eux, conduisant à la création de seulement 11 postes et 10 ETP. Comme pour les consultations, cette part de renforcement faible (de 5,6 % par rapport au nombre total de personnel affilié aux laboratoires d'oncogénétique au niveau national) peut s'expliquer par le fait que le soutien soit intervenu en mars 2010, ne favorisant pas la mise en œuvre effective des recrutements au cours de l'année 2010. Une étude des créations de postes réalisées en 2011 sur cette dotation devra être effectuée.

FOCUS SUR LES PATHOLOGIES PRINCIPALES

Figure 26a. 2010 - Dispositif d'oncogénétique - Consultations
Syndrome seins-ovaires, pathologies digestives - Poids des 15 premières consultations

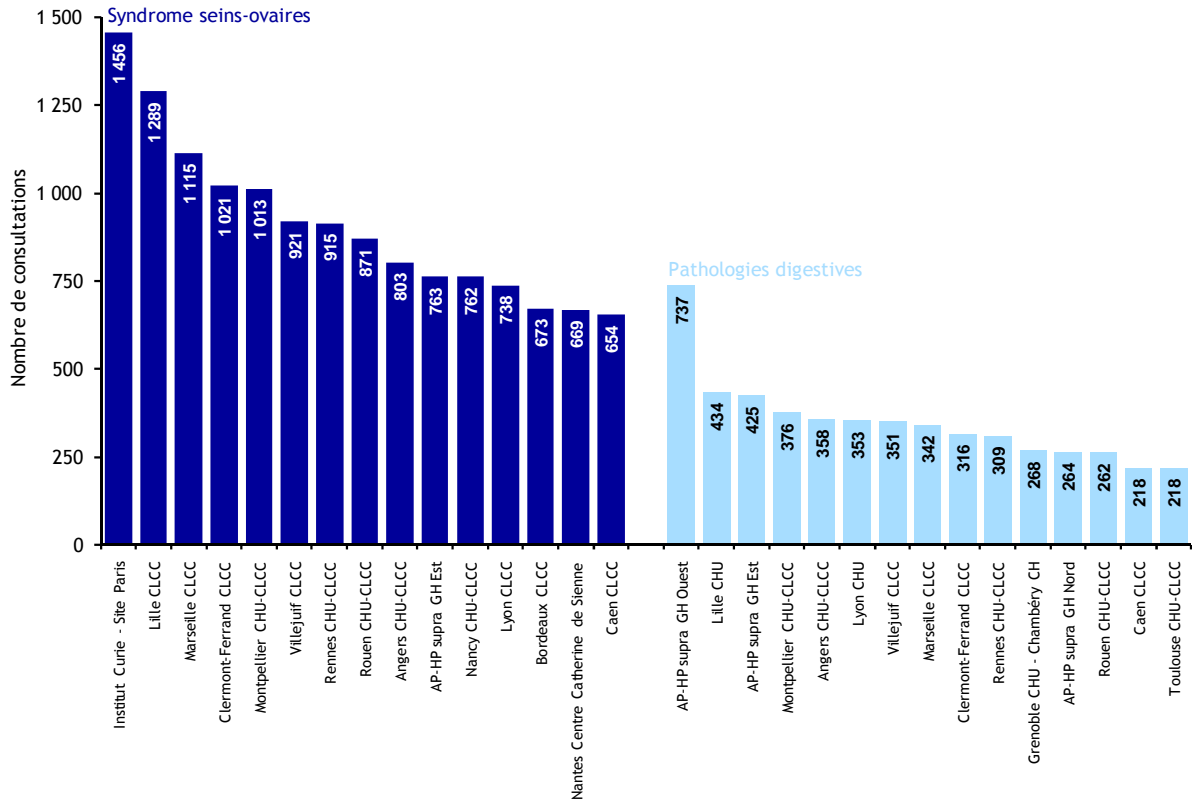
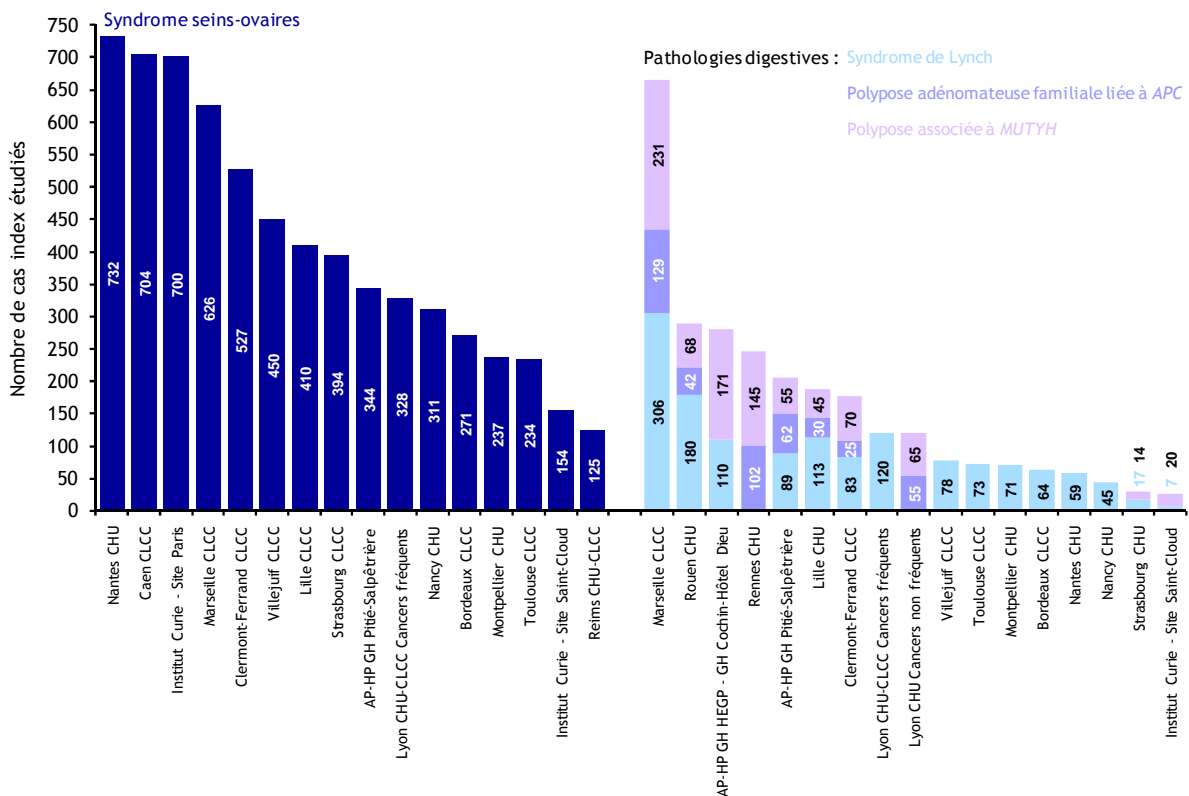


Figure 26b. 2010 - Dispositif d'oncogénétique - Laboratoires
Syndrome seins-ovaires (*BRCA*), pathologies digestives (*MMR* et/ou *APC* et/ou *MUTYH*)
Répartition du nombre de cas index étudiés entre les laboratoires

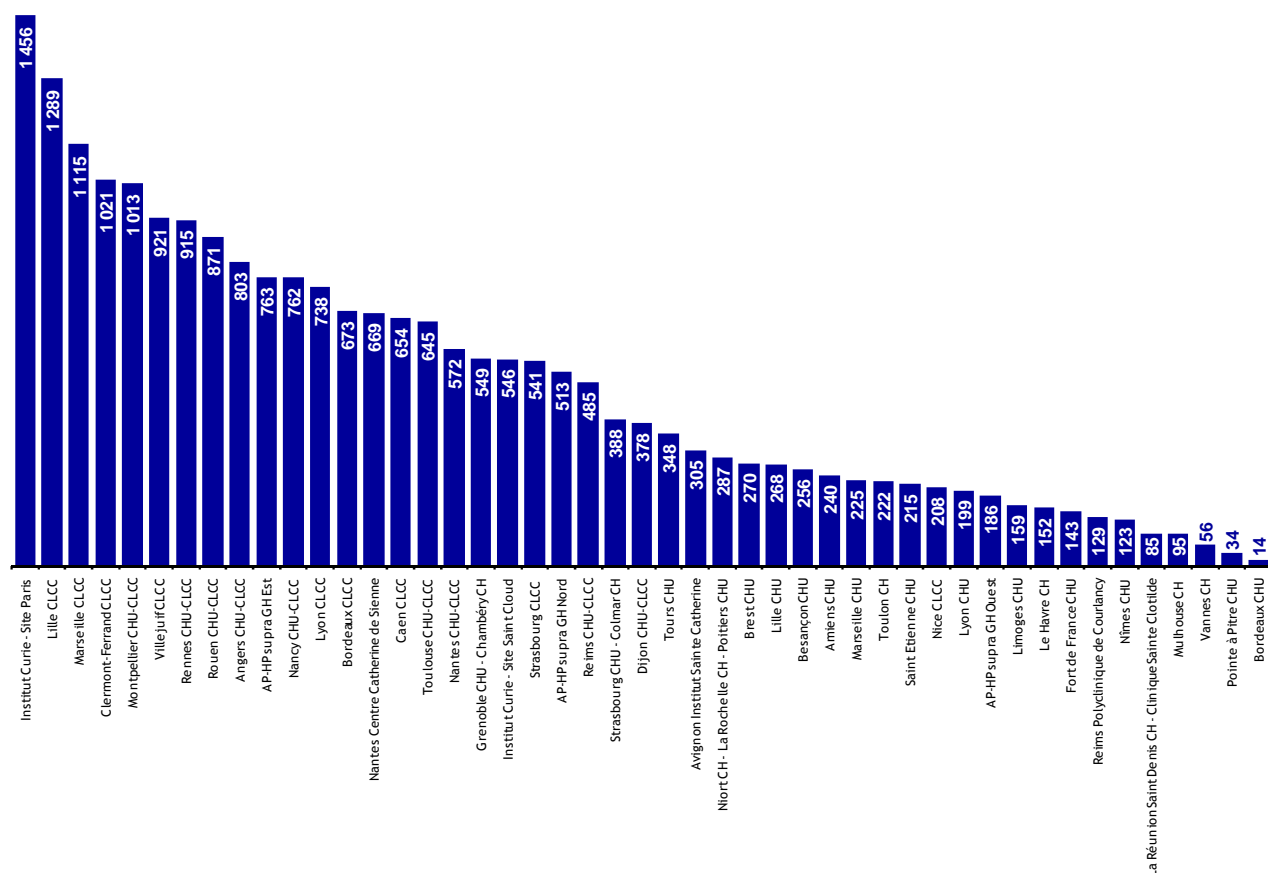


1. SYNDROME SEINS-OVAIRES

1.1. Consultations

1.1.1. Consultations en 2010

Figure 27. 2010 - Activité de consultation - Etablissements - Syndrome seins-ovaires
Répartition des consultations entre établissements

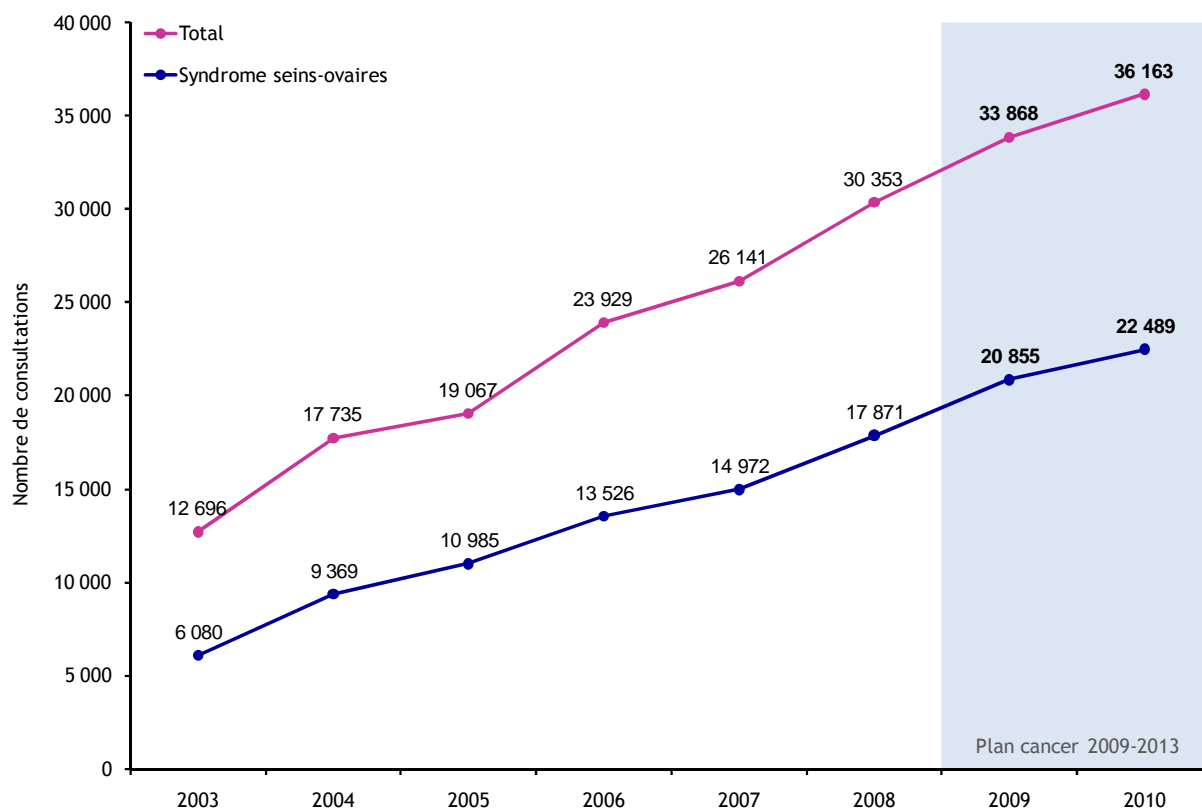


En 2010, concernant le syndrome seins-ovaires, 60,8 % de l'activité totale nationale est réalisée par 15 établissements (effectuant, chacun, plus de 650 consultations par an), cette indication constituant l'activité principale de ces établissements puisqu'elle est comprise entre 53,9 % et 100 % de leurs activités respectives.

Depuis 2003, le poids des 15 premiers établissements diminue graduellement, passant de 77,1 % en 2003 à 60,8 % en 2010. Cette évolution reflète une montée en charge des sites de consultations de plus faible activité.

1.1.2. Évolution des consultations

Figure 28. Évolution 2003-2010 - Activité globale de consultation - Syndrome seins-ovaires
Nombre de consultations : activité totale et syndrome seins-ovaires



Depuis 2003, le nombre de consultations dédiées au syndrome seins-ovaires progresse de manière continue, l'évolution entre 2009 et 2010 étant de + 7,8 %. La progression est tout de même ralentie par rapport aux années précédentes. L'augmentation observée entre 2008 et 2009 était par exemple de + 16,7 %.

Ce ralentissement pourrait être en contradiction avec les recommandations du rapport sur l'estimation des besoins en oncogénétique⁴ qui préconisait en effet un élargissement des critères d'accès aux consultations en ajoutant, aux critères familiaux recommandés, les cancers de l'ovaire isolés avec un âge au diagnostic inférieur à 70 ans (à l'exclusion des tumeurs *borderline*, des cancers mucineux et des cancers non épithéliaux qui ne font pas partie du spectre de l'affection). Cependant, le nombre de consultations dédiées au syndrome seins-ovaires en 2010 reste très largement supérieur au nombre annuel de 14 160 estimé par le rapport. Ce différentiel entre les valeurs théoriques attendues et les valeurs réelles peuvent s'expliquer par un phénomène de « rattrapage des cas prévalents ». Depuis 2003, l'augmentation continue du nombre de nouvelles familles intégrées au dispositif d'oncogénétique suggère en effet qu'il existe encore des familles à haut risque génétique non prises en charge par le dispositif, parmi lesquelles une majorité de familles prédisposées héréditairement à un risque élevé de cancer du sein et/ou de l'ovaire. D'ailleurs, la part des consultations liées au syndrome seins-ovaires par rapport aux consultations totales se renforce toujours, évoluant de 47,9 % en 2003 à 62,2 % en 2010 (61,6 % en 2009).

4. Rapport sur l'estimation des besoins de la population pour les 10 années à venir en termes d'accès aux consultations aux tests d'oncogénétique - Institut National du Cancer - Collection Etudes et Expertises - Octobre 2008.

Tableau 10. 2009-2010 - Activité de consultation - Répartition régionale - Syndrome seins-ovaires
Sur le plan régional, nombre de consultations pour 100 000 habitants

Régions	2009	2010	Évolution 2009-2010
Auvergne	59,5	76,1	+ 28 % ↗
Pays de la Loire	46,8	58,2	+ 24 % ↗
Haute-Normandie	61,6	56,0	- 9 % ↘
Alsace	42,3	55,2	+ 30 % ↗
Champagne-Ardenne	52,7	45,9	- 13 % ↘
Basse-Normandie	40,8	44,6	+ 9 % ↗
Languedoc-Roussillon	40,6	44,0	+ 8 % ↗
PACA - Corse	45,4	40,0	- 12 % ↘
Bretagne	39,7	39,4	- 1 % ≈
Nord-Pas-de-Calais	41,9	38,7	- 8 % ↘
Ile-de-France	34,2	37,6	+ 10 % ↗
Martinique	37,2	36,0	- 3 % ≈
Lorraine	28,4	32,5	+ 14 % ↗
Rhône-Alpes	26,1	27,8	+ 7 % ↗
Bourgogne	18,3	23,1	+ 26 % ↗
Midi-Pyrénées	21,3	22,7	+ 7 % ↗
Franche-Comté	18,3	22,0	+ 20 % ↗
Aquitaine	18,3	21,6	+ 18 % ↗
Limousin	24,6	21,5	- 13 % ↘
Poitou-Charentes	14,7	16,4	+ 11 % ↗
Centre	9,2	13,7	+ 49 % ↗
Picardie	11,6	12,6	+ 9 % ↗
Réunion	7,4	10,5	+ 42 % ↗
Guadeloupe	15,7	8,5	- 46 % ↘

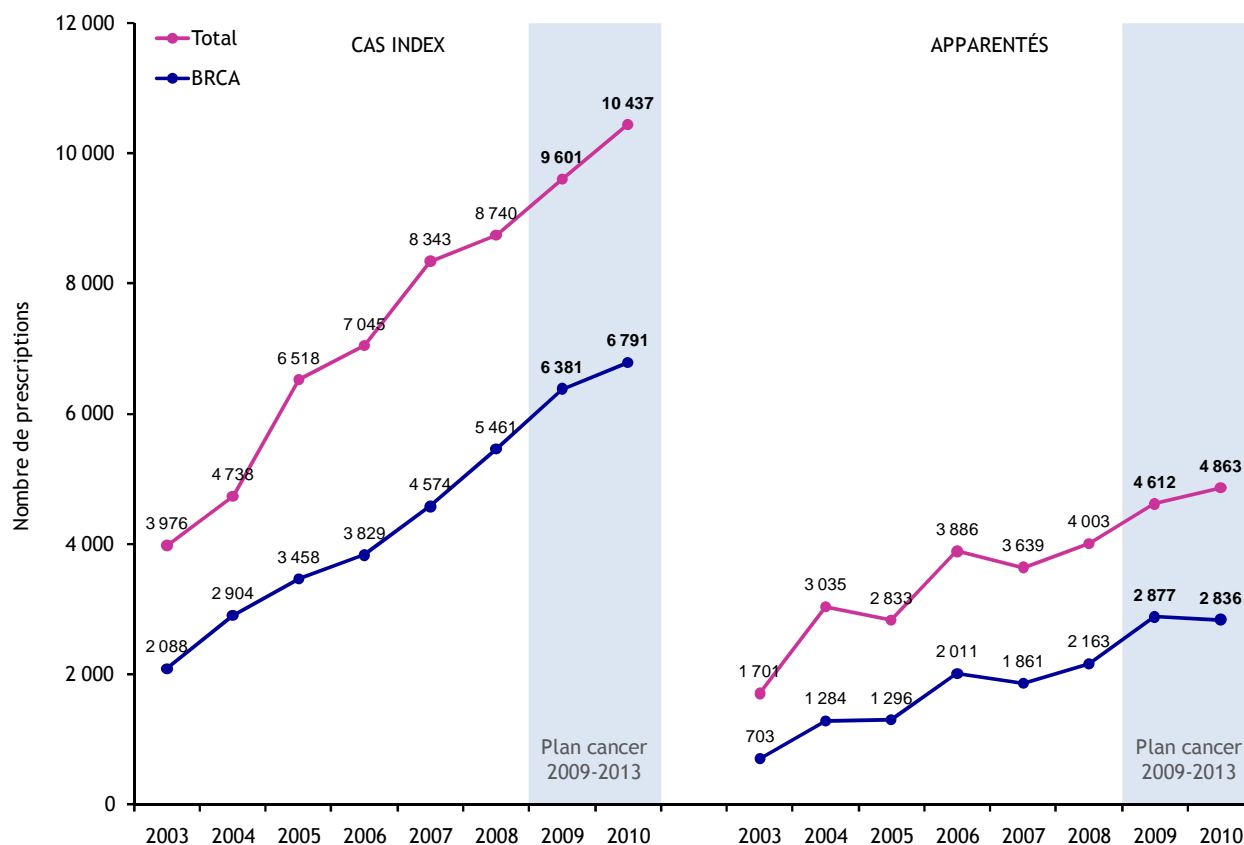
En 2010, sur le plan régional, il est à noter que la distribution des régions est assez similaire lorsque celles-ci sont classées selon le nombre total de consultations pour 100 000 habitants (tableau 1) ou bien selon le nombre de consultations dédiées au syndrome seins-ovaires pour 100 000 habitants (tableau 10).

Malgré tout, les régions PACA-Corse, Ile-de-France et Franche-Comté présentent un niveau d'activité relatif au syndrome seins-ovaires assez bas par rapport à leur niveau d'activité global. La part des consultations liées à ce syndrome par rapport aux consultations totales reste en effet en-dessous de la moyenne nationale de 62,2 % (22 489 / 36 163) avec des valeurs respectives de 60,0 %, 51,8 % et 41,6 %.

La région Franche-Comté fait pourtant partie des régions dont l'activité « seins-ovaires » a le plus fortement progressé entre 2009 et 2010 (+ 20 %), au même titre que l'Auvergne (+ 28 %), les Pays de la Loire (+ 24 %), l'Alsace (+ 30 %), la Bourgogne (+ 26 %), l'Aquitaine (+ 18 %), le Centre (+ 49 %) et la Réunion (+ 42 %). La chute du nombre de consultations observée en 2009 en région Centre, du fait de l'absence pendant 6 mois de l'oncogénéticien en charge de la totalité de la région, explique la très forte progression 2009-2010, que ce soit sur le plan de l'activité totale ou sur le plan de l'activité spécifiquement liée au syndrome seins-ovaires. Enfin, il faut souligner que le nombre de consultations pour 100 000 habitants à la Réunion avait été sous-estimé en 2009 par le fait que les données du CHR n'avaient pas été transmises.

1.2. Prescriptions

Figure 29. Évolution 2003-2010 - Prescriptions - Syndrome seins-ovaires
Prescriptions totales et syndrome seins-ovaires / Cas index et apparentés



Chez les cas index, le nombre de prescriptions de tests *BRCA* s'accroît fortement depuis 2003, l'évolution entre 2009 et 2010 étant de +6,4%. Malgré tout, un ralentissement de la progression est à noter par rapport aux années précédentes. L'augmentation observée entre 2008 et 2009 était par exemple de +16,8%. La part des prescriptions de tests *BRCA* par rapport aux prescriptions totales est ainsi évaluée à 65,1% en 2010 alors qu'elle atteignait 66,5% en 2009.

Chez les apparentés, un léger infléchissement du nombre de prescriptions de tests *BRCA* est observé entre 2009 et 2010 (-1,4%). Cependant, il est à noter que l'évolution est assez variable depuis 2003 avec parfois de très fortes progressions (2003-2004, 2005-2006, 2008-2009), d'autres fois des stagnations (2004-2005, 2009-2010), voire des diminutions (2006-2007). La part des prescriptions de tests *BRCA* par rapport aux prescriptions totales reste élevée en 2010 chez les apparentés (58,3%).

1.3. Examens génétiques

1.3.1. Stratégies d'analyses en 2010

Seize laboratoires effectuent des analyses des gènes *BRCA1* et *BRCA2* et leurs stratégies d'analyses sont les suivantes.

- Mutations ponctuelles
 - ✓ Huit laboratoires réalisent un pré-criblage systématique suivi d'un séquençage des variants ainsi caractérisés. Le pré-criblage se fait par les techniques dHPLC pour deux laboratoires, HRM pour deux laboratoires, dHPLC et/ou HRM pour deux autres, EMMA (Enhanced Mismatch Mutation Analysis) pour les deux derniers.
 - ✓ Cinq laboratoires effectuent un séquençage direct.
 - ✓ Trois structures ont adopté une stratégie d'analyse intermédiaire avec, pré-criblage (dHPLC ou HRM) puis séquençage pour certains amplicons (non polymorphes), séquençage direct pour les autres (polymorphes).

- Réarrangements de grande taille
 - ✓ L'analyse des RGT de *BRCA1* est réalisée par l'ensemble des seize laboratoires *via* la technique MLPA pour huit d'entre eux, QMPSF pour quatre laboratoires, MLPA avec confirmation QMPSF ou inversement pour les quatre derniers.
 - ✓ Onze laboratoires sur les seize recherchent systématiquement les RGT de *BRCA2* grâce aux techniques MLPA (6 laboratoires), QMPSF (2 laboratoires), MLPA avec confirmation QMPSF (3 laboratoires). Les CLCC de Clermont-Ferrand, Bordeaux, Lille, Toulouse ainsi que le CHU de Montpellier externalisent cette analyse.

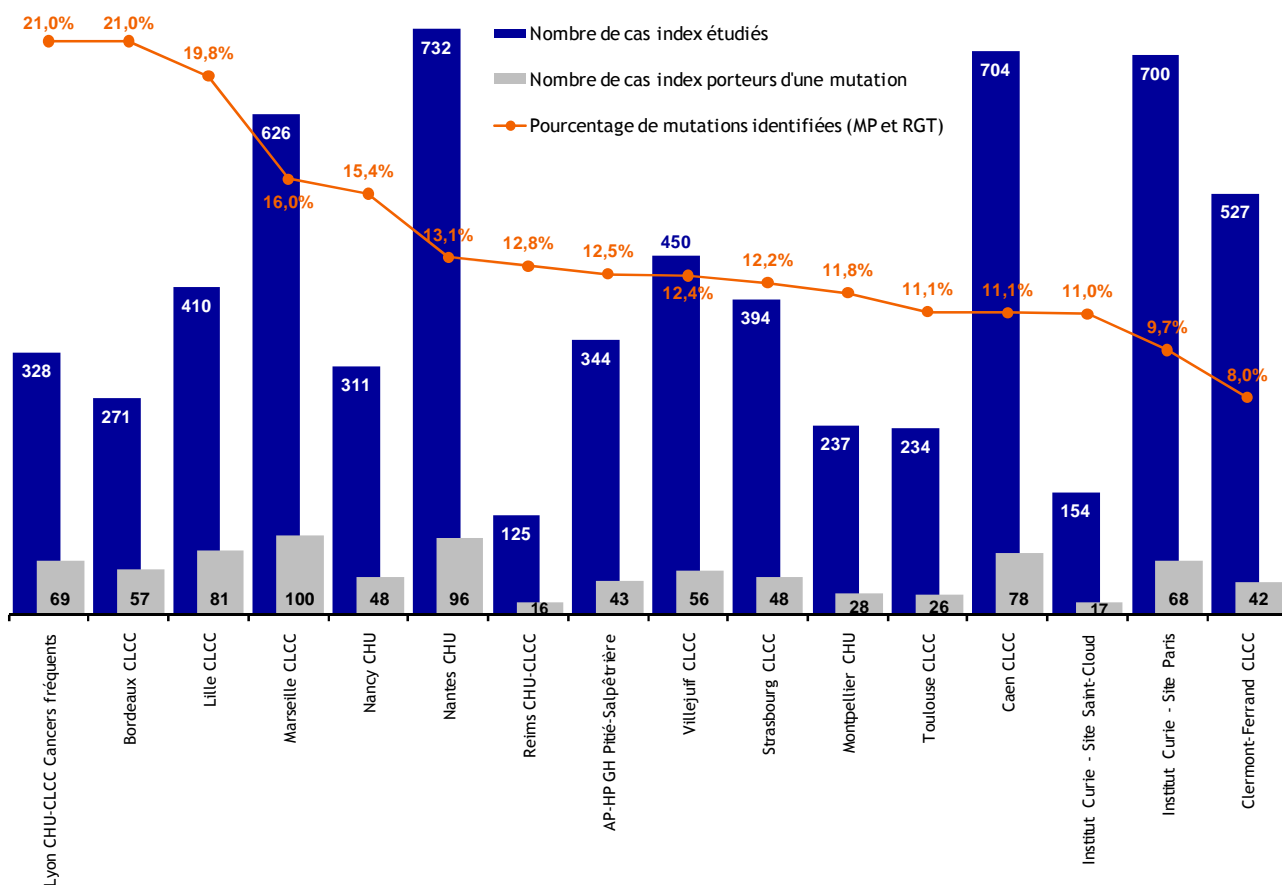
- Études complémentaires à visée diagnostique
 - ✓ Onze laboratoires effectuent des analyses des transcrits *BRCA*,
 - ✓ Douze structures mettent en œuvre des modélisations des variants pouvant avoir un retentissement délétère sur l'épissage ou sur la protéine.

L'ensemble des laboratoires participe à la démarche de Contrôle Qualité inter-laboratoires et collabore aux bases de données nationales des mutations.

1.3.2. Analyses effectuées et mutations identifiées en 2010

- Nombre de cas index étudiés en 2010 : 6 547
 - Nombre de mutations identifiées (BRCA1 et BRCA2 - MP et RGT) : 873
 - Pourcentage moyen de mutations identifiées : 13,3 %
-
- Nombre d'apparentés étudiés en 2010 : 2 552
 - Nombre de mutations identifiées (BRCA1 et BRCA2 - MP et RGT) : 1 088
 - Pourcentage moyen de mutations identifiées : 42,6 %

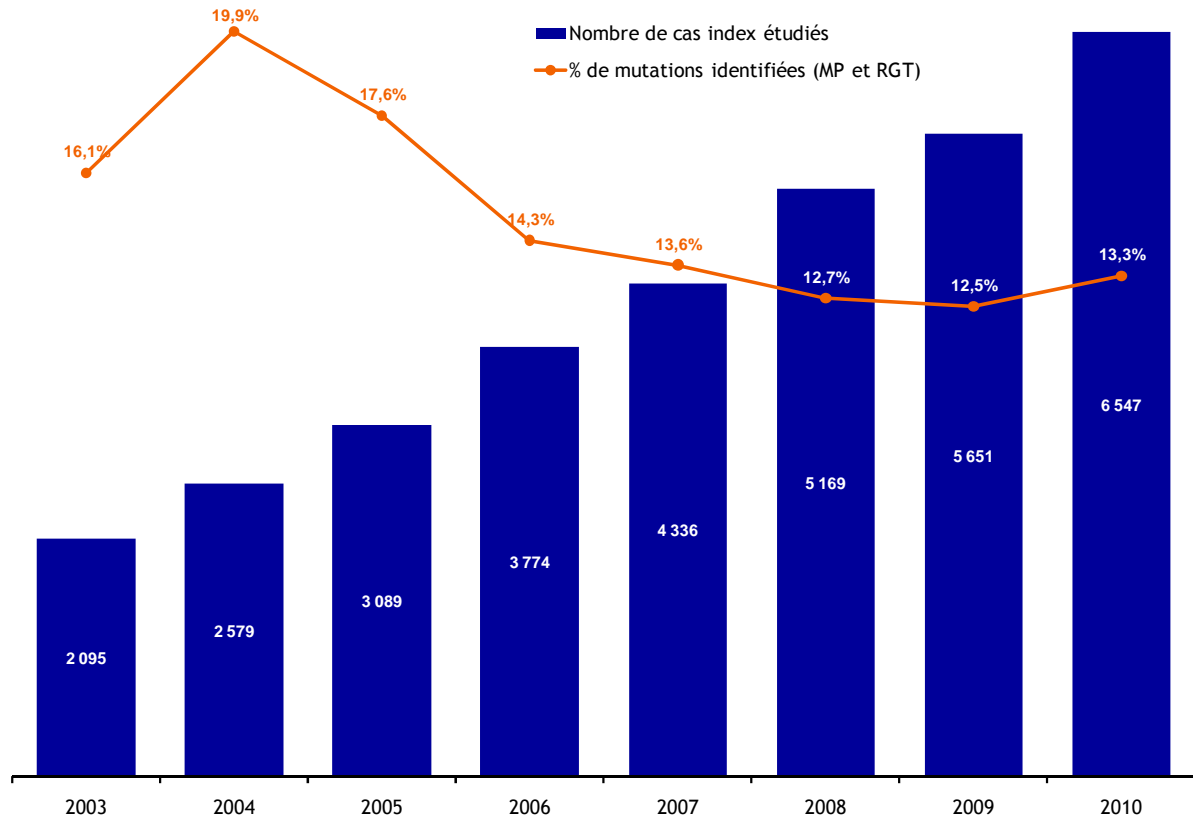
Figure 30. 2010 - Laboratoires - Syndrome seins-ovaires - BRCA
 Pourcentage de mutations identifiées (MP et RGT), nombre de cas index étudiés et nombre de cas index porteurs d'une mutation



En 2010, le taux de mutations *BRCA* identifiées chez les cas index (*BRCA1* et *BRCA2* confondus / MP et RGT) varie de 8,0 % à 21,0 %, d'un laboratoire à un autre. Ces variations dépendent en grande partie des critères de prescriptions adoptés en amont des laboratoires.

1.3.3. Évolution des analyses effectuées et des mutations identifiées

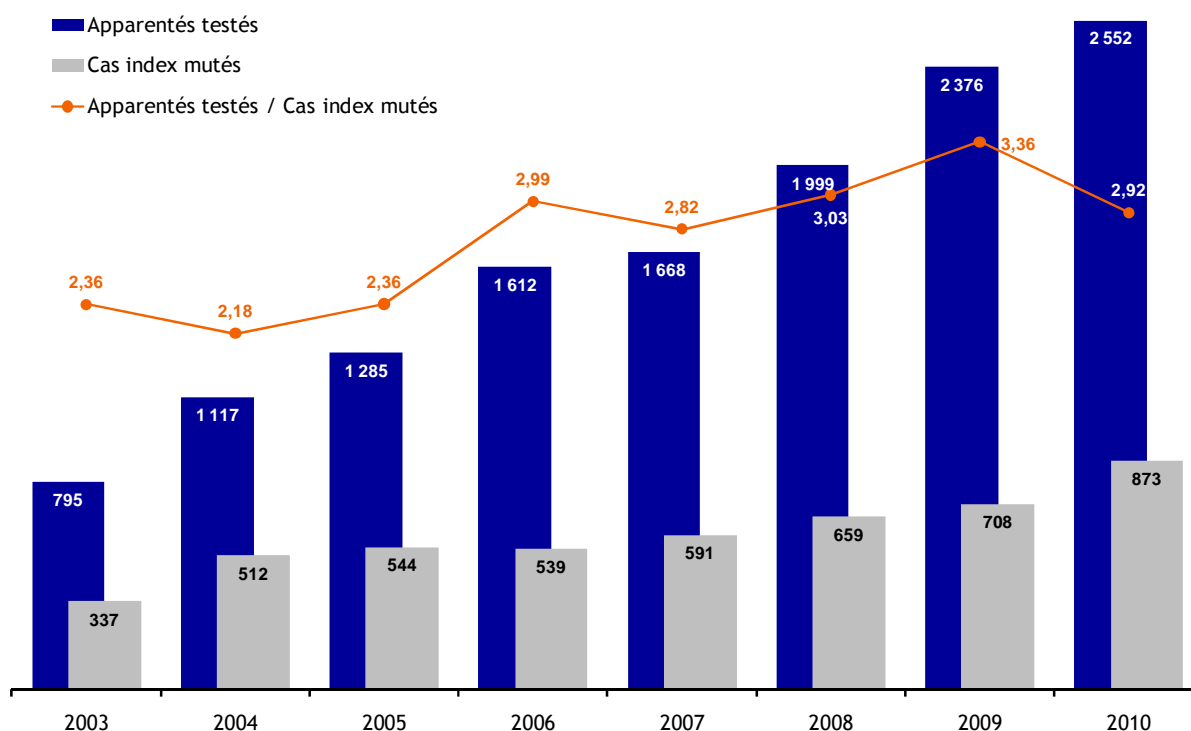
Figure 31. Évolution 2003-2010 - Laboratoires - Syndrome seins-ovaires - *BRCA*
Nombre de cas index étudiés, taux de mutations identifiées (MP et RGT)



Chez les cas index, après des taux de mutations *BRCA* détectées (MP et RGT) avoisinant les 18 % en 2003, 2004 et 2005, une stabilisation est observée depuis, alors qu'en parallèle le nombre de cas index étudiés a augmenté de + 111,9 %.

Cette diminution puis stabilisation du pourcentage de mutations *BRCA* détectées peut s'expliquer par la montée en charge des consultations ayant permis un élargissement des critères d'accès aux consultations et des indications de prescription (notamment vers les cancers de l'ovaire isolés avec un âge au diagnostic inférieur à 70 ans). Le nombre de personnes identifiées comme porteuses d'une mutation *BRCA* progresse néanmoins chaque année.

Figure 32. Évolution 2003-2010 - Laboratoires - Syndrome seins-ovaires - BRCA
 Nombre d'apparentés testés par rapport au nombre de cas index porteurs d'une mutation (MP et RGT)



De 2003 à 2010, 4 763 cas index ont été identifiés comme porteurs d'une mutation *BRCA* les prédisposant héréditairement à un risque élevé de cancer du sein et/ou de l'ovaire. En parallèle, 13 404 apparentés ont été testés par les 25 laboratoires d'oncogénétique durant ces huit années.

Le ratio global du nombre d'apparentés testés sur le nombre de cas index porteurs d'une mutation *BRCA*, qui ne varie pas considérablement d'une année sur l'autre (de 2,18 en 2004 à 3,36 en 2009), est de 2,81. En moyenne, pratiquement trois apparentés sont par conséquent testés après identification d'un cas index porteur d'une mutation. Certaines études (données non présentées) semblent indiquer que ce chiffre pourrait atteindre la valeur de dix, soit dix apparentés (de plus de 18 ans) testés en moyenne, consécutivement à l'identification d'un cas index muté. Ce niveau relativement faible pourrait refléter la faible acceptation ou le manque d'informations au sein des familles à risque héréditaire de cancer.

1.4. Syndrome seins-ovaires - personnes porteuses d'une mutation de prédisposition

Tableau 11. Syndrome seins-ovaires - BRCA
Personnes porteuses d'une mutation de prédisposition : cas index et apparentés

	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	Total
Cas index porteurs d'une mutation	337	512	544	539	591	659	708	873	4 763
Apparentés porteurs d'une mutation	318	447	514	661	660	897	1 101	1 088	5 686
Personnes porteuses d'une mutation	655	959	1 058	1 200	1 51	1 556	1 809	1 961	10 449

Les données en italique sont des estimations

Depuis 2003, 10 449 personnes porteuses d'une mutation BRCA les prédisposant héréditairement à un risque élevé de cancer du sein et/ou de l'ovaire ont été identifiées grâce au dispositif d'oncogénétique (4 763 cas index et 5 686 apparentés) et doivent être suivies à long terme : mammographie, échographie, examen par IRM à réaliser à un rythme annuel, sur une période n'excédant pas 2 mois⁵.

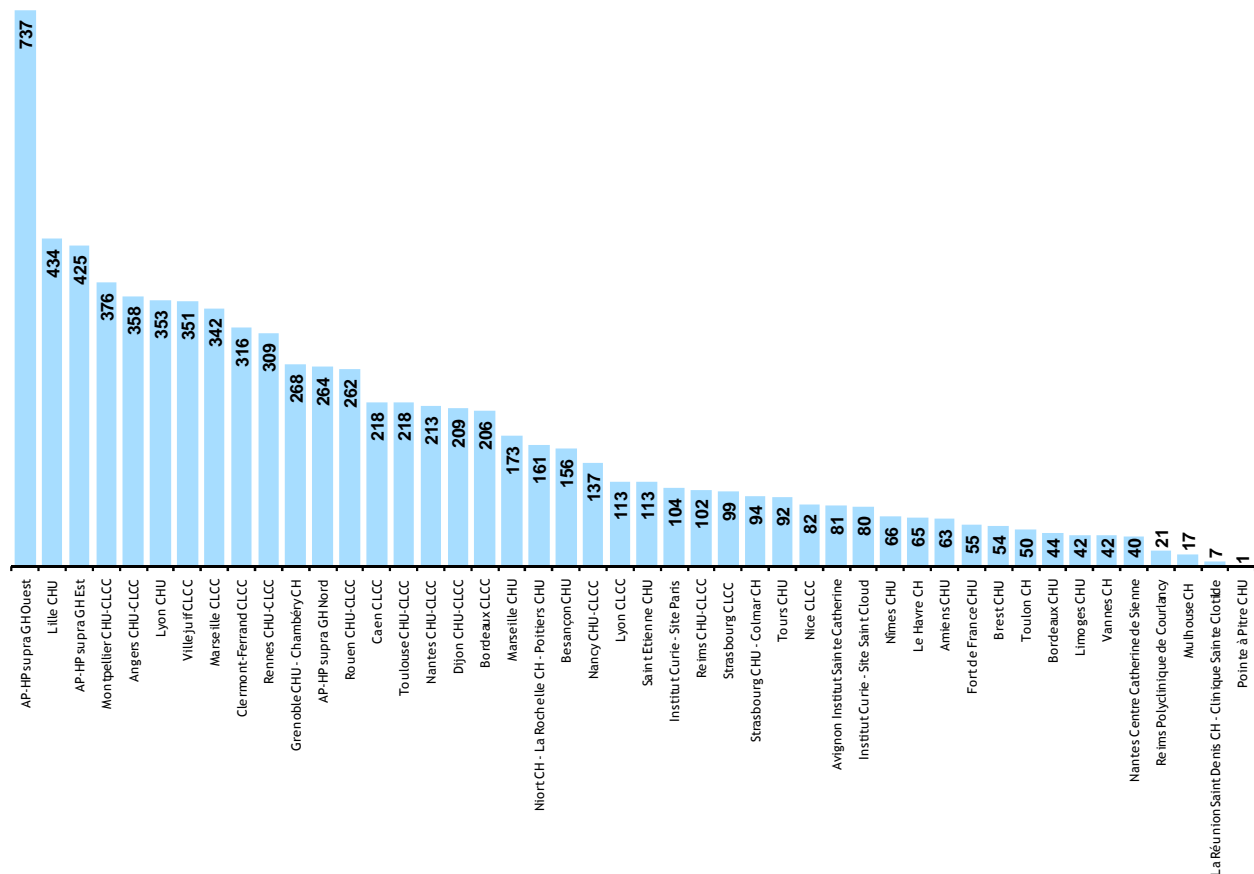
5. Principales recommandations de prise en charge des femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 ou BRCA2 - Institut National du Cancer - Collection Traitements, Soins et Innovation - Avril 2009

2. PATHOLOGIES DIGESTIVES

2.1. Consultations

2.1.1. Consultations en 2010

Figure 33. 2010 - Activité de consultation - Etablissements - Pathologies digestives
Répartition des consultations entre établissements

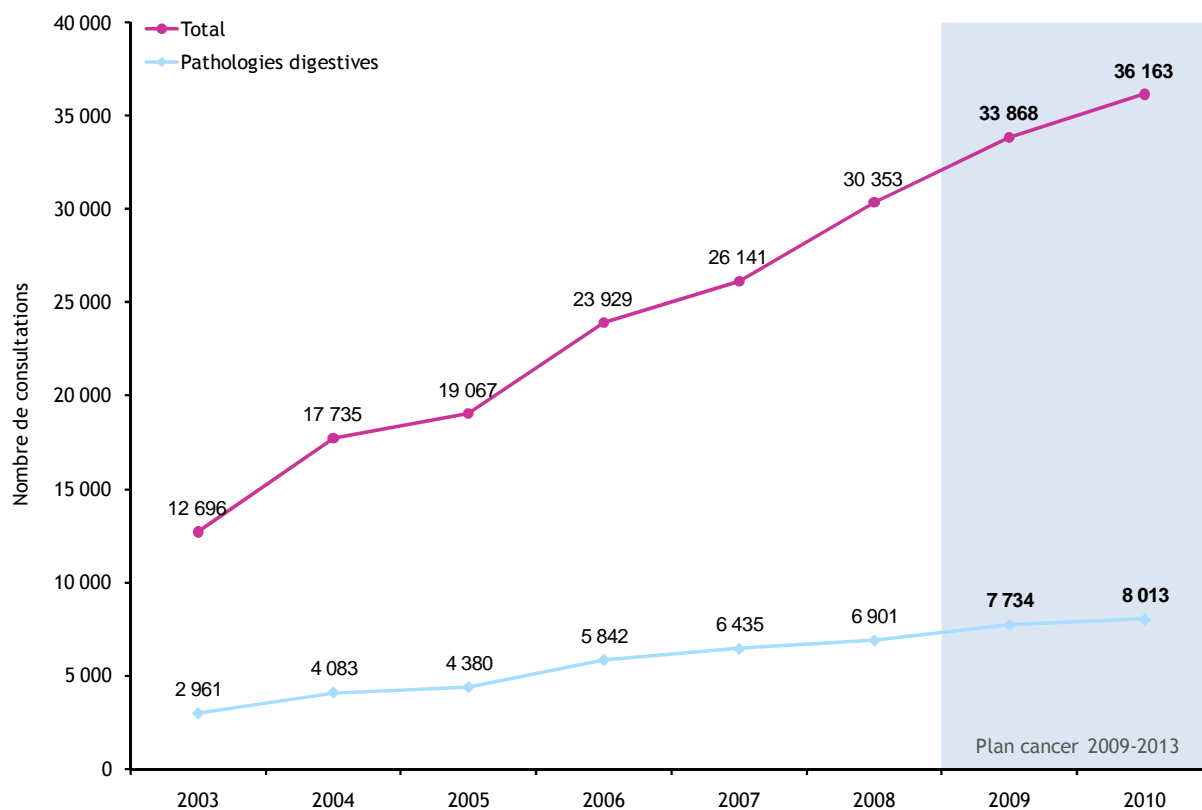


En 2010, concernant les pathologies digestives (syndrome de Lynch et polyposes adénomateuses particulièrement), 73,1 % de l'activité totale nationale est réalisée par 18 établissements (effectuant, chacun, plus de 200 consultations par an), cette indication représentant entre 20,6 % et 46,4 % de leurs activités respectives.

Depuis 2003, le poids des premiers établissements diminue graduellement, passant de 80,8 % en 2003 à 73,1 % en 2010 (18 premiers établissements). Cette évolution reflète une montée en charge des sites de consultations de plus faible activité.

2.1.2. Évolution des consultations

Figure 34. Évolution 2003-2010 - Activité globale de consultation - Pathologies digestives
Nombre de consultations : activité totale et pathologies digestives



Le nombre de consultations dédiées aux pathologies digestives évolue très lentement depuis 2003, l'augmentation entre 2009 et 2010 étant de + 3,6 %. Un ralentissement de cette progression est en outre constaté puisque l'évolution observée entre 2008 et 2009 était de + 12,1 %. La part des consultations liées aux pathologies digestives par rapport aux consultations totales a par conséquent tendance à s'infléchir. En effet, après avoir atteint sa valeur la plus élevée en 2007 (24,6 %), elle diminue depuis : 22,7 % en 2008, 22,8 % en 2009 et 22,2 % en 2010.

Par conséquent, malgré une augmentation continue d'une année sur l'autre, la progression des consultations liées aux pathologies digestives n'est pas encore suffisante pour rattraper le retard observé. Le screening des personnes potentiellement porteuses d'une mutation les prédisposant à une pathologie digestive n'est donc pas optimal.

Tableau 12. 2009-2010 - Activité de consultation - Répartition régionale - Pathologies digestives
Sur le plan régional, nombre de consultations pour 100 000 habitants

Régions	2009	2010	Évolution 2009-2010	
Auvergne	22,1	23,5	+ 6 %	↗
Haute-Normandie	16,6	17,9	+ 8 %	↗
Pays de la Loire	16,2	17,4	+ 7 %	↗
Languedoc-Roussillon	19,0	17,1	- 10 %	↘
Ile-de-France	16,1	16,8	+ 4 %	≈
Basse-Normandie	12,0	14,9	+ 24 %	↗
PACA - Corse	13,3	14,0	+ 5 %	≈
Martinique	12,6	13,8	+ 10 %	↗
Rhône-Alpes	12,4	13,8	+ 11 %	↗
Franche-Comté	12,8	13,4	+ 5 %	≈
Bretagne	13,9	12,9	- 7 %	↘
Bourgogne	10,3	12,8	+ 24 %	↗
Alsace	11,9	11,4	- 4 %	≈
Nord-Pas-de-Calais	11,1	10,8	- 3 %	≈
Champagne-Ardenne	12,5	9,2	- 26 %	↘
Poitou-Charentes	6,8	9,2	+ 35 %	↗
Aquitaine	7,5	7,9	+ 5 %	≈
Midi-Pyrénées	11,0	7,7	- 30 %	↘
Lorraine	7,3	5,8	- 21 %	↘
Limousin	7,1	5,7	- 20 %	↘
Centre	2,1	3,6	+ 71 %	↗
Picardie	4,2	3,3	- 21 %	↘
Réunion	0,4	0,9	+ 125 %	↗
Guadeloupe	1,0	0,2	- 80 %	↘

En 2010, il est à noter que les régions Alsace, Champagne-Ardenne, Nord-Pas-de-Calais et Lorraine présentent un niveau d'activité relatif aux pathologies digestives assez bas par rapport à leur niveau d'activité global. La part de ces consultations par rapport aux consultations totales au sein de ces régions reste en effet en-dessous de la moyenne nationale de 22,2 % (8 013 / 36 163) avec des valeurs respectives de 15,9 %, 19,5 %, 14,6 % et 14,9 %. De plus, le nombre de consultations dédiées aux pathologies digestives pour 100 000 habitants a tendance à s'infléchir légèrement, de 2009 à 2010, en régions Alsace et Nord-Pas-de-Calais. Au sein des deux autres régions, une diminution très nette est constatée : - 21 % en Lorraine, - 26 % en Champagne-Ardenne.

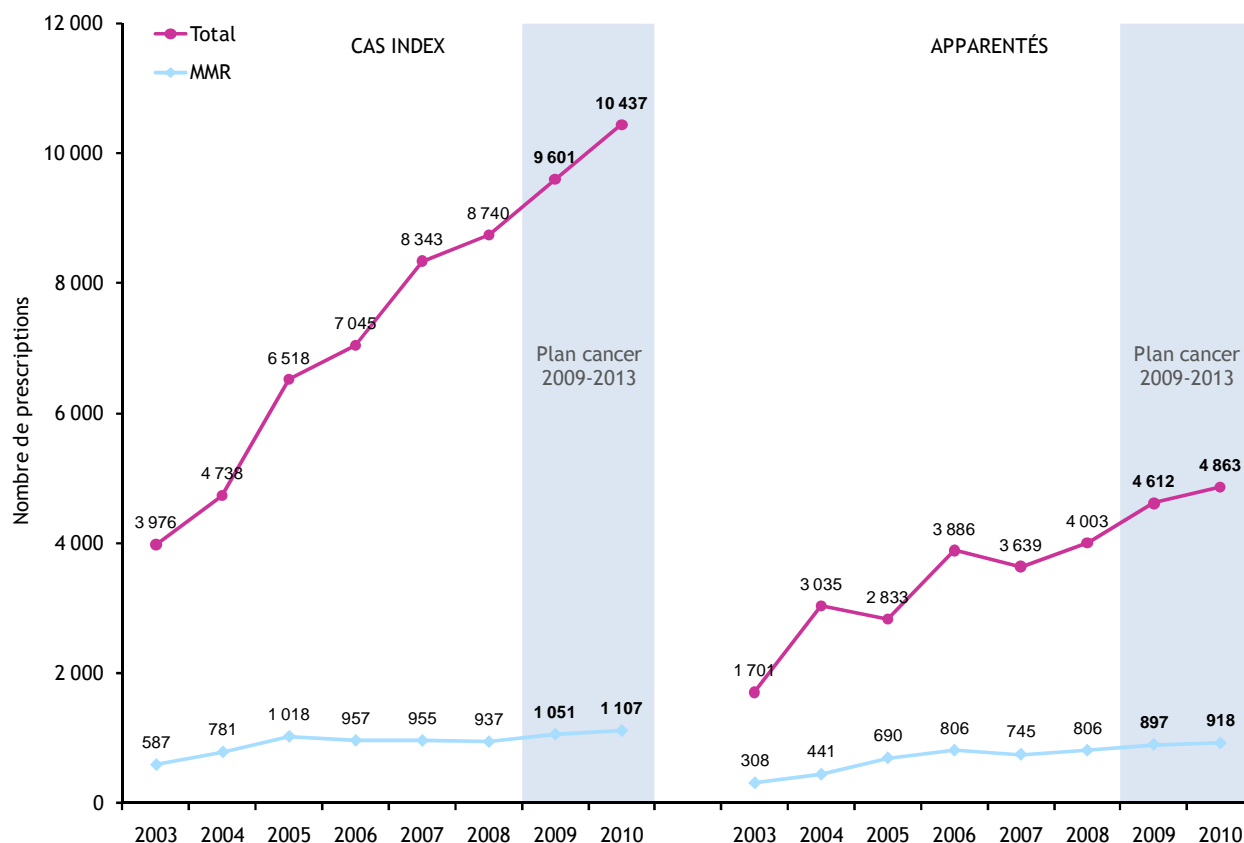
A l'inverse, la part des consultations liées aux pathologies digestives par rapport aux consultations totales est plutôt élevée en Martinique (25,6 %), Franche-Comté (25,4 %), Rhône-Alpes (27,1 %), Bourgogne (31,1 %) et Poitou-Charentes (33,9 %). De plus, entre 2009 et 2010, le nombre de consultations dédiées aux pathologies digestives pour 100 000 habitants a progressé pour l'ensemble de ces régions : de + 5 % en Franche-Comté jusqu'à + 35 % en région Poitou-Charentes.

Enfin, il doit être rappelé que seules 5 régions sur les 24 effectuent plus de 15 consultations pour 100 000 habitants dédiées aux pathologies digestives. En comparaison, 20 régions se placent au-dessus de cette valeur concernant le syndrome seins-ovaires.

2.2. Syndrome de Lynch

2.2.1. Prescriptions

Figure 35. Évolution 2003-2010 - Prescriptions - Syndrome de Lynch
Prescriptions totales et syndrome de Lynch / Cas index et apparentés



Depuis 2003, que ce soit chez les cas index ou chez les apparentés, la courbe des prescriptions de tests *MMR* a tendance à s'affaïssir par rapport à celle des prescriptions totales.

Chez les cas index, après une stagnation des prescriptions entre 2005 et 2008, une progression de + 12,2 % avait été observée entre 2008 et 2009. En 2010, celle-ci n'est que de + 5,3 %. En parallèle, la part des prescriptions de tests *MMR* par rapport aux prescriptions totales diminue. Après des valeurs moyennes avoisinant les 15-16 % en 2003, 2004 et 2005, elle s'est atténuée depuis, atteignant en 2010 sa valeur la plus faible : 10,6 % (1 107 / 10 437).

Chez les apparentés, depuis 2006, une stagnation du nombre de prescriptions de tests *MMR* (806 en 2006, 918 en 2010) et de la part de ces prescriptions par rapport aux prescriptions totales (20,7 % en 2006, 18,9 % en 2010) est observée. Alors que la progression 2008-2009 des prescriptions était malgré tout de + 11,3 %, celle observée entre 2009 et 2010 n'est que de + 2,3 %.

Les prescriptions de tests *MMR* évoluent peu. La systématisation du test préalable de phénotypage de la tumeur qui conditionne l'analyse génétique constitutionnelle ultérieure, ainsi que la diversité des syndromes observés, avec ou sans polyposes, peuvent, en partie, expliquer ces niveaux faibles.

2.2.2. Examens génétiques

➤ Stratégies d'analyses en 2010

Quinze laboratoires effectuent des analyses des gènes *MLH1*, *MSH2* et *MSH6* voire *PMS2* et *EPCAM*. Leurs stratégies d'analyses sont les suivantes.

- **Analyse préalable de phénotypage de la tumeur.** Les tumeurs des personnes porteuses d'une mutation d'un gène *MMR* étant quasiment toujours de type MSI (MicroSatellite Instability), la recherche de ce phénotype tumoral est une étape importante dans la sélection des individus candidats à une étude constitutionnelle des gènes *MMR* : on parle de « pré-criblage » somatique. En pratique, la recommandation est de rechercher ce phénotype pour tous les cas du spectre large avant 60 ans (en effet, après cet âge, le phénotype MSI est le plus souvent lié à un défaut d'expression de la protéine *MLH1* par hyperméthylation du promoteur de ce gène liée à la sénescence).

Tableau 13. 2010 - Laboratoires - Syndrome de Lynch - *MMR*

Selon les laboratoires, description des stratégies relatives à l'analyse préalable de phénotypage de la tumeur (analyse somatique)

	Cas index étudiés		Cas index avec pré-criblage somatique		Analyse somatique : Analyse préalable de phénotypage de la tumeur	Analyse constitutionnelle des gènes <i>MMR</i>
	NB total	NB		%	Technique(s) utilisée(s)	Stratégie d'analyse
Institut Curie Site Saint-Cloud	7	7		100 %	Recherche du statut MSI en biologie moléculaire et immunohistochimie des protéines <i>MMR</i>	Analyse globale
Strasbourg CHU	17	17		100 %	Recherche du statut MSI en biologie moléculaire et immunohistochimie des protéines <i>MMR</i> En cas de perte d'expression de <i>MLH1</i> , recherche de la mutation <i>BRAF V600E</i>	Analyse orientée et hiérarchisée par le résultat de l'analyse somatique
Lille CHU	113	103		91,2 %	Recherche du statut MSI par analyse de fragments et immunohistochimie des protéines <i>MMR</i> En cas de perte d'expression de <i>MLH1</i> , recherche d'une hyperméthylation du promoteur du gène <i>MLH1</i> et recherche de la mutation <i>BRAF V600E</i> par pyroséquençage	Analyse orientée et hiérarchisée par le résultat de l'analyse somatique
Toulouse CLCC	73	58		79,5 %	Recherche du statut MSI en biologie moléculaire et immunohistochimie des protéines <i>MMR</i>	Analyse orientée et hiérarchisée par le résultat de l'analyse somatique
Nantes CHU	59	40		67,8 %	Recherche du statut MSI en biologie moléculaire et immunohistochimie des protéines <i>MMR</i> Dans certains cas, recherche d'une hyperméthylation du promoteur du gène <i>MLH1</i> et recherche de la mutation <i>BRAF V600E</i>	Analyse globale
Nancy CHU	45	30		66,7 %	Recherche du statut MSI en biologie moléculaire et/ou immunohistochimie des protéines <i>MMR</i>	Analyse globale
Rouen CHU	180	105		58,3 %	Recherche du statut MSI en biologie moléculaire et immunohistochimie des protéines <i>MMR</i>	Analyse orientée et hiérarchisée par le résultat de l'analyse somatique
Bordeaux CLCC	64	33		51,6 %	Recherche du statut MSI par typage allélique de motifs nucléotidiques poly-A (<i>Bat25</i> , <i>Bat26</i> , <i>Bat40</i> , <i>NR21</i> , <i>NR27</i>) et immunohistochimie des protéines <i>MMR</i>	Analyse globale
AP-HP GH HEGP GH Cochin-Hôtel Dieu	110	53		48,2 %	Recherche du statut MSI en biologie moléculaire et immunohistochimie des protéines <i>MMR</i>	Analyse orientée et hiérarchisée par le résultat de l'analyse somatique

	Cas index étudiés	Cas index avec pré-criblage somatique		Analyse préalable de phénotypage de la tumeur	Analyse constitutionnelle des gènes <i>MMR</i>
	NB total	NB	%	Technique(s) utilisée(s)	Stratégie d'analyse
Lyon CHU-CLCC Cancers fréquents	120	54	45,0 %	Recherche du statut MSI en biologie moléculaire et immunohistochimie des protéines MMR Dans certains cas, recherche d'une hyperméthylation du promoteur du gène <i>MLH1</i> et recherche de la mutation <i>BRAF V600E</i>	Analyse orientée et hiérarchisée par le résultat de l'analyse somatique
AP-HP GH Pitié-Salpêtrière	89	34	38,2 %	Recherche du statut MSI en biologie moléculaire et/ou immunohistochimie des protéines MMR	Analyse globale
Villejuif CLCC	78	27	34,6 %	Recherche du statut MSI par analyse de fragments et immunohistochimie des protéines MMR	Analyse globale
Marseille CLCC	306	40	13,1 %	Recherche du statut MSI en biologie moléculaire puis immunohistochimie des protéines MMR En cas de perte d'expression de <i>MLH1</i> , recherche de la mutation <i>BRAF V600E</i> par séquençage	Analyse globale
Montpellier CHU	71	9	12,7 %	Recherche du statut MSI en biologie moléculaire puis immunohistochimie des protéines MMR	Analyse globale
Clermont-Ferrand CLCC	83	5	6,0 %	Immunohistochimie des protéines MMR	Analyse globale
	1 415	615	43,5 %		

■ Mutations ponctuelles

- ✓ ***MLH1* et *MSH2*.** Treize laboratoires effectuent un séquençage direct des deux gènes tandis que deux laboratoires réalisent un pré-criblage (dHPLC pour un laboratoire, HRM pour l'autre) puis un séquençage des variants caractérisés.
- ✓ ***MSH6*.** La recherche des mutations ponctuelles du gène *MSH6* est réalisée systématiquement par quatre structures, mise en œuvre sur critères cliniques ou orientée par les résultats du pré-criblage somatique pour sept autres, externalisée par les quatre derniers laboratoires. La technique adoptée est le séquençage, celui-ci étant précédé par un criblage HRM pour l'un des laboratoires.
- ✓ ***PMS2*.** L'analyse constitutionnelle du gène *PMS2* n'est pratiquée que par quatre structures et est assujettie au résultat du phénotypage préalable de la tumeur ;

■ Réarrangements de grande taille

- ✓ ***MLH1* et *MSH2*.** L'analyse des RGT des deux gènes est réalisée systématiquement par neuf structures, est liée aux résultats du pré-criblage somatique de la tumeur pour les six autres laboratoires. La technique MLPA a été retenue par douze laboratoires tandis que les trois autres ont opté pour la technique QMPSF.
- ✓ ***MSH6*.** L'analyse des RGT du gène *MSH6* est réalisée systématiquement par deux laboratoires, mise en œuvre sur critères cliniques ou bien orientée par les résultats du pré-criblage somatique pour sept autres, externalisée par les six derniers laboratoires. Les techniques adoptées sont les suivantes : MLPA pour six laboratoires, QMPSF pour les trois autres.
- ✓ ***PMS2*.** L'analyse constitutionnelle des RGT du gène *PMS2* n'a été pratiquée en 2010 que par quatre structures et est assujettie au résultat du phénotypage préalable de la tumeur.

- Études complémentaires à visée diagnostique
 - ✓ Dix laboratoires effectuent des analyses des transcrits *MMR*,
 - ✓ Dix structures mettent en œuvre des modélisations des variants pouvant avoir un retentissement délétère sur l'épissage ou sur la protéine.

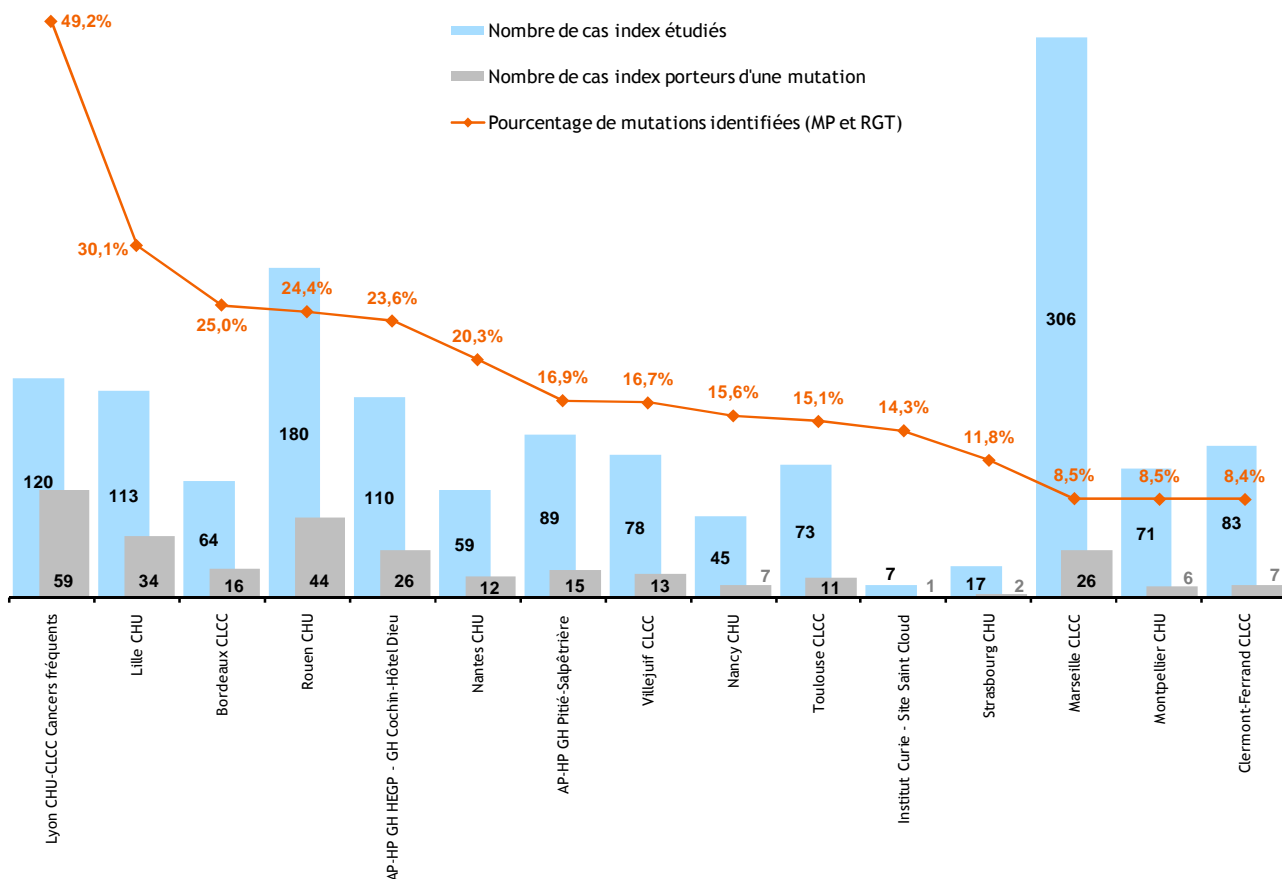
L'ensemble des laboratoires participe à la démarche de contrôle Qualité inter-laboratoires et collabore aux bases de données nationales des mutations.

➤ Analyses effectuées et mutations identifiées en 2010

- Nombre de cas index étudiés en 2010 : 1 415
- Nombre de mutations identifiées (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, *EPCAM* - MP et RGT) : 279
- Pourcentage moyen de mutations identifiées : 19,7 %

- Nombre d'apparentés étudiés en 2010 : 897
- Nombre de mutations identifiées (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, *EPCAM* - MP et RGT) : 365
- Pourcentage moyen de mutations identifiées : 40,7 %

Figure 36. 2010 - Laboratoires - Syndrome de Lynch - *MMR*
 Pourcentage de mutations identifiées (MP et RGT), nombre de cas index étudiés et nombre de cas index porteurs d'une mutation

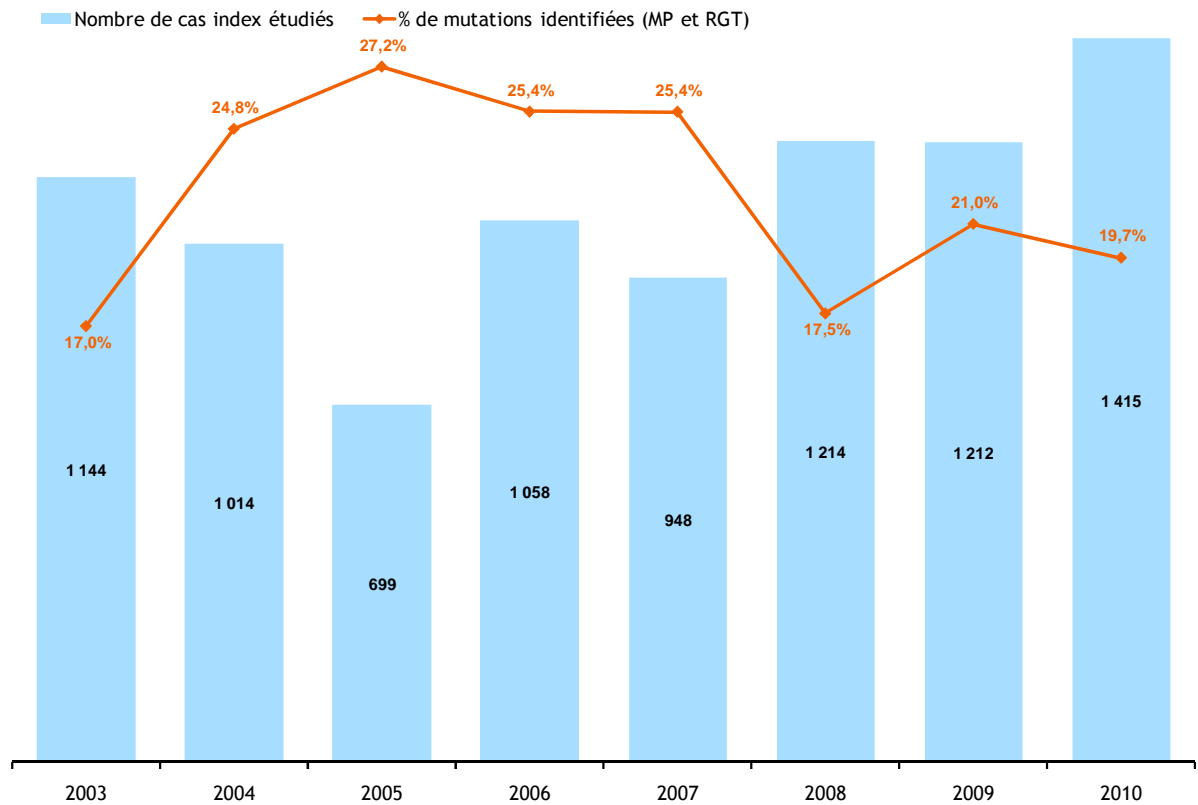


En 2010, le taux de mutations *MMR* identifiées chez les cas index (MP et RGT) varie de 8,4 % à 49,2 %, d'un laboratoire à un autre. Ces variations importantes de taux de détection entre laboratoires s'expliquent par la stratégie d'analyse adoptée. En effet, une corrélation nette entre pourcentage de mutations identifiées et stratégie d'analyse est mise en évidence.

- Le taux global de détection de mutations dans le cadre du syndrome de Lynch est de 19,7 % avec 279 mutations identifiées sur les 1 415 cas index étudiés par les 15 laboratoires.
- Lorsque l'analyse constitutionnelle n'est pas systématiquement assujettie au résultat du test préalable de phénotypage de la tumeur (cinq laboratoires), ce pourcentage est de 10,7 % (67 mutations identifiées sur les 627 cas index étudiés). Selon le laboratoire, le taux de cas index ayant bénéficié d'un test de pré-criblage somatique varie de 6,0 % à 38,2 %. Dans ce contexte, le nombre global de cas index pour lesquels un pré-criblage a été réalisé avant lancement de l'analyse constitutionnelle est de seulement 115 sur les 627 cas index étudiés (18,3 %).
- Lorsque la caractérisation du phénotype RER de la tumeur est plus systématique (taux minimum de cas index ayant bénéficié d'un test de pré-criblage somatique : 45 %, taux maximum : 100 %), le pourcentage de détection atteint une valeur de 26,9 %, avec 212 mutations identifiées sur les 718 cas index étudiés par les dix laboratoires ayant opté pour cette stratégie d'analyse. Dans ce contexte, le nombre global de cas index pour lesquels un pré-criblage a été réalisé avant lancement de l'analyse constitutionnelle est de 500 sur les 788 cas index étudiés (63,5 %).

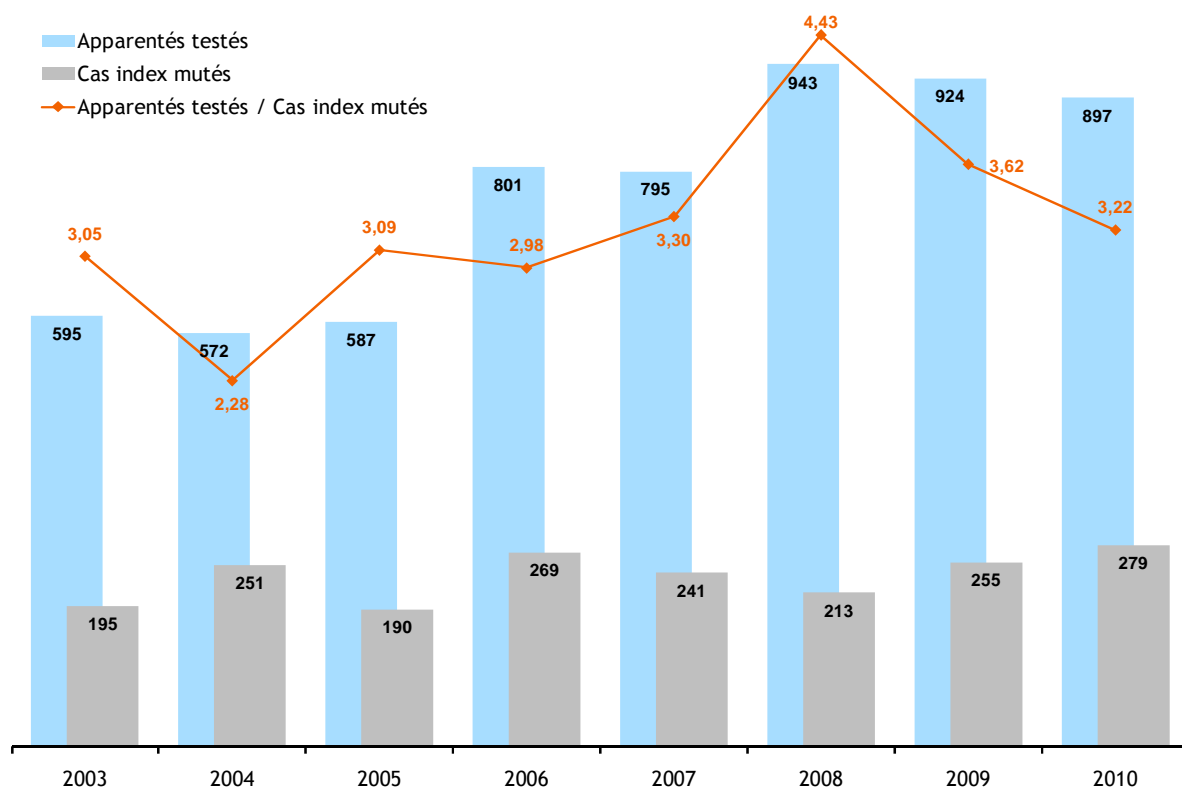
➔ Évolution des analyses effectuées et des mutations identifiées

Figure 37. Évolution 2003-2010 - Laboratoires - Syndrome de Lynch - MMR
Nombre de cas index étudiés, taux de mutations identifiées (MP et RGT)



Malgré une montée en charge de l'analyse préalable de phénotypage de la tumeur, pour dix des quinze laboratoires particulièrement, les taux de mutations MMR détectées (MP et RGT) en 2009 et 2010, avoisinant les 20 %, restent inférieurs à ceux observés de 2004 à 2007, proches de 25 %. Des variations importantes de ces pourcentages sont cependant à noter depuis 2003 sans que des explications précises soient trouvées.

Figure 38. Évolution 2003-2010 - Laboratoires - Syndrome de Lynch - MMR
 Nombre d'apparentés testés par rapport au nombre de cas index porteurs d'une mutation (MP et RGT)



De 2003 à 2010, 1 893 cas index ont été identifiés comme porteurs d'une mutation *MMR* ou *EPCAM* les prédisposant plus particulièrement à un risque élevé de cancer colorectal ou de l'endomètre. En parallèle, 6 114 apparentés ont été testés par les 25 laboratoires d'oncogénétique durant ces huit années. Le ratio global du nombre d'apparentés testés sur le nombre de cas index porteurs d'une mutation *MMR* ou *EPCAM*, qui est assez variable d'une année sur l'autre (de 2,28 en 2004 à 4,43 en 2008), est de 3,23. En moyenne, plus de trois apparentés sont par conséquent testés après identification d'un cas index porteur d'une mutation.

Il est généralement admis que le syndrome de Lynch représente 2 à 3 % des cancers colorectaux tandis que le syndrome seins-ovaires constitue 1 à 2 % des cancers du sein. Dans cette hypothèse, l'incidence des cancers colorectaux liés à une altération constitutionnelle des gènes *MMR* ou *EPCAM* devrait être comparable à celle des cancers du sein et/ou de l'ovaire dus à une mutation constitutionnelle des gènes *BRCA* puisqu'en France, 52 500 cas de cancers du sein et 40 000 cancers colorectaux avaient été diagnostiqués en 2010.

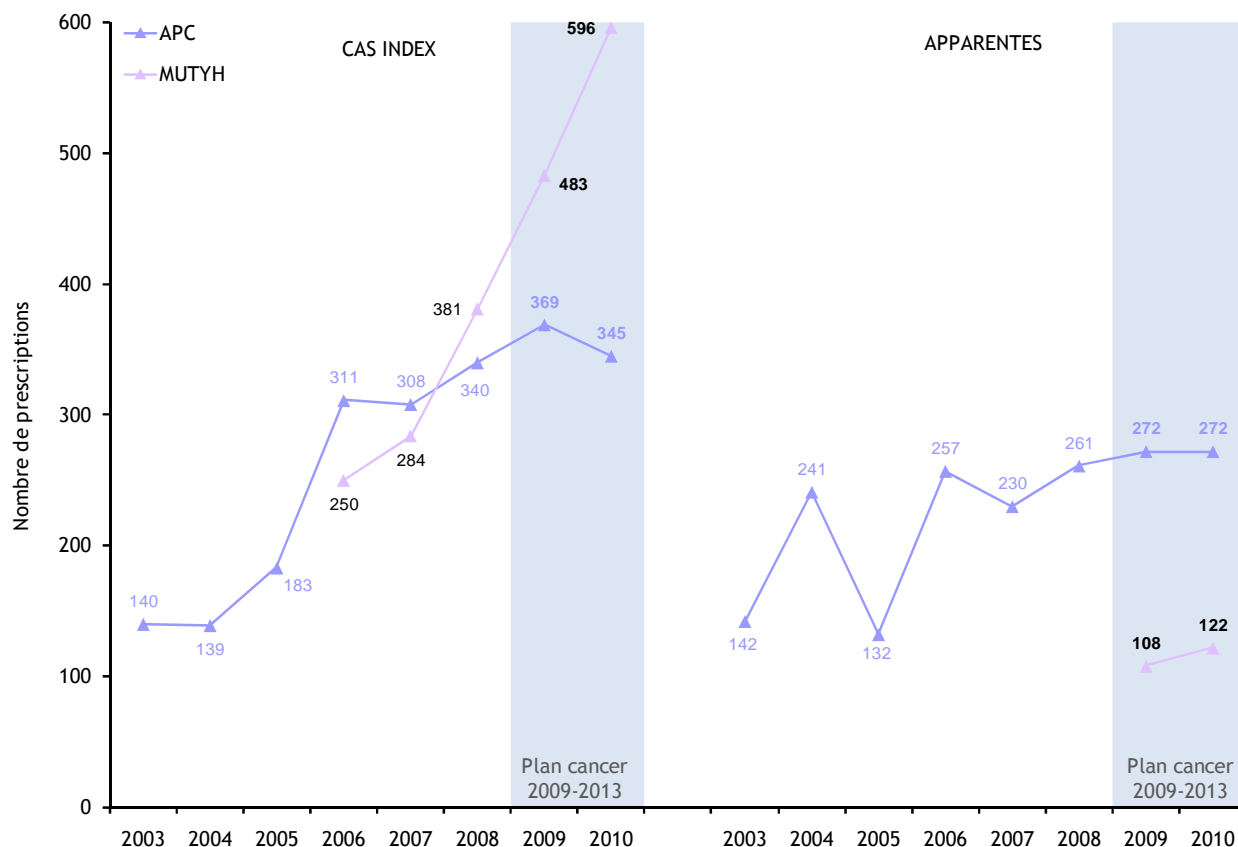
Dans ce cas, deux indicateurs démontrent clairement le retard observé quant à l'identification des personnes présentant une prédisposition génétique au syndrome de Lynch :

- Le ratio « cas index porteurs d'une mutation *BRCA* (4 763) / cas index porteurs d'une mutation *MMR* ou *EPCAM* (1 893) » est globalement de 2,5, de 2003 à 2010 ;
- Le ratio « apparentés testés dans le cadre d'un syndrome seins-ovaires (13 404) / apparentés testés dans le cadre d'un syndrome de Lynch (6 114) » est globalement de 2,2, de 2003 à 2010.

2.3. Polyposes adénomateuses familiales

2.3.1. Prescriptions

Figure 39. Évolution 2003-2010 - Prescriptions - Polyposes adénomateuses familiales
Prescriptions de tests génétiques APC et MUTYH / Cas index et apparentés



Chez les cas index, après de fortes progressions en 2005 (+ 31,7 % par rapport à 2004) et 2006 (+ 69,9 % par rapport à 2005), le nombre de prescriptions de tests APC se stabilise depuis et reste compris entre 300 et 370.

En parallèle, les prescriptions d'examens génétiques MUTYH chez les cas index ont fortement augmenté depuis 2007 : de + 34,2 % de 2007 à 2008, + 26,8 % de 2008 à 2009, + 23,4 % de 2009 à 2010.

Chez les apparentés, les demandes de tests génétiques APC sont assez stables depuis 2006. Par ailleurs, 122 prescriptions de tests MUTYH chez les apparentés ont été effectuées en 2010 (donnée non répertoriée avant 2009).

2.3.2. Examens génétiques

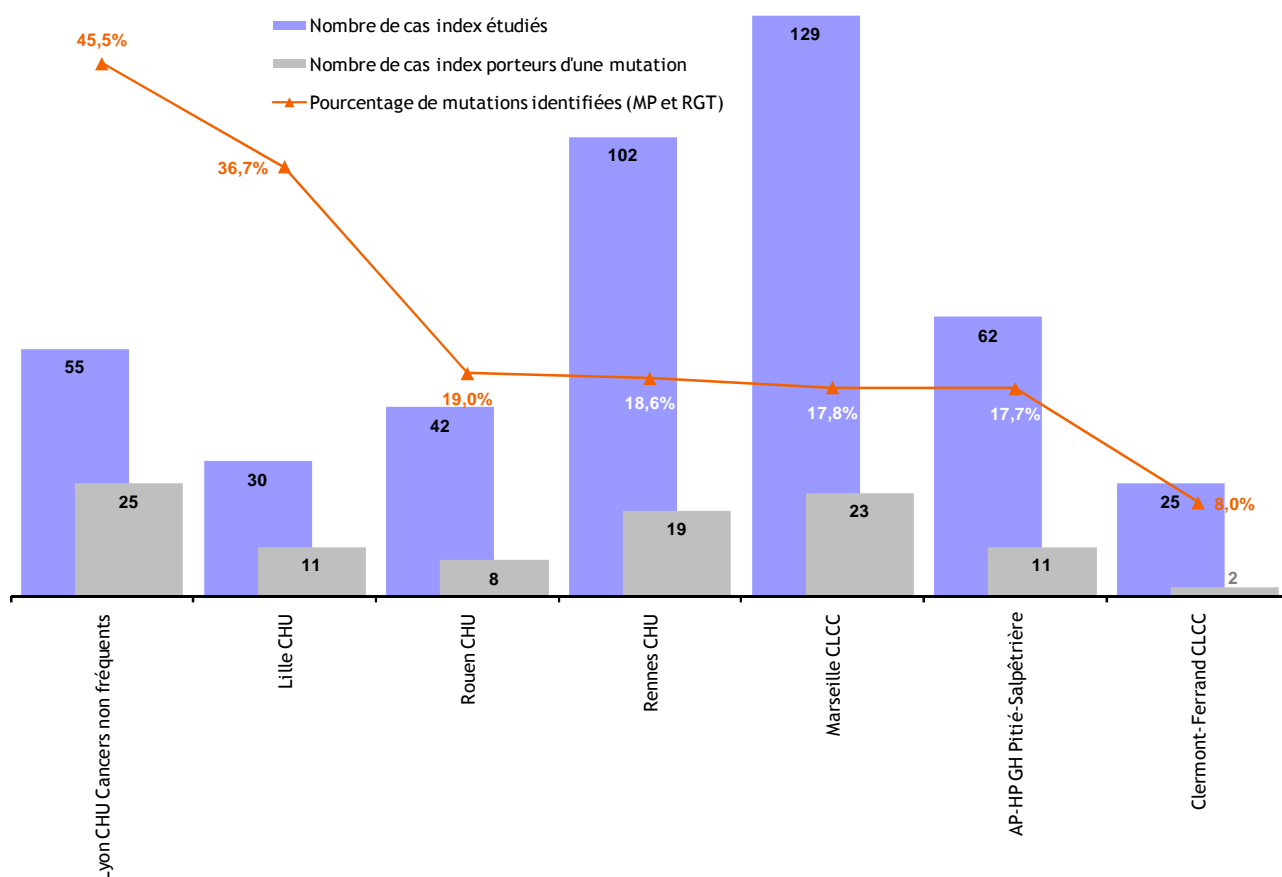
➤ Analyses effectuées et mutations identifiées en 2010

- Polyposes adénomateuses familiales liées au gène *APC*

- ✓ Nombre de cas index étudiés en 2010 : 445
- ✓ Nombre de mutations identifiées (MP et RGT) : 99
- ✓ Pourcentage moyen de mutations identifiées : 22,2 %

- ✓ Nombre d'apparentés étudiés en 2010 : 351
- ✓ Nombre de mutations identifiées (MP et RGT) : 131
- ✓ Pourcentage moyen de mutations identifiées : 37,3 %

Figure 40. 2010 - Laboratoires - Polyposes adénomateuses familiales - *APC*
 Pourcentage de mutations identifiées (MP et RGT), nombre de cas index étudiés et nombre de cas index porteurs d'une mutation



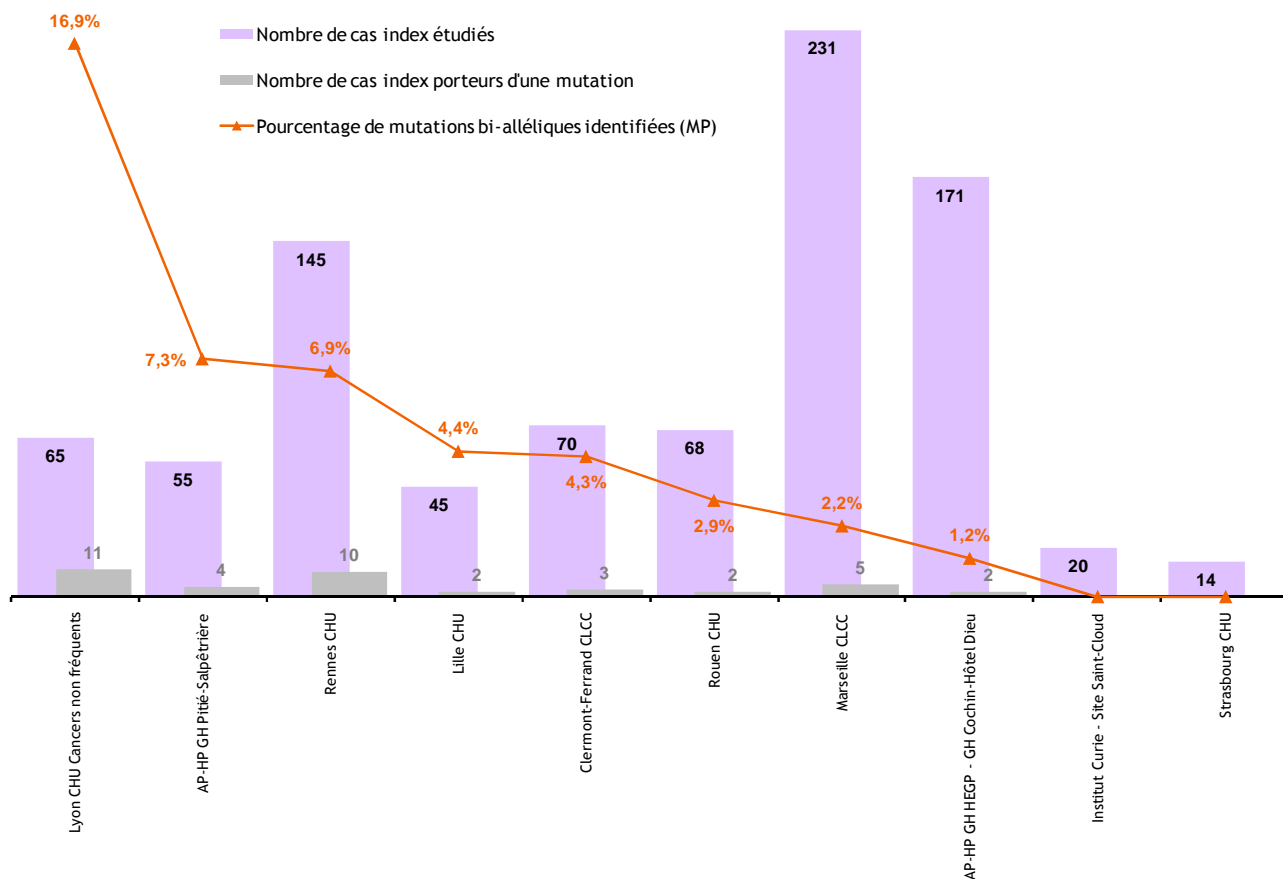
En 2010, le taux de mutations *APC* identifiées chez les cas index (MP et RGT) varie de 8,0 % à 45,5 %, d'un laboratoire à un autre.

▪ Polyposes adénomateuses familiales liées au gène *MUTYH*

- ✓ Nombre de cas index étudiés en 2010 : **884**
- ✓ Nombre de mutations bi-alléliques identifiées (MP) : **39**
- ✓ Pourcentage moyen de mutations bi-alléliques identifiées : **4,4 %**
- ✓ Nombre de mutations mono-alléliques identifiées (MP) : **30**
- ✓ Pourcentage moyen de mutations mono-alléliques identifiées : **3,4 %**

- ✓ Nombre d'apparentés étudiés en 2010 : **109**
- ✓ Nombre de mutations bi-alléliques identifiées (MP) : **16**
- ✓ Pourcentage moyen de mutations bi-alléliques identifiées : **14,7 %**
- ✓ Nombre de mutations mono-alléliques identifiées (MP) : **53**
- ✓ Pourcentage moyen de mutations mono-alléliques identifiées : **48,6 %**

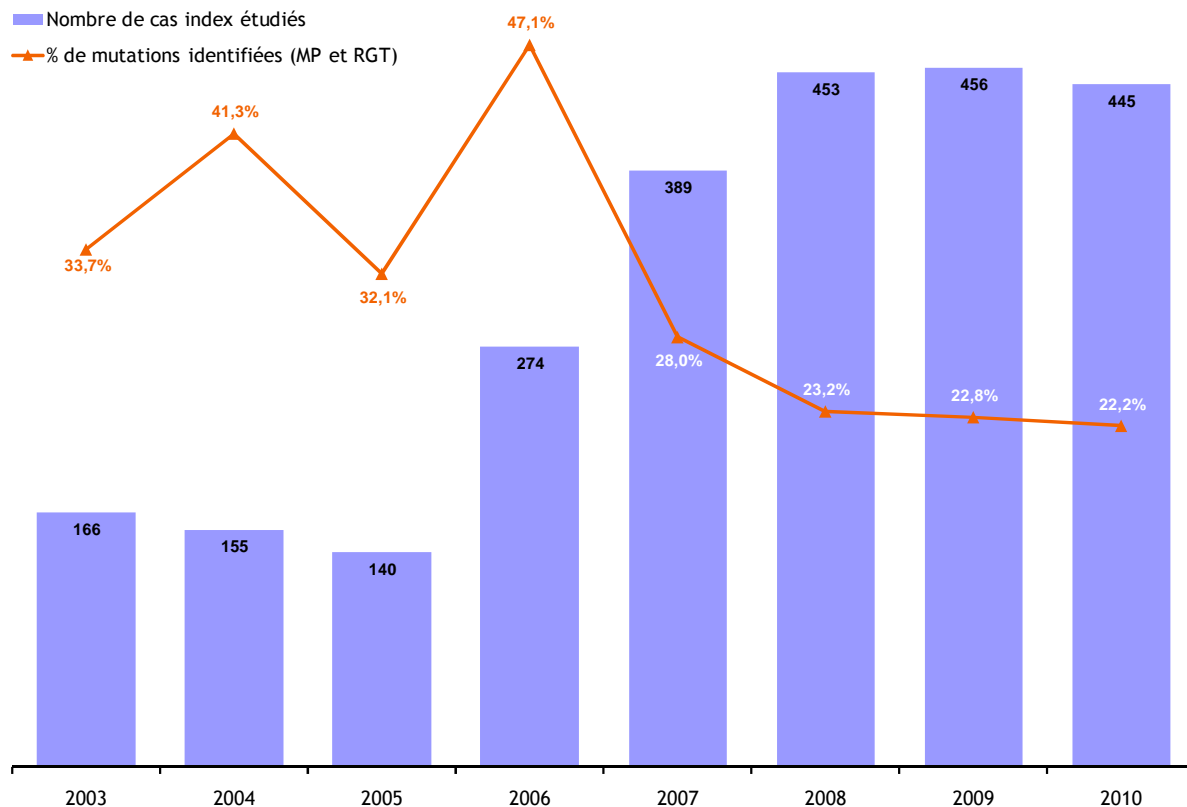
Figure 41. 2010 - Laboratoires - Polyposes adénomateuses familiales - *MUTYH*
 Pourcentage de mutations bi-alléliques identifiées (MP), nombre de cas index étudiés et nombre de cas index porteurs de mutations



En 2010, le taux de mutations bi-alléliques *MUTYH* identifiées (MP) chez les cas index varie de 0 % à 16,9 %, d'un laboratoire à un autre.

➔ Évolution des analyses effectuées et des mutations identifiées

Figure 42. Évolution 2003-2010 - Laboratoires - Polyposes adénomateuses familiales - APC
Nombre de cas index étudiés, taux de mutations identifiées (MP et RGT)



Chez les cas index, après des pourcentages de mutations APC détectées (MP et RGT) très élevés et variables en 2003, 2004, 2005 et 2006, une diminution importante s'est amorcée, passant d'un taux de 47,1 % en 2006 à un taux de 22,2 % en 2010, alors qu'en parallèle, le nombre de cas index étudiés a augmenté de + 62,4 %. Cette évolution peut s'expliquer par un élargissement des critères de prescriptions. Il est important de noter que, depuis 2008, le nombre de cas index étudiés ainsi que le pourcentage de mutations détectées sont restés stables.

Tableau 14. Évolution 2005-2010 - Laboratoires - Polyposes adénomateuses familiales - *MUTYH*
 Nombre de personnes étudiées, nombre et taux de mutations identifiées (MP)

	2005	2006	2007	2008	2009	2010	Total
Cas index étudiés	121	584	671	677	650	884	3 587
Cas index porteurs d'une mutation	28	97	bi : 50 mono : 23	bi : 53 mono : 34	bi : 59 mono : 32	bi : 39 mono : 30	445
% mutations	23,1 %	16,6 %	bi : 7,5 % mono : 3,4 %	bi : 7,8 % mono : 5,0 %	bi : 9,1 % mono : 4,9 %	bi : 4,4 % mono : 3,4 %	12,4 %
Apparentés étudiés	/	51	90	111	117	109	478
Apparentés porteurs d'une mutation	/	23	52	58	bi : 7 mono : 56	bi : 16 mono : 53	265
% mutations	/	45,1 %	57,8 %	52,3 %	bi : 6,0 % mono : 47,9 %	bi : 14,7 % mono : 48,6 %	55,4 %
Personnes porteuses d'une mutation	28	120	125	145	154	138	710

Les données sont mentionnées en italique lorsque mutations bi-alléliques et mono-alléliques ne sont pas distinguées

Chez les cas index, alors que le pourcentage de mutations bi-alléliques *MUTYH* était compris entre 7,5 % et 9,1 % en 2007, 2008 et 2009, une forte diminution est observée en 2010, atteignant un taux de 4,4 %, alors qu'en parallèle le nombre de cas index étudiés a progressé de 650-670 à 884. Ainsi, depuis 2007, 201 cas index porteurs de mutations bi-alléliques *MUTYH* ont été identifiés sur les 2 882 étudiés (7,0 %).

Par ailleurs, en 2009 et 2010, sur les 226 apparentés testés, 23 sont porteurs de mutations bi-alléliques (10,2 %) et 109 sont porteurs d'une mutation mono-allélique (48,2 %) (donnée non répertoriée les années précédentes).

Il est à noter qu'une expertise sur la polypose associée aux mutations bi-alléliques du gène *MUTYH* a été publiée en juin 2011⁶. Elle s'intéresse aux thématiques suivantes :

- évaluation de la fréquence des mutations délétères du gène *MUTYH* en population générale, chez les personnes porteuses d'une polypose colorectale, chez les patients atteints d'un cancer colorectal ;
- description du phénotype et évaluation des risques tumoraux associés aux mutations bi-alléliques du gène *MUTYH* ;
- définition de critères d'indication d'étude du gène *MUTYH* ;
- évaluation de la performance des différentes stratégies d'analyse moléculaire et élaboration de recommandations pour la conduite de ces analyses ;
- élaboration de recommandations pour la prise en charge des personnes atteintes ;
- évaluation du risque de cancer colorectal associé aux mutations mono-alléliques du gène *MUTYH* et élaboration de recommandations pour la prise en charge des personnes porteuses d'une telle altération.

6. La polypose associée aux mutations bi-alléliques du gène *MUTYH* - Institut National du Cancer - Collection Etudes et Expertises - Juin 2011

2.4. Pathologies digestives - personnes porteuses d'une mutation de prédisposition

Tableau 15. Pathologies digestives - MMR / APC / MUTYH
Personnes porteuses d'une mutation de prédisposition : cas index et apparentés

		2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	Total
MMR	Cas index porteurs d'une mutation	195	251	190	269	241	213	255	279	1 893
	Apparentés porteurs d'une mutation	238	229	235	290	332	389	375	365	2 453
	Personnes porteuses d'une mutation	433	480	425	559	573	602	630	644	4 346
APC	Cas index porteurs d'une mutation	56	64	45	129	109	105	104	99	711
	Apparentés porteurs d'une mutation	/	138	48	90	129	144	157	131	837
	Personnes porteuses d'une mutation	56	202	93	219	238	249	261	230	1 548
MUTYH	Cas index porteurs de mutations bi-alléliques	/	/	/	/	50	53	59	39	201

Les données en italique sont des estimations

Depuis 2003 (ou 2007 pour *MUTYH*), le dispositif d'oncogénétique dédié aux pathologies digestives a permis d'identifier :

- 4 346 personnes porteuses d'une mutation *MMR* les prédisposant plus particulièrement à un risque élevé de cancer colorectal et de l'endomètre (1 893 cas index et 2 453 apparentés) ;
- 1 548 personnes porteuses d'une mutation *APC* les prédisposant héréditairement à une polypose adénomateuse (711 cas index et 837 apparentés) ;
- 201 cas index porteurs de mutations bi-alléliques du gène *MUTYH* jouant un rôle dans l'apparition de formes familiales de polyposes adénomateuses.

Ces personnes doivent bénéficier d'une prise en charge spécifique à long terme : endoscopie colorectale complète avec chromoscopie par indigo-carmin à réaliser tous les deux ans pour les personnes porteuses d'une mutation d'un gène *MMR* par exemple.

Afin d'évaluer le fonctionnement du dispositif d'oncogénétique concernant les pathologies digestives, une mise en regard peut être réalisée avec le 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, coordonné par le Docteur Bonaïti-Pellié et publié en 2008 par l'INCa.

Concernant le syndrome de Lynch, le rapport sur l'estimation des besoins en oncogénétique évalue à 2 700 environ le nombre de porteurs d'une mutation *MMR* à détecter chaque année (cas index et apparentés confondus). En 2010, 644 personnes présentant une prédisposition génétique au syndrome de Lynch ont été identifiées, montrant que l'accès au dispositif d'oncogénétique est encore très insuffisant. L'identification, la prise en charge et la surveillance des personnes prédisposées héréditairement à une pathologie digestive ne sont, par conséquent, pas encore optimales.

Malgré cela, le fait que le taux de mutations détectées en 2010 chez les cas index ayant bénéficié d'un pré-criblage somatique (26,9 %, MP et RGT) soit très proche de la valeur prédictive positive théorique calculée au sein du rapport (28,6 %) montre que les critères d'indications des tests (critère d'âge, caractérisation du statut MSI de la tumeur...) sont respectés une fois le patient pris en charge par le dispositif.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Le développement du diagnostic des prédispositions aux formes héréditaires de cancer, *via* le renforcement du dispositif national d'oncogénétique (consultations et laboratoires), a été porté par les deux Plans cancer successifs (2003-2007 et 2009-2013). En 2010, le dispositif d'oncogénétique s'organise autour de 48 établissements effectuant des consultations d'oncogénétique et de 25 laboratoires en charge de la réalisation des examens génétiques prescrits au décours d'une consultation.

Progressant régulièrement depuis 2003, le nombre global de consultations atteint son niveau le plus élevé en 2010, avec 36 163 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. Les soutiens supplémentaires octroyés en 2010 ont vocation à augmenter l'offre de consultation, particulièrement dans ces régions, et à assurer une équité d'accès au dispositif d'oncogénétique sur l'ensemble du territoire.

La progression régulière du nombre global de consultations entraîne logiquement un accroissement du nombre de prescriptions, que ce soit chez les cas index ou les apparentés, et, par conséquent, une augmentation du nombre d'examens génétiques pratiqués par les 25 laboratoires. En 2010, les 46 977 analyses mises en œuvre ont ainsi permis d'identifier 2 559 cas index (sur les 15 783 testés) et 2 152 apparentés (sur les 5 395 testés) porteurs d'une mutation les prédisposant héréditairement à un cancer.

Comprenant le délai d'obtention d'un rendez-vous en consultation ainsi que le délai de réponse de la part du laboratoire, le temps nécessaire au dispositif d'oncogénétique pour mettre en évidence, chez un cas index, la présence ou non d'une mutation de prédisposition reste conséquent : 50 semaines en moyenne dans un contexte de syndrome seins-ovaires et 39 semaines dans un contexte de syndrome de Lynch. 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 génétique, il est souhaitable que les établissements puissent mettre en œuvre, à court terme, des mesures visant à réduire ces délais. Dans cette optique, il est à noter que la majorité des consultations et des laboratoires ont déjà mis en place des procédures spécifiques en cas d'urgence, permettant de réduire considérablement le délai de rendu du résultat auprès de la personne concernée.

Les consultations dédiées au syndrome seins-ovaires (gènes *BRCA*) et aux pathologies digestives (gènes *MMR* et *EPCAM* concernant le syndrome de Lynch, gènes *APC* et *MUTYH* concernant les polyposes adénomateuses familiales) représentent 86 % du nombre total de consultations. Alors que des progressions importantes et régulières sont observées depuis 2003 concernant le syndrome seins-ovaires, sur le plan des consultations dédiées, des prescriptions émises et des tests génétiques réalisés, la prise en charge, par le dispositif d'oncogénétique, des personnes potentiellement porteuses d'une mutation les prédisposant à une pathologie digestive n'est pas encore optimale, particulièrement concernant le syndrome de Lynch. En 2010, les 22 489 consultations dédiées au syndrome seins-ovaires ont conduit à identifier 873 cas index et 1 088 apparentés porteurs d'une mutation *BRCA* les prédisposant héréditairement à un risque élevé de cancer du sein et/ou de l'ovaire. A l'inverse, seulement 279 cas index et 365 apparentés ont été identifiés comme porteurs d'une mutation *MMR* les

prédisposant plus particulièrement à un risque élevé de cancer colorectal ou de l'endomètre. Depuis 2003, le dispositif d'oncogénétique a ainsi identifié 2,4 fois plus de personnes porteuses d'une mutation *BRCA* (10 449, cas index et apparentés confondus) que de personnes porteuses d'une mutation *MMR* ou *EPCAM* (4 346), les incidences des deux syndromes étant pourtant proches. En 2012, le déploiement national des expériences pilotes de prise en charge multidisciplinaire des personnes prédisposées héréditairement au cancer⁷ devrait permettre, aux équipes d'oncogénétique soutenues, de sensibiliser les professionnels de santé exerçant en ville ou au sein d'établissements de santé publics ou privés *via* la structuration de réseaux de partenaires. Cette démarche devrait, à moyen terme, conduire 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.

Les différentes actions portées par les Plan cancer successifs et menées par l'INCa doivent permettre de soutenir chaque étape du processus de prise en charge des personnes à risque héréditaire de cancer, de leur identification à leur suivi spécifique et multidisciplinaire.

⁷ Bilan des expériences pilotes pour la prise en charge multidisciplinaire des personnes prédisposées héréditairement au cancer, années 2010 et 2011 (1^e janvier - 31 mai) - Collection Rapports et Synthèses - Janvier 2012

ANNEXES

ANNEXE 1 GÈNES ETUDIÉS EN 2010 ET PATHOLOGIES ASSOCIÉES	72
ANNEXE 2 CONSULTATIONS D'ONCOGÉNÉTIQUE	75
ANNEXE 3 LABORATOIRES D'ONCOGÉNÉTIQUE.....	79
ANNEXE 4 COMITÉS D'ONCOGÉNÉTIQUE	85

ANNEXE 1 GÈNES ETUDIÉS EN 2010 ET PATHOLOGIES ASSOCIÉES

GÈNE	PATHOLOGIE(S) ASSOCIÉE(S)	HÉRÉDITÉ
<i>AIP</i>	Adénomes hypophysaires familiaux	Transmission autosomique dominante
<i>ACVRL1</i> <i>ALK1</i>	Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) familiale Maladie de Rendu-Osler	Transmission autosomique dominante
<i>APC</i>	Polypose adénomateuse familiale Syndrome de Gardner associé à la polypose adénomateuse familiale (PAF)	Transmission autosomique dominante
<i>ARL11</i> <i>ARLTS1</i>	Leucémie lymphocytaire chronique à cellules B	
<i>ATM</i>	Ataxie-télangiectasie Hémopathies malignes (lymphome du manteau, leucémie lymphoblastique aiguë T, lymphome non hodgkinien B, leucémie lymphocytaire chronique B)	Transmission autosomique récessive
<i>BLM</i>	Syndrome de Bloom	Transmission autosomique récessive
<i>BMPR1A</i>	Syndrome de polypose juvénile	Transmission autosomique dominante
<i>BRCA1</i>	Syndrome seins-ovaires (syndrome héréditaire de prédisposition au cancer du sein et/ou de l'ovaire)	Transmission autosomique dominante
<i>BRCA2</i>	Syndrome seins-ovaires (syndrome héréditaire de prédisposition au cancer du sein et/ou de l'ovaire)	Transmission autosomique dominante
<i>CCM2</i> <i>MGC4607</i>	Cavernome cérébral héréditaire	Transmission autosomique dominante
<i>CDC73</i>	Hyperparathyroïdisme (adénome parathyroïdien familial, hyperparathyroïdie familiale, cancer des parathyroïdes) Syndrome de Jaw (hyperparathyroïdie associée à une tumeur mandibulaire)	Transmission autosomique dominante
<i>CDH1</i>	Cancer gastrique familial	Transmission autosomique dominante
<i>CDK4</i>	Mélanome malin familial	Maladie polygénique/polyfactorielle
<i>CDKN1B</i> <i>P27KIP1</i>	Néoplasie endocrinienne multiple type 4	Transmission autosomique dominante
<i>CDKN2A</i>	Mélanome malin familial	Maladie polygénique/polyfactorielle
<i>CEBPA</i>	Leucémie aiguë myéloïde	Facteur pronostique
<i>CHEK2</i>	Syndrome de Li-Fraumeni Syndrome héréditaire de prédisposition au cancer du sein et/ou de l'ovaire Cancer familial de la prostate	Transmission autosomique dominante
<i>CYLD</i>	Cylindromatose familiale Syndrome de Brooke-Spiegler	Transmission autosomique dominante
<i>EGLN1</i> <i>PHD2</i>	Polycythémie primaire familiale	Transmission autosomique dominante Transmission autosomique récessive
<i>EPCAM</i>	Syndrome de Lynch (cancer colorectal héréditaire sans polypose) Syndrome de Muir-Torre	Transmission autosomique dominante

GÈNE	PATHOLOGIE(S) ASSOCIÉE(S)	HÉRÉDITÉ
<i>FANC</i> (A, B, C, D1, D2, E, F, G, J, L, M, N)	Anémie de Fanconi	Transmission autosomique récessive
<i>FH</i>	Léiomyomatose familiale Léiomyomatose cutané-utérine héréditaire Acidurie fumarique	Transmission autosomique dominante
<i>FLCN</i> <i>BHD</i>	Syndrome de Birt-Hogg-Dubé Pneumothorax spontané familial	Transmission autosomique dominante
<i>HFE</i>	Hémochromatose de type 1	Transmission autosomique récessive
<i>JAK2</i>	Polyglobulie de Vaquez Splénomégalie myéloïde Syndrome de Budd-Chiari Thrombocytémie essentielle	Maladie polygénique/polyfactorielle
<i>KRIT1</i>	Cavernome cérébral héréditaire	Transmission autosomique dominante
<i>MC1R</i>	Mélanome malin familial	Maladie polygénique/polyfactorielle
<i>MEN1</i>	Néoplasie endocrinienne multiple type 1 (syndrome de Wermer)	Transmission autosomique dominante
<i>MET</i>	Carcinome rénal papillaire héréditaire	Transmission autosomique dominante
<i>MLH1</i>	Syndrome de Lynch (cancer colorectal héréditaire sans polypose) Syndrome de Muir-Torre	Transmission autosomique dominante
<i>MRE11A</i>	Ataxie-télangiectasie-like (ATLD)	Transmission autosomique récessive
<i>MSH2</i>	Syndrome de Lynch (cancer colorectal héréditaire sans polypose) Syndrome de Muir-Torre	Transmission autosomique dominante
<i>MSH6</i>	Syndrome de Lynch (cancer colorectal héréditaire sans polypose)	Transmission autosomique dominante
<i>MUTYH</i>	Polypose adénomateuse familiale	Transmission autosomique récessive
<i>NBN</i>	Syndrome de Nijmegen	Transmission autosomique récessive
<i>NF1</i>	Neurofibromatose de type 1 (maladie de Recklinghausen)	Transmission autosomique dominante
<i>NF2</i>	Neurofibromatose de type 2	Transmission autosomique dominante
<i>PDCD10</i>	Cavernome cérébral héréditaire	Transmission autosomique dominante
<i>PHOX2B</i>	Syndrome d'Ondine	Transmission autosomique dominante
<i>PKD</i> (1 ou 2)	Polykystose rénale autosomique dominante Polykystose rénale autosomique dominante de type 1 avec sclérose tubéreuse	Transmission autosomique dominante
<i>PMS2</i>	Syndrome de Lynch (cancer colorectal héréditaire sans polypose)	Transmission autosomique dominante
<i>PRKAR1A</i>	Syndrome de Carney	Transmission autosomique dominante
<i>PRSS1</i>	Pancréatite chronique héréditaire	Transmission autosomique dominante

GÈNE	PATHOLOGIE(S) ASSOCIÉE(S)	HÉRÉDITÉ
<i>PTCH1</i>	Syndrome de Gorlin Holoprosencéphalie	Transmission autosomique dominante
<i>PTEN</i>	Maladie de Cowden	Transmission autosomique dominante
<i>RAD50</i>	Ataxie-télangiectasie Ataxie-télangiectasie-like (ATLD) Syndrome de Nijmegen	Transmission autosomique récessive
<i>RAD51C</i>	Anémie de Fanconi	Transmission autosomique récessive
<i>RB1</i>	Rétinoblastome	Transmission autosomique dominante
<i>RET</i>	Néoplasie endocrinienne multiple type 2 (syndrome de Sipple) Cancer médullaire de la thyroïde Maladie de Hirschsprung	Transmission autosomique dominante
<i>RUNX1</i>	Syndrome plaquettaire familial (SPF) avec prédisposition pour la leucémie myéloïde aiguë (LMA)	Transmission autosomique dominante
<i>SDHAF2</i> <i>SDH5</i>	Phéochromocytome-paragangliome héréditaire	Transmission autosomique dominante
<i>SDH</i> (A, B, C, D)	Phéochromocytome-paragangliome héréditaire Syndrome de Carney-Stratakis	Transmission autosomique dominante
<i>SMAD4</i>	Syndrome de polypose juvénile Maladie de Rendu-Osler	Transmission autosomique dominante
<i>SMARCB1</i> <i>INI1</i>	Neurofibromatose de type 3	Transmission autosomique dominante
<i>SPRED1</i>	Syndrome neurofibromatose 1-like	Transmission autosomique dominante
<i>STK11</i>	Syndrome de Peutz-Jeghers	Transmission autosomique dominante
<i>SUFU</i>	Médulloblastome	
<i>TMEM127</i>	Phéochromocytome-paragangliome héréditaire	Transmission autosomique dominante
<i>TP53</i>	Syndrome de Li-Fraumeni	Transmission autosomique dominante
<i>TSC</i> (1, 2)	Sclérose tubéreuse de Bourneville	Transmission autosomique dominante
<i>TSHR</i>	Hyperthyroïdie non-immune familiale	Transmission autosomique dominante
<i>VHL</i>	Maladie de von Hippel-Lindau	Transmission autosomique dominante
<i>WRN</i>	Syndrome de Werner	Transmission autosomique récessive
<i>WT1</i>	Néphroblastome syndrome de Denys-Drash	Transmission autosomique dominante
<i>XP</i> (A, C, D, F, G, V)	Xeroderma pigmentosum	Transmission autosomique récessive

ANNEXE 2 CONSULTATIONS D'ONCOGÉNÉTIQUE

LISTE DES CONSULTATIONS D'ONCOGÉNÉTIQUE ET DE LEURS COORDONNATEURS

ALSACE	Dr Christine Maugard	Strasbourg CHU - Colmar CH
	Dr Jean-Marc Limacher	
	Dr Jean-Pierre Fricker	Strasbourg CLCC
AQUITAINE	Dr Emmanuelle Ginglinger	Mulhouse CH
	Pr Didier Lacombe	Bordeaux CHU
	Dr Michel Longy	Bordeaux CLCC
AUVERGNE	Pr Yves-Jean Bignon	Clermont-Ferrand CLCC
BASSE-NORMANDIE	Dr Pascaline Berthet	Caen CLCC
BOURGOGNE	Pr Laurence Olivier-Faivre	Dijon CHU-CLCC
BRETAGNE	Dr Philippe Parent	Brest CHU
	Dr Séverine Audebert-Bellanger	
	Dr Catherine Dugast	Rennes CHU-CLCC
CENTRE	Dr Hubert Journal	Vannes CH
	Dr Isabelle Mortemousque	Tours CHU
	Pr Dominique Gaillard	Reims CHU-CLCC
Pr Tan Dat NGuyen		
CHAMPAGNE-ARDENNE	Dr Liliane Demange	Reims Polyclinique de Courlancy
	Dr Marie-Agnès Collonge-Rame	Besançon CHU
	Pr Jean-Luc Bresson	
HAUTE-NORMANDIE	Dr Valérie Layet	Le Havre CH
	Pr Thierry Frébourg	Rouen CHU-CLCC
	Pr Marc Delpech	AP-HP supra GH Ouest Cochin, HEGP, Ambroise Paré
Dr Sophie Grandjouan		
Pr Pierre Laurent-Puig		
ÎLE-DE-FRANCE	Pr Xavier Jeunemaître	AP-HP supra GH Nord Bichat, Beaujon, Saint-Louis, Lariboisière, Avicenne
	Pr Bernard Grandchamp	
	Dr Nadem Soufir	
	Dr Odile Cohen-Haguenauer	AP-HP supra GH Sud Bicêtre
	Pr Stéphane Richard	
	Pr Florent Soubrier	AP-HP supra GH Est Pitié Salpêtrière, Saint-Antoine, Tenon
	Pr Dominique Stoppa-Lyonnet	Institut Curie Site Paris
	Dr Catherine Noguès	Institut Curie Site Saint-Cloud
	Dr Olivier Caron	Villejuif CLCC
	LANGUEDOC-ROUSSILLON	Pr Pascal Pujol
Dr Jean Chiesa		Nîmes CHU
LIMOUSIN	Dr Laurence Venat-Bouvet	Limoges CHU
LORRAINE	Dr Elisabeth Luporsi	Nancy CHU-CLCC
MIDI-PYRÉNÉES	Pr Rosine Guimbaud	Toulouse CHU-CLCC
NORD-PAS-DE-CALAIS	Pr Sylvie Manouvrier-Hanu	Lille CHU
	Dr Sophie Lejeune	
	Dr Philippe Vennin	Lille CLCC

PACE-CORSE	Dr Hélène Dreyfus	Avignon Institut Sainte-Catherine
	Dr Hélène Zattara	Marseille CHU
	Pr Hagay Sobol	Marseille CLCC
	Dr Marc Frénay	Nice CLCC
	Dr Xavier Tchiknavorian	Toulon CHI
PAYS DE LA LOIRE	Pr Dominique Bonneau	Angers CHU-CLCC
	Pr Vincent Rohmer	Nantes Centre Catherine de Sienne
	Dr Alain Lortholary	Nantes CHU-CLCC
PICARDIE	Dr Michèle Mathieu	Amiens CHU
POITOU-CHARENTES	Dr Paul Gesta	Niort CH - La Rochelle CH - Poitiers CHU
RHÔNE-ALPES	Pr Dominique Leroux	Grenoble CHU - Chambéry CH
	Dr Sandra Fert-Ferrer	
	Dr Sophie Giraud	Lyon CHU
	Dr Valérie Bonadona	Lyon CLCC
	Dr Christine Lasset	
	Dr Fabienne Prieur	Saint Étienne CHU
LA RÉUNION	Dr François Cartault	Saint-Denis La Réunion CHR
	Dr Sandra Greget	Clinique Sainte-Clotilde
GUADELOUPE	Dr Marilyn Port-Lis	Pointe à Pitre CHU
MARTINIQUE	Dr Odile Béra	Fort de France CHU

BILAN 2011 DES DOTATIONS DGOS/INCa ALLOUÉES AUX CONSULTATIONS

	Montants alloués en 2003, 2004, 2005 et/ou 2007	Montant alloué en 2010	Montant global (2003, 2004, 2005, 2007 et/ou 2010)	Activité 2010	Montant global / Activité 2010
Mulhouse CH	20 849 €	/	20 849 €	117	178 €
Strasbourg CLCC	58 648 €	17 000 €	75 648 €	661	114 €
Strasbourg CHU - Colmar CH	58 648 €	20 000 €	78 648 €	544	145 €
ALSACE	138 146 €	37 000 €	175 146 €	1 322	132 €
Bordeaux CHU	43 862 €	/	43 862 €	155	283 €
Bordeaux CLCC	62 456 €	140 000 €	202 456 €	916	221 €
AQUITAINE	106 318 €	140 000 €	246 318 €	1 071	230 €
Clermont-Ferrand CLCC	63 745 €	28 500 €	92 245 €	1 475	63 €
AUVERGNE	63 745 €	28 500 €	92 245 €	1 475	63 €
Caen CLCC	110 071 €	15 000 €	125 071 €	929	135 €
BASSE-NORMANDIE	110 071 €	15 000 €	125 071 €	929	135 €
Dijon CHU-CLCC	107 058 €	50 000 €	157 058 €	671	234 €
BOURGOGNE	107 058 €	50 000 €	157 058 €	671	234 €
Brest CHU	48 464 €	15 000 €	63 464 €	337	188 €
Rennes CHU-CLCC	139 276 €	60 000 €	199 276 €	1 383	144 €
Vannes CH	20 849 €	/	20 849 €	136	153 €
BRETAGNE	208 590 €	75 000 €	283 590 €	1 856	153 €
Tours CHU	90 502 €	47 500 €	138 002 €	464	297 €
CENTRE	90 502 €	47 500 €	138 002 €	464	297 €
Reims CHU-CLCC	66 012 €	67 000 €	133 012 €	690	193 €
Reims Polyclinique de Courlancy	33 213 €	15 000 €	48 213 €	154	313 €
CHAMPAGNE-ARDENNE	99 226 €	82 000 €	181 226 €	844	215 €
Besançon CHU	88 648 €	/	88 648 €	615	144 €
FRANCHE-COMTÉ	88 648 €	/	88 648 €	615	144 €
Le Havre CH	20 849 €	13 000 €	33 849 €	235	144 €
Rouen CHU-CLCC	88 648 €	102 000 €	190 648 €	1 254	152 €
HAUTE-NORMANDIE	109 498 €	115 000 €	224 498 €	1 489	151 €
AP-HP supra GH EST	118 738 €	46 000 €	164 738 €	1 219	135 €
AP-HP supra GH NORD	109 349 €	58 000 €	167 339 €	1 253	134 €
AP-HP supra GH OUEST	146 537 €	67 000 €	213 527 €	1 664	128 €
AP-HP supra GH SUD	42 474 €	/	42 464 €	204	208 €
Institut Curie - Site Paris	158 054 €	94 000 €	252 054 €	1 778	142 €
Institut Curie - Site Saint-Cloud	144 247 €	/	144 247 €	641	225 €
Villejuif CLCC	138 305 €	93 000 €	231 305 €	1 708	135 €
ÎLE-DE-FRANCE	857 703 €	358 000 €	1 215 663 €	8 467	144 €
Montpellier CHU-CLCC	145 669 €	62 000 €	207 669 €	1 515	137 €
Nîmes CHU	20 849 €	/	20 849 €	234	89 €
LANGUEDOC-ROUSSILLON	166 518 €	62 000 €	228 518 €	1 749	131 €

	Montants alloués en 2003, 2004, 2005 et/ou 2007	Montant alloué en 2010	Montant global (2003, 2004, 2005, 2007 et/ou 2010)	Activité 2010	Montant global / Activité 2010
Limoges CHU	20 849 €	20 000 €	40 849 €	243	168 €
LIMOUSIN	20 849 €	20 000 €	40 849 €	243	168 €
Nancy CHU-CLCC	92 456 €	101 000 €	193 456 €	921	210 €
LORRAINE	92 456 €	101 000 €	193 456 €	921	210 €
Toulouse CHU-CLCC	116 263 €	70 000 €	186 263 €	884	211 €
MIDI-PYRÉNÉES	116 263 €	70 000 €	186 263 €	884	211 €
Lille CHU	117 510 €	66 000 €	183 510 €	935	196 €
Lille CLCC	87 456 €	135 500 €	222 956 €	1 289	173 €
NORD-PAS-DE-CALAIS	204 966 €	201 500 €	406 466 €	2 224	183 €
Avignon Institut Sainte-Catherine	54 148 €	26 000 €	80 148 €	406	197 €
Marseille CHU	48 648 €	82 000 €	130 648 €	804	162 €
Marseille CLCC	158 054 €	126 000 €	284 054 €	1 601	177 €
Nice CLCC	48 648 €	58 000 €	106 648 €	473	225 €
Toulon CHI	30 054 €	15 000 €	45 054 €	294	153 €
PACA-CORSE	339 554 €	307 000 €	646 554 €	3 578	181 €
Angers CHU-CLCC	67 648 €	72 500 €	140 148 €	1 432	98 €
Nantes CHU-CLCC	104 247 €	28 000 €	132 247 €	874	151 €
Nantes Centre Catherine de Siègne	20 849 €	59 000 €	79 849 €	710	112 €
PAYS DE LA LOIRE	192 744 €	159 500 €	352 244 €	3 016	117 €
Amiens CHU	98 648 €	/	98 648 €	366	270 €
PICARDIE	98 648 €	/	98 648 €	366	270 €
Niort CH - La Rochelle CH - Poitiers CHU	81 456 €	/	81 456 €	474	172 €
POITOU-CHARENTES	81 456 €	/	81 456 €	474	172 €
Grenoble CHU - Chambéry CH	98 648 €	10 000 €	108 648 €	885	123 €
Lyon CHU	82 456 €	81 000 €	163 456 €	942	174 €
Lyon CLCC	138 054 €	30 000 €	168 054 €	916	183 €
Saint-Étienne CHU	30 849 €	10 000 €	40 849 €	380	107 €
RHÔNE-ALPES	350 008 €	131 000 €	481 008 €	3 123	154 €
Pointe à Pitre CHU	13 808 €	/	13 808 €	42	329 €
GUADELOUPE	13 808 €	/	13 808 €	42	329 €
Fort de France CHU	33 013 €	/	33 013 €	215	154 €
MARTINIQUE	33 013 €	/	33 013 €	215	154 €
Saint-Denis La Réunion CHR Clinique Sainte-Clotilde	30 849 €	/	30 849 €	125	247 €
LA RÉUNION	30 849 €	/	30 849 €	125	247 €
TOTAL	3 720 638 €	2 000 000 €	5 720 638 €	36 163	158 €

ANNEXE 3 LABORATOIRES D'ONCOGÉNÉTIQUE

LISTE DES LABORATOIRES D'ONCOGÉNÉTIQUE ET DE LEURS COORDONNATEURS

ALSACE	Dr Christine Maugard	Strasbourg CHU
	Dr Joseph Abécassis	Strasbourg CLCC
AQUITAINE	Dr Michel Longy	Bordeaux CLCC
AUVERGNE	Pr Yves-Jean Bignon	Clermont-Ferrand CLCC
BASSE-NORMANDIE	Pr Agnès Hardouin	Caen CLCC
BRETAGNE	Dr Martine Blayau	Rennes CHU
CHAMPAGNE-ARDENNE	Pr Dominique Gaillard	Reims CHU-CLCC
HAUTE-NORMANDIE	Pr Thierry Frébourg	Rouen CHU
ÎLE-DE-FRANCE	Pr Xavier Jeunemaître Pr Eric Clauser	AP-HP GH HEGP - GH Cochin-Hôtel Dieu
	Pr Bernard Grandchamp Pr Michel Vidaud	AP-HP GH Beaujon-Bichat-Louis Mourier
	Pr Florent Soubrier Dr Alain Carrié	AP-HP GH Pitié Salpêtrière
	Pr Dominique Stoppa-Lyonnet Dr Claude Houdayer	Institut Curie - Site Paris
	Dr Rosette Lidereau Dr Brigitte Bressac-de-Paillerets	Institut Curie - Site Saint-Cloud Villejuif clcc
LANGUEDOC-ROUSSILLON	Pr Thierry Maudelonde Dr Jean-Marc Rey	montpellier CHU
LORRAINE	Pr Philippe Jonveaux	Nancy CHU
MIDI-PYRÉNÉES	Pr Gilles Favre Dr Christine Toulas	Toulouse CLCC
NORD-PAS-DE-CALAIS	Pr Nicole Porchet Dr Marie-Pierre Buisine	Lille CHU
	Dr Jean-Philippe Peyrat	Lille clcc
PACA-CORSE	Dr Anne Barlier	Marseille CHU
	Pr Hagay Sobol	Marseille CLCC
PAYS DE LA LOIRE	Pr Yves Malthiery	Angers CHU
	Pr Stéphane Béziau	Nantes CHU
RHÔNE-ALPES	Pr Alain Calender	Lyon CHU Cancers non fréquents
	Pr Alain Calender Dr Qing Wang	Lyon CHU-CLCC Cancers fréquents

BILAN 2011 DES DOTATIONS DGOS/INCa ALLOUÉES AUX LABORATOIRES

	Montants alloués en 2003, 2004 et/ou 2007	Montant alloué en 2010	Montant alloué en 2011	Montant global (2003, 2004, 2007, 2010 et/ou 2011)	Nombre d'amplicons (pondérés) 2010
Strasbourg CLCC	201 129 €	73 000 €	/	274 129 €	32 012
Strasbourg CHU	162 929 €	/	/	162 929 €	367
ALSACE	364 058 €	73 000 €		437 058 €	32 379
Bordeaux CLCC	217 071 €	15 000 €	71 050 €	303 121 €	29 798
AQUITAINE	217 071 €	15 000 €	71 050 €	303 121 €	29 798
Clermont-Ferrand CLCC	296 861 €	61 000 €	30 200 €	388 061 €	47 005
AUVERGNE	296 861 €	61 000 €	30 200 €	388 061 €	47 005
Caen CLCC	343 953 €	161 000 €	/	504 953 €	67 056
BASSE-NORMANDIE	343 953 €	161 000 €	0 €	504 953 €	67 056
Dijon CLCC	/	/	160 000 €	160 000 €	/
BOURGOGNE	/	/	160 000 €	160 000 €	/
Rennes CHU	50 000 €	/	21 250 €	71 250 €	4 225
BRETAGNE	50 000 €	/	21 250 €	71 250 €	4 225
Reims CHU-CLCC	50 000 €	27 000 €	/	77 000 €	9 604
CHAMPAGNE-ARDENNE	50 000 €	27 000 €	0 €	77 000 €	9 604
Rouen CHU	341 966 €	33 000 €	120 750 €	495 716 €	11 001
HAUTE-NORMANDIE	341 966 €	33 000 €	120 750 €	495 716 €	11 001
AP-HP GH Pitié Salpêtrière	729 496 €	/	/	729 496 €	41 397
AP-HP GH Beaujon-Bichat-Louis Mourier	155 104 €	/	47 600 €	202 704 €	18 378
AP-HP GH HEGP - GH Cochin-Hôtel Dieu	230 125 €	/	102 450 €	332 575 €	14 051
Institut Curie - Site Paris	736 400 €	92 000 €	51 000 €	879 400 €	77 373
Institut Curie - Site Saint-Cloud	395 815 €	33 000 €	/	428 815 €	16 450
Villejuif CLCC	639 120 €	65 000 €	/	704 120 €	53 303
ÎLE-DE-FRANCE	2 886 061 €	190 000 €	201 050 €	3 277 111 €	220 952
Montpellier CHU	186 088 €	75 000 €	/	261 088 €	23 711
LANGUEDOC-ROUSSILLON	186 088 €	75 000 €	0 €	261 088 €	23 711
Nancy CHU	362 301 €	/	/	362 301 €	28 256
LORRAINE	362 301 €	/	/	362 301 €	28 256
Toulouse CLCC	148 870 €	22 000 €	27 600 €	198 470 €	20 422
MIDI-PYRÉNÉES	148 870 €	22 000 €	27 600 €	198 470 €	20 422
Lille CHU	264 644 €	/	110 300 €	374 944 €	7 952
Lille CLCC	309 288 €	78 000 €	/	387 288 €	29 575
NORD-PAS-DE-CALAIS	573 932 €	78 000 €	110 300 €	762 232 €	37 527
Marseille CHU	158 786 €	/	19 500 €	178 286 €	4 286
Marseille CLCC	920 500 €	102 000 €	/	1 022 500 €	83 838
PACA-CORSE	1 079 286 €	102 000 €	19 500 €	1 200 786 €	88 124
Angers CHU	120 125 €	/	/	120 125 €	2 389
Nantes CHU	362 970 €	105 000 €	33 500 €	501 470 €	77 210
PAYS DE LA LOIRE	483 095 €	105 000 €	33 500 €	621 595 €	79 599
Lyon CHU-CLCC Cancers fréquents	589 120 €	58 000 €	141 150 €	788 270 €	37 685
Lyon CHU Cancers non fréquents	315 732 €	/	63 650 €	379 382 €	16 173
RHÔNE-ALPES	904 852 €	58 000 €	204 800 €	1 167 652 €	53 858
TOTAL	8 288 392 €	1 000 000 €	1 000 000 €	10 288 392 €	753 517

CORRÉLATION NOMBRE D'ANALYSES / NOMBRE DE LABORATOIRES

Gènes	Nombre total	Laboratoires			Gènes	Nombre total	Laboratoires		
		Nombre	Analyses Nb MIN	Analyses Nb MAX			Nombre	Analyses Nb MIN	Analyses Nb MAX
Pathologies à transmission autosomique dominante					<i>BMPR1A</i>	47	3	3	36
<i>BRCA1</i>	6 400	16	52	732	<i>SUFU</i>	54	2	1	53
<i>BRCA2</i>	6 528	16	115	732	<i>STK11</i>	53	4	6	20
<i>MLH1</i>	990	15	5	218	<i>TSHR</i>	34	1	34	34
<i>MSH2</i>	962	14	7	219	<i>CHEK2</i>	32	1	32	32
<i>MSH6</i>	568	11	7	81	<i>PRKAR1A</i>	18	1	18	18
<i>PMS2</i>	76	3	10	45	<i>RUNX1</i>	16	1	16	16
<i>APC</i>	443	7	25	129	<i>ACVRL1</i>	13	1	13	13
<i>MEN1</i>	560	5	32	158	<i>CDKN1B</i>	13	3	1	8
<i>RET</i>	390	10	18	70	<i>CYLD</i>	12	1	12	12
<i>VHL</i>	486	6	18	181	<i>EGLN1</i>	3	2	1	2
<i>FLCN</i>	120	2	31	89	Pathologies à transmission autosomique récessive				
<i>FH</i>	23	1	23	23	<i>MUTYH</i>	884	10	14	231
<i>MET</i>	14	1	14	14	<i>PALB2</i>	53	3	10	25
<i>SDHB</i>	436	5	22	235	<i>FANC</i>	56	1	56	56
<i>SDHD</i>	418	5	19	222	<i>RAD51C</i>	16	1	16	16
<i>SDHC</i>	290	5	7	125	<i>XP</i>	110	1	110	110
<i>TMEM127</i>	24	2	5	19	<i>ATM</i>	25	1	25	25
<i>SDHAF2</i>	16	2	5	11	<i>MRE11A</i>	4	1	4	4
<i>SDHA</i>	10	2	3	7	<i>RAD50</i>	4	1	4	4
<i>NF1</i>	335	2	50	285	<i>ARL11</i>	15	1	15	15
<i>NF2</i>	99	3	25	43	<i>NBN</i>	6	2	2	4
<i>SMARCB1</i>	65	3	14	33	<i>BLM</i>	5	1	5	5
<i>SPRED1</i>	29	2	8	21	<i>WRN</i>	4	1	4	4
<i>PTEN</i>	268	5	1	118	Pathologies polygéniques/polyfactorielles				
<i>PTCH1</i>	125	2	45	80	<i>MC1R</i>	520	2	100	420
<i>TP53</i>	210	2	45	165	<i>CDKN2A</i>	470	2	88	382
<i>AIP</i>	148	4	11	87	<i>CDK4</i>	466	2	84	382
<i>CDH1</i>	115	6	6	47	Facteur pronostique				
<i>RB1</i>	113	1	113	113	<i>CEBPA</i>	14	1	14	14
<i>CDC73</i>	71	2	23	48					
<i>SMAD4</i>	64	5	1	35					

En 2010, dans un contexte de recherche de mutations ponctuelles chez les cas index, le nombre total d'analyses réalisées sur un gène donné a été associé au nombre de laboratoires réalisant cette analyse ainsi qu'au nombre minimal et maximal d'analyses par laboratoire (tableau 8). Cette étude montre qu'il existe parfois un déséquilibre entre le nombre total d'analyses réalisées sur un gène et le nombre de laboratoires en charge de ces analyses.

Par exemple :

- *MUTYH* : 884 analyses prises en charge par 10 laboratoires, avec, pour un laboratoire, un nombre de 14 analyses à l'année ;
- *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* : respectivement 990, 962 et 568 analyses prises en charge par 15, 14 et 11 laboratoires, avec, un laboratoire réalisant 5 analyses en 2010 sur *MLH1* uniquement et un autre laboratoire réalisant 7 analyses sur chacun des trois gènes *MMR* ;
- *PTEN* : 268 analyses prises en charge par 5 laboratoires, avec, pour un laboratoire, une analyse réalisée en 2010 ;
- *CDH1* : 115 analyses prises en charge par 6 laboratoires, avec, pour un laboratoire, un nombre de 6 analyses à l'année ;
- *STK11* : 53 analyses prises en charge par 4 laboratoires, avec, au minimum, 6 analyses à l'année pour un laboratoire et, au maximum, 20 analyses à l'année ;
- *SMAD4* : 64 analyses prises en charge par 5 laboratoires, avec, deux laboratoires ayant respectivement réalisé une et trois analyses en 2010.

Sur certains gènes, des laboratoires réalisent un nombre très restreint d'analyses à l'année ce qui laisse envisager une possible rationalisation. Une meilleure répartition de certains tests devrait permettre de réduire les coûts, mais également de conforter la qualité d'expertise de gènes « plus rares ».

CORRÉLATION NOMBRE D'ANALYSES / NOMBRE DE PRESCRIPTIONS

Gènes	Cas index			Apparentés		
	Nombre de prescriptions	Nombre de tests	Tests / Prescriptions	Nombre de prescriptions	Nombre de tests	Tests / Prescriptions
Pathologies à transmission autosomique dominante						
<i>BRCA</i>	6 791	6 547	1,0	2 836	2 552	0,9
<i>MMR, EPCAM</i>	1 182	1 415	1,2	931	897	1,0
<i>APC</i>	345	445	1,3	272	351	1,3
<i>MEN1</i>	112	560	5,0	46	210	4,6
<i>RET</i>	156	390	2,5	96	98	1,0
<i>VHL</i>	225	486	2,2	52	59	1,1
<i>FLCN</i>	74	120	1,6	14	35	2,5
<i>FH</i>	21	23	1,1	25	22	0,9
<i>MET</i>	13	14	1,1	6	2	0,3
<i>SDH</i>	160	439	2,7	167	277	1,7
<i>TMEM127</i>	6	24	4,0	1	0	0,0
<i>SDHAF2</i>	5	16	3,2			
<i>SDHA</i>	3	10	3,3			
<i>NF1</i>	67	335	5,0	7	197	28,1
<i>NF2</i>	10	99	9,9	1	26	26,0
<i>SMARCB1</i>	21	65	3,1	8	17	2,1
<i>SPRED1</i>	3	29	9,7	0	8	/
<i>PTEN</i>	74	268	3,6	29	69	2,4
<i>PTCH1</i>	28	125	4,5	6	30	5,0
<i>TP53</i>	186	210	1,1	26	33	1,3
<i>AIP</i>	32	148	4,6	0	15	/
<i>CDH1</i>	112	115	1,0	20	22	1,1
<i>RB1</i>	50	113	2,3	49	102	2,1
<i>CDC73</i>	14	71	5,1	4	23	5,8
<i>SMAD4</i>	10	64	6,4	10	13	1,3
<i>BMPR1A</i>	8	47	5,9	8	1	0,1
<i>SUFU</i>	22	54	2,5	1	3	3,0
<i>STK11</i>	33	53	1,6	30	39	1,3
<i>TSHR</i>	0	34	/	0	3	/
<i>CHEK2</i>	52	32	0,6	2	0	0,0
<i>PRKAR1A</i>	19	18	0,9	21	37	1,8
<i>RUNX1</i>	5	16	3,2	2	0	0,0
<i>ACVRL1</i>	9	13	1,4	5	11	2,2
<i>CDKN1B</i>	2	13	6,5			
<i>CYLD</i>	4	12	3,0	0	7	/
<i>EGLN1</i>	0	3	/			
TOTAL	9 854	12 424	1,3	4 675	5 159	1,1
Pathologies à transmission autosomique récessive						
<i>MUTYH</i>	596	884	1,5	122	109	0,9
<i>PALB2</i>	85	53	0,6	15	0	0,0
<i>FANC</i>	10	20	2,0	7	45	6,4
<i>RAD51C</i>	5	16	3,2	1	0	0,0
<i>XP</i>	36	50	1,4	5	10	2,0

Pathologies à transmission autosomique récessive (suite)						
ATM	6	25	4,2	0	23	/
MRE11A	0	4	/			
RAD50	0	4	/			
ARL11	0	15	/			
NBN	0	6	/			
BLM	0	5	/	0	3	/
WRN	0	4	/			
TOTAL	738	1 086	1,5	150	190	1,3
Pathologies polygéniques/polyfactorielles						
MC1R	98	520	5,3	23	17	0,7
CDKN2A, CDK4	334	470	1,4	29	29	1,0
TOTAL	434	990	2,3	52	46	0,9
TOTAL	11 024	14 514	1,3	4 877	5 395	1,1

Selon le décret n°2008-321 du 4 avril 2008, « chez une personne asymptomatique mais présentant des antécédents familiaux, la prescription d'un examen des caractéristiques génétiques ne peut avoir lieu que dans le cadre d'une consultation médicale individuelle. Cette consultation doit être effectuée par un médecin œuvrant au sein d'une équipe pluridisciplinaire rassemblant des compétences cliniques et génétiques ». Ainsi, dans l'idéal, le rapport entre le nombre de personnes étudiées au sein des laboratoires d'oncogénétique et le nombre de prescriptions émanant des consultations d'oncogénétique devrait être très proche de un, tout particulièrement chez les apparentés. C'est notamment le cas pour le syndrome seins-ovaires (gènes *BRCA*), le syndrome de Lynch (gènes *MMR*), les polyposes adénomateuses familiales (gènes *APC* ou *MUTYH*), les mélanomes malins familiaux (gènes *CDK4* et *CDKN2A*) et le syndrome de Li-Fraumeni (gène *TP53*), pour lesquels des rapports compris entre 0,9 et 1,5 sont observés chez les cas index et les apparentés. En revanche, un différentiel est parfois observé entre nombre de tests réalisés et nombre de prescriptions issues des consultations, notamment chez les apparentés :

- 277 analyses des gènes *SDH* ont été mises en œuvre chez les apparentés alors que seulement 167 prescriptions avaient été établies.
- Concernant les néoplasies endocriniennes liées au gène *MEN1*, le nombre d'exams, chez les apparentés notamment, est jusqu'à cinq fois supérieur au nombre de prescriptions.
- 197 recherches de mutations du gène *NF1* ont été réalisées en 2010 chez les apparentés pour seulement 7 prescriptions établies.
- Dans un contexte de syndrome de Gorlin (gène *PTCH1*), le rapport tests / prescriptions chez les apparentés est de 5.

Pour certains gènes, les différences importantes observées entre le nombre de personnes testées et le nombre de prescriptions démontrent que de nombreux exams sont prescrits aux laboratoires par d'autres structures que les consultations d'oncogénétique soutenues par les dotations DGOS/INCa, ce qui soulève la question des relations entre médecins spécialistes et dispositif d'oncogénétique. Il est à noter que les réseaux des laboratoires d'oncogénétique ont engagé une réflexion afin d'adapter leurs analyses génétiques à la prescription. Dans certains cas, en fonction des données cliniques et/ou familiales, les laboratoires pourraient directement proposer une recherche sur un panel de gènes.

ANNEXE 4 COMITÉS D'ONCOGÉNÉTIQUE

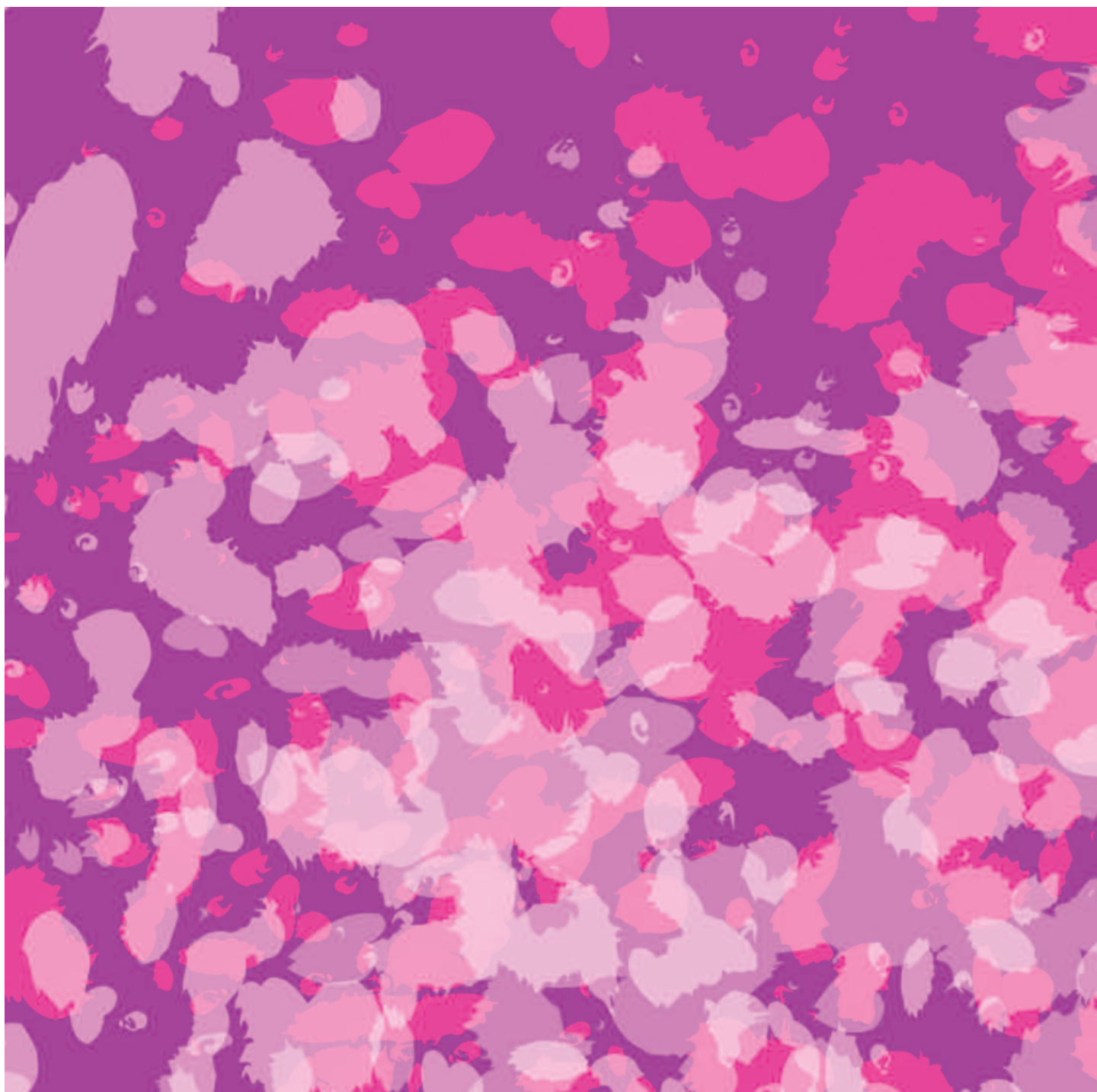
COMITÉ D'ONCOGÉNÉTIQUE DE L'INCa

Dr Catherine Bonaitl	INSERM, Hôpital Paul Brousse	Villejuif
Pr Dominique Bonneau	CHU et Centre Paul Papin	Angers
Pr Thierry FrÉbourg	CHU	Rouen
Pr Jean-Pierre Lefranc	AP-HP Hôpital Pitié Salpêtrière	Paris
Dr Catherine NoguÈs	Hôpital René Huguenin - Institut Curie	Saint-Cloud
Pr Yann Parc	AP-HP Hôpital Saint Antoine	Paris
Pr Jean-Christophe Saurin	CHU	Lyon
Pr Dominique Stoppa-Lyonnet	Institut Curie	Paris
Dr Anne Tardivon	Institut Curie	Paris
Pascale LEVY	Agence de la biomédecine	Saint-Denis
Pr Michel VIDAUD	AP-HP Hôpital Beaujon	CLICHY

COMITÉ TECHNIQUE DE SUIVI DE L'ACTIVITÉ D'ONCOGÉNÉTIQUE DE L'INCa

Dr Pascaline BERTHET	Centre François Baclesse	Caen
Dr Brigitte BRESSAC-DE-PAILLERETS	Institut Gustave Roussy	Villejuif
Dr. Liliane DEMANGE	Polyclinique de Courlancy	Reims
Dr Catherine DUGAST	CHU et Centre Eugène Marquis	Rennes
Dr Sophie GIRAUD	CHU	Lyon
Dr Sophie GRANDJOUAN	AP-HP Hôpital Cochin	Paris
Pr Rosine GUIMBAUD	Institut Claudius Regaud	Toulouse
Dr Claude HOUDAYER	Institut Curie	Paris
Pr Philippe JONVEAUX	CHU	Nancy
Dr Christine LASSET	Centre Léon Bérard	Lyon
Dr Catherine NOGUÈS	Hôpital René Huguenin - Institut Curie	Saint-Cloud
Pr Pascal PUJOL	CHU et Centre Val d'Aurelle	Montpellier
Pr Hagay SOBOL	Institut Paoli Calmettes	Marseille
Pr Florent SOUBRIER	AP-HP Hôpital Pitié Salpêtrière	Paris

NOTES



Édité par l'Institut National du Cancer
Tous droits réservés - SIREN : 185 512 777
Conception/réalisation : INCa
Illustrations : droits réservés
ISSN 2104-0680

Pour plus d'informations
www.e-cancer.fr

Toutes les informations
sur le Plan cancer 2009-2013
www.plan-cancer.gouv.fr

Institut National du Cancer
52, avenue André Morizet
92513 Boulogne-Billancourt Cedex

Tél. : 01 41 10 50 00
Fax : 01 41 10 50 20
diffusion@institutcancer.fr