

Bilan national de l'activité des plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers en 2008

COLLECTION
Rapports & synthèses

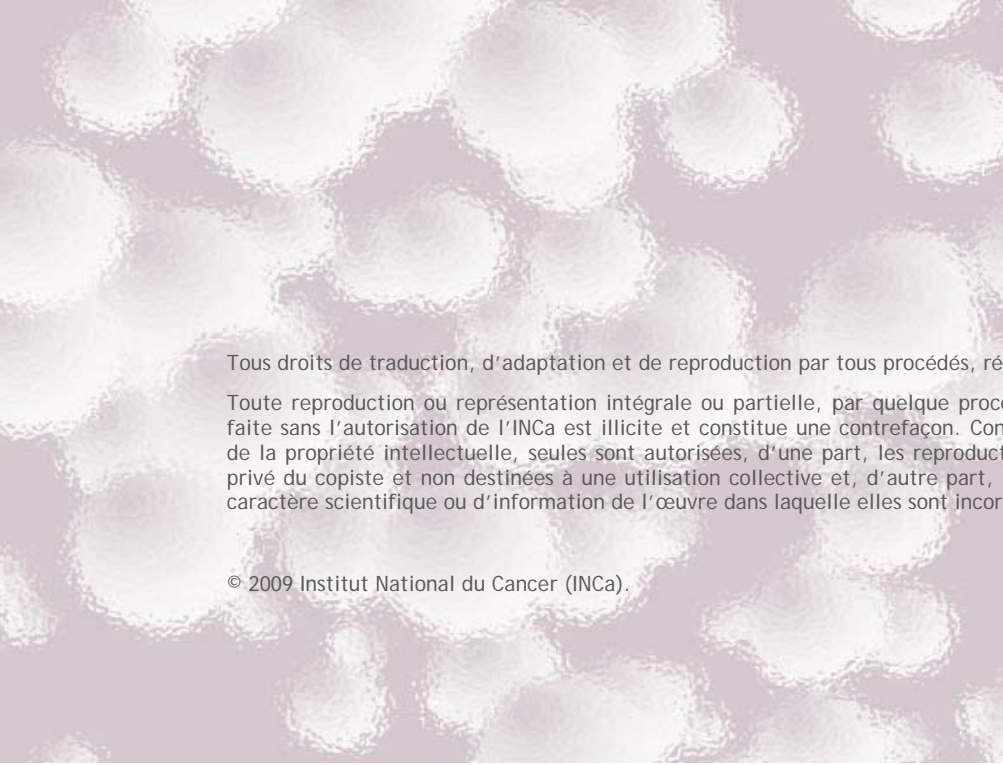
ACCÈS AUX TESTS MOLÉCULAIRES
INNOVANTS :

- QUELS TESTS ?
- POUR QUELLES PATHOLOGIES
TUMORALES ?
- COMBIEN DE PATIENTS EN ONT
BÉNÉFICIÉ ?
- QUEL IMPACT CLINIQUE ?
- QUELLE ORGANISATION DE
L'ACTIVITÉ ?
- QUELLES TECHNIQUES
UTILISÉES ?
- QUELLES PERSPECTIVES
D'ÉVOLUTION ?

DESTINÉ A L'USAGE
DES PROFESSIONNELS DE SANTÉ



Ce document fait partie
de la collection « RAPPORTS & SYNTHÈSES » éditée par
de l'Institut National du Cancer, agence nationale sanitaire
et scientifique chargée de coordonner la politique
de lutte contre le cancer en France

A microscopic image showing a cluster of cells, likely cancer cells, with a purple and white color scheme. The cells are irregular in shape and have a textured, almost crystalline appearance.

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés, réservés pour tous pays.

Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit du présent ouvrage, faite sans l'autorisation de l'INCa est illicite et constitue une contrefaçon. Conformément aux dispositions du Code de la propriété intellectuelle, seules sont autorisées, d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective et, d'autre part, les courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées.

© 2009 Institut National du Cancer (INCa).

TABLE DES MATIÈRES

| | |
|---|-----------|
| I. INTRODUCTION..... | 5 |
| II. SYNTHÈSE DES DONNÉES D'ACTIVITÉ | 7 |
| II.1. Marqueurs prédictifs déterminant l'accès à une thérapie ciblée | 9 |
| II.1.1. Translocation de BCR-ABL dans les LAL et LMC - prescription de Glivec® | 9 |
| II.1.1.1. Détection de BCR-ABL..... | 9 |
| II.1.1.2. Quantification de BCR-ABL | 10 |
| II.1.1.2.1. Activité 2008 | 10 |
| II.1.1.2.2. Évolution 2007-2008 | 11 |
| II.1.1.3. Recherche de mutation d'ABL | 11 |
| II.1.2. Recherche des mutations de KIT et de PDGFRA dans les GIST-prescription de Glivec® | 12 |
| II.1.2.1. Activité 2008 | 13 |
| II.1.2.2. Évolution 2007- 2008 | 13 |
| II.1.3. Amplification de HER2 dans les cancers du sein : prescription d'Herceptin® | 14 |
| II.1.4. Recherche de mutation KRAS dans les cancers colorectaux : prescription de Vectibix® et d'Erbix® | 15 |
| II.1.4.1. Activité 2008 | 16 |
| II.1.4.2. Évolution 2007-2008 | 17 |
| II.1.4.3. Activité au premier trimestre 2009 | 18 |
| II.1.5. Recherche de mutation d'EGFR et de KRAS dans le cancer du poumon- prescription de Tarceva® et d'Iressa® | 19 |
| II.2. Marqueurs orientant le processus diagnostique | 20 |
| II.2.1. SMP : recherche de la mutation JAK2 V617F | 20 |
| II.2.2. Cancer colorectal : instabilité des microsatellites, mutation de B-RAF et méthylation du promoteur de MLH1 | 21 |
| II.3. Marqueurs participant au diagnostic, en complémentarité de paramètres cliniques, morphologiques, biologiques..... | 23 |
| II.3.1. Recherche d'anomalies génétiques spécifiques dans les sarcomes..... | 23 |
| II.3.2. Détection d'anomalies chromosomiques spécifiques pour le diagnostic des lymphomes ... | 23 |
| II.3.3. Recherche de clonalité B/T pour poser le diagnostic de lymphome | 24 |
| II.3.4. Codéletion 1p/19q pour le diagnostic des gliomes | 25 |
| II.3.5. Détection d'anomalies chromosomiques spécifiques pour le diagnostic des hémopathies.. | 25 |
| II.3.5.1. Leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) et Leucémies aiguës myélocyaires (LAM) | 26 |
| II.3.5.2. Syndromes myéloprolifératifs (SMP) hors LMC | 27 |
| II.3.5.3. Les syndromes myélodisplasiques (SMD) | 27 |
| II.4. Marqueurs pronostiques participant à l'orientation du traitement du patient | 29 |
| II.4.1. Anomalies chromosomiques dans les hémopathies | 29 |
| II.4.1.1. Leucémie lymphoïde chronique (LLC) | 29 |
| II.4.1.2. Myélome multiple et syndromes lymphoprolifératifs (SLP) | 29 |
| II.4.2. Recherche des mutations de FLT3 et NPM dans les LAM..... | 30 |
| II.4.3. Neuroblastome : amplification de MYCN et anomalies chromosomiques spécifiques..... | 31 |
| II.5. Suivi de la maladie | 32 |
| II.5.1. Quantification de transcrits spécifiques dans les hémopathies | 32 |
| II.5.2. Quantification du réarrangement des gènes du TCR ou des Ig dans les LAL | 32 |
| II.5.3. Chimérisme post-greffe..... | 33 |
| II.6. Autres tests prédictifs | 34 |
| II.6.1. Méthylation de MGMT dans le glioblastome..... | 34 |
| II.6.2. Pharmacogénétique constitutionnelle..... | 34 |
| II.7. Nouveaux tests en cours de validation..... | 36 |

| | |
|--|----|
| III. PERSONNEL RECRUTE SUR LES DOTATIONS ALLOUÉES 2007 ET 2008 | 38 |
| IV. CONCLUSION ET PERSPECTIVES | 39 |

| | |
|---|----|
| ANNEXE 1 : PLATEFORMES HOSPITALIÈRES DE GÉNÉTIQUE MOLÉCULAIRE DES CANCERS | 41 |
| ANNEXE 2 : FINANCEMENTS REÇUS | 43 |
| ANNEXE 3 : ESTIMATION NATIONALE DE L'INCIDENCE DES CANCERS - CLASSEMENT PAR LOCALISATION EN 2005 | 44 |
| ANNEXE 4 : EXAMENS RÉALISÉS PAR LES PLATEFORMES HOSPITALIÈRES DE GÉNÉTIQUE MOLÉCULAIRE DES CANCERS | 45 |

I. INTRODUCTION

L'identification d'altérations génétiques au sein des cellules cancéreuses a permis la mise en évidence de nouveaux biomarqueurs moléculaires. Ces paramètres sont aujourd'hui indispensables pour le diagnostic, la classification, le choix et la surveillance du traitement des hémopathies et de la plupart des tumeurs malignes. L'analyse de ces biomarqueurs doit pouvoir ainsi être accessible à tous les patients, quelque soit l'établissement de santé dans lequel ils sont traités.

Afin d'anticiper ce besoin sanitaire émergent, l'INCa a mis en place un programme spécifique dès 2006 afin de soutenir la structuration de la génétique moléculaire. Deux appels à projets nationaux ont été réalisés en 2006 et 2007 pour soutenir le développement de plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers. Ces appels à projets s'inscrivaient dans une démarche d'inventaire et de reconnaissance de la discipline et visaient à structurer ce dispositif en oncologie. Les plateformes retenues à l'issue de ces deux appels à projets ont reçu 4,7 M€ pour des crédits d'équipement. Dans une deuxième phase et pour permettre un meilleur fonctionnement, des crédits assurance maladie ont été attribués en 2007 et en 2008 pour un montant de 4,0 M€, afin de permettre le recrutement de personnel non médical.

Les plateformes regroupent plusieurs laboratoires, pouvant appartenir à des établissements différents, permettant d'offrir aux patients l'ensemble des techniques indispensables de génétique moléculaire pour toutes les pathologies concernées.

Ces plateformes ont pour vocation de réaliser les tests moléculaires innovants pour l'ensemble des patients de la région, quelque soit l'établissement où ils sont pris en charge, CHU, CLCC, CH ou établissement privé. Il s'agit donc d'organiser un maillage territorial suffisant pour que les prélèvements tumoraux parvenant dans les laboratoires habituels d'anatomo-pathologie ou d'hématocytologie puissent être pris en charge rapidement dans une plateforme avec laquelle il existe des liens organisés.

Les 29 plateformes ainsi soutenues (Figure 1, annexes 1 et 2) transmettent un rapport d'activité annuel à l'INCa permettant de réaliser une synthèse nationale et de suivre le dispositif ainsi mis en place. Le premier bilan de l'activité 2007 a été mis en ligne en Juillet 2008.

II. SYNTHÈSE DES DONNÉES D'ACTIVITÉ

29 plateformes ont transmis des données d'activité qualitatives et quantitatives.

L'activité est analysée par plateforme. Il est à noter que plusieurs laboratoires peuvent réaliser la même activité au sein d'une même plateforme. L'activité de l'AP-HP a été analysée par GHU (GHU Ouest, GHU Est, GHU Nord et GHU sud). Les données concernent donc 32 entités.

Les plateformes ont recensé leur activité par grand type de pathologies tumorales : les hémopathies et les tumeurs solides.

Dans ce document, le catalogue d'activité des plateformes est présenté en fonction de l'utilisation des marqueurs dans la prise en charge des patients (tableau 1) :

- les marqueurs prédictifs déterminant l'accès à une thérapie ciblée ;
- les marqueurs orientant le processus diagnostique ;
- les marqueurs participant au diagnostic, en complémentarité de paramètres cliniques, morphologiques, biologiques ;
- les marqueurs pronostiques orientant la stratégie de traitement du patient ;
- les marqueurs permettant le suivi de la maladie résiduelle.

**Tableau 1 :
Catalogue des tests effectués par les plateformes de génétique moléculaire en 2008**

| Marqueurs prédictifs déterminant l'accès à une thérapie ciblée | | |
|--|--|---|
| Translocation de <i>BCR-ABL</i> : | | Prescription de Glivec® |
| 1- Détection de <i>BCR-ABL</i> 2-Quantification de <i>BCR-ABL</i> 3- Mutation d' <i>ABL</i> | Leucémie Myéloïde Chronique / Leucémie Aiguë Lymphoblastique | 1- Prescription de Glivec® 2- Suivi de la maladie résiduelle 3- Résistance au Glivec® /prescription d'un traitement ciblé de seconde ligne. |
| Mutations de <i>KIT</i> et de <i>PDGFRA</i> | GIST | Prescription de Glivec® |
| Amplification de <i>HER2</i> | Cancer du sein | Prescription d'Herceptin® |
| Mutation de <i>KRAS</i> | Cancer colorectal | Prescription de Vectibix® et d'Erbix® |
| Mutation d' <i>EGFR</i> et de <i>KRAS</i> | Adénocarcinome du poumon | Prescription de Tarceva® et d'Iressa® |
| Marqueurs orientant le processus diagnostique | | |
| Mutation <i>JAK2</i> V617F | Suspicion de syndrome myéloprolifératif | Diagnostic différentiel |
| Instabilité des microsatellites Mutation de <i>B-RAF</i> Méthylation du promoteur de <i>MLH1</i> | Suspicion de forme héréditaire de cancer colorectal | |
| Marqueurs participant au diagnostic, en complémentarité de paramètres cliniques, morphologiques, biologiques | | |
| Anomalies chromosomiques spécifiques | Sarcomes | Aide au diagnostic / Classification en sous types |
| Anomalies chromosomiques spécifiques | Lymphomes non hodgkiniens | |
| Anomalies chromosomiques spécifiques hors <i>BCR-ABL</i> | Hémopathies | |
| Codélétion 1p/19q | Tumeurs cérébrales | |
| Clonalité B/T | Lymphomes non hodgkiniens | Diagnostic lymphome/ lymphoprolifération réactionnelle |

| Marqueurs pronostiques participant à l'orientation du traitement du patient | | |
|---|---------------|---|
| Amplification de MYCN | Neuroblastome | Participe à l'orientation du traitement |
| Détection d'anomalies chromosomiques spécifiques | Hémopathies | |
| Mutations de <i>FLT3</i> et <i>NPM</i> | LAM | |
| Marqueurs de suivi | | |
| Quantification de transcrits spécifiques | leucémies | Suivi de la maladie résiduelle |
| Quantification du réarrangement des gènes du TCR ou des Ig | LAL | |
| Chimérisme post greffe | Leucémies | |
| Autres tests prédictifs | | |
| Pharmacogénétique constitutionnelle | | Prédiction de la toxicité |
| Méthylation de <i>MGMT</i> | Glioblastome | Sensibilité au témozolomide mais pas de stratégie de traitement alternatif pour le moment |

II.1. Marqueurs prédictifs déterminant l'accès à une thérapie ciblée

La mise en évidence d'altérations moléculaires dans les cellules cancéreuses a permis, en décrivant mieux la maladie, d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques, puis de développer des thérapies ciblées contre celles-ci. C'est le cas du Glivec® ciblant BCR-ABL et KIT, d'Herceptin® ciblant HER2 ou encore Iressa® et Tarceva® ciblant les formes activées d'EGFR par exemple.

Par ailleurs, la mise en évidence d'autres altérations moléculaires permet d'expliquer la résistance de certains patients à des thérapies ciblées, malgré la présence de la cible dans leur tumeur. La mutation de *KRAS* permettant de prédire la non réponse à Erbitux® et à Vectibix® dans le cancer colorectal en est un exemple.

II.1.1. Translocation de *BCR-ABL* dans les LAL et LMC - prescription de Glivec®

II.1.1.1. Détection de *BCR-ABL*

La leucémie myéloïde chronique (LMC) est une prolifération de polynucléaires. Elle est caractérisée, dans 95 % des cas, par la translocation t(9;22)(q34;q11) avec apparition d'un gène de fusion *BCR-ABL* sur le chromosome Philadelphie.

La translocation de *BCR-ABL* est retrouvée également chez certains patients atteints de leucémie aiguë lymphoblastique (LAL).

Le Glivec® (imatinib mesylate) est un inhibiteur de tyrosine kinase ciblant directement la protéine de fusion BCR-ABL qui a révolutionné la prise en charge de la LMC depuis le début des années 1990. Il a pu être montré que la survie globale sous Glivec® atteignait presque 90 % après 7 ans.

Patients pour qui l'analyse de ces biomarqueurs est nécessaire

Patients pour qui une LMC ou une LAL est suspectée. La mise en évidence du transcrite *BCR-ABL* déterminant à elle seule la prescription du Glivec®, la recherche de ce transcrite est effectuée très tôt dans les processus diagnostiques de suspicion d'hémopathies, en tant que marqueur de diagnostic différentiel.

Place de la détection du biomarqueur dans la prise en charge du patient :

- 1- en cas de suspicion de LAL ou de LMC, la détection du chromosome de Philadelphie ou de *BCR-ABL* permet de poser le diagnostic de LMC et de prescrire du Glivec® ;
- 2- la détection du transcrite BCR-ABL permet d'effectuer le suivi de la maladie résiduelle par la suite.

| | Détection BCR-ABL (hors caryotype standard) |
|--|--|
| Nombre d'examens | 6 708 |
| Nombre de patients* | 6 171 |
| Nombre de plateformes réalisant l'examen | 32 |
| Médiane du nombre d'examens/plateforme | 169 |
| Nombre minimal d'examens/plateforme | 5 |
| Nombre maximal d'examens/plateforme | 1 169 |

* l'item n'a pas été renseigné par toutes les plateformes, estimation à partir des données fournies.

Cet examen est effectué par les 32 plateformes.

II.1.1.2. Quantification de BCR-ABL

La mise en évidence du transcrit *BCR-ABL* au moment du diagnostic permet de suivre la maladie résiduelle par la suite. Le taux de transcrit est mesuré par FISH ou par RQ-PCR. Une augmentation de ce taux met en évidence précocement une rechute et une résistance au traitement, permettant ainsi d'adapter celui-ci le plus rapidement possible. Ce test doit donc être effectué à intervalles réguliers pendant toute la durée du traitement.

Patients pour qui l'analyse de ce biomarqueur est nécessaire :

- les patients porteurs d'une translocation de *BCR-ABL* et traités par inhibiteur de tyrosine kinase ;
- les patients ayant bénéficié d'une allogreffe.

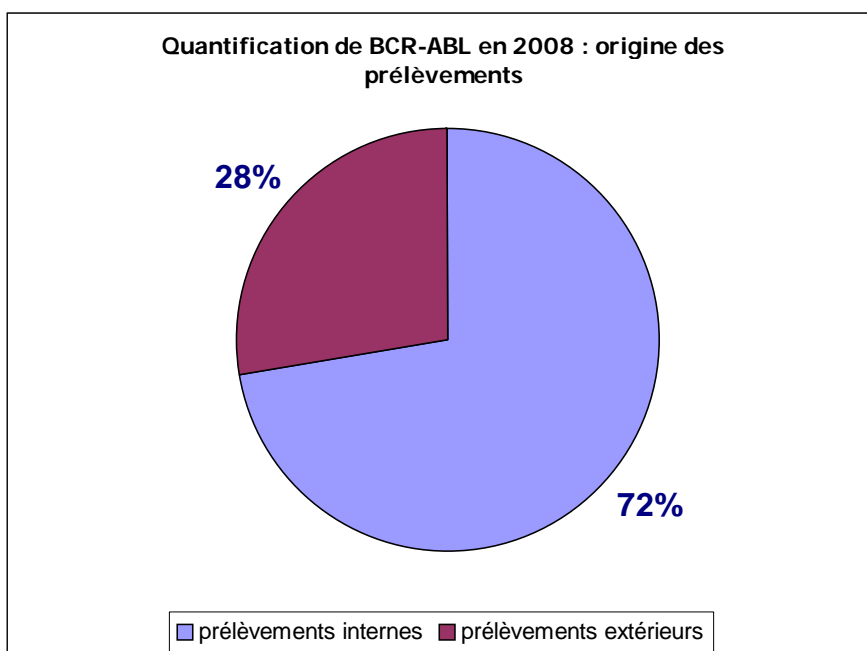
II.1.1.2.1. Activité 2008

| | Détection quantitative de <i>BCR-ABL</i> |
|--|--|
| Nombre d'examens | 20 751 |
| Nombre de patients* | 7 410 |
| Nombre de plateformes réalisant l'examen | 31 |
| Médiane du nombre d'examens/ plateforme | 513 |
| Nombre minimal d'examens/plateforme | 31 |
| Nombre maximal d'examens/plateforme | 1 959 |

* l'item n'a pas été renseigné par toutes les plateformes, estimation à partir des données fournies.

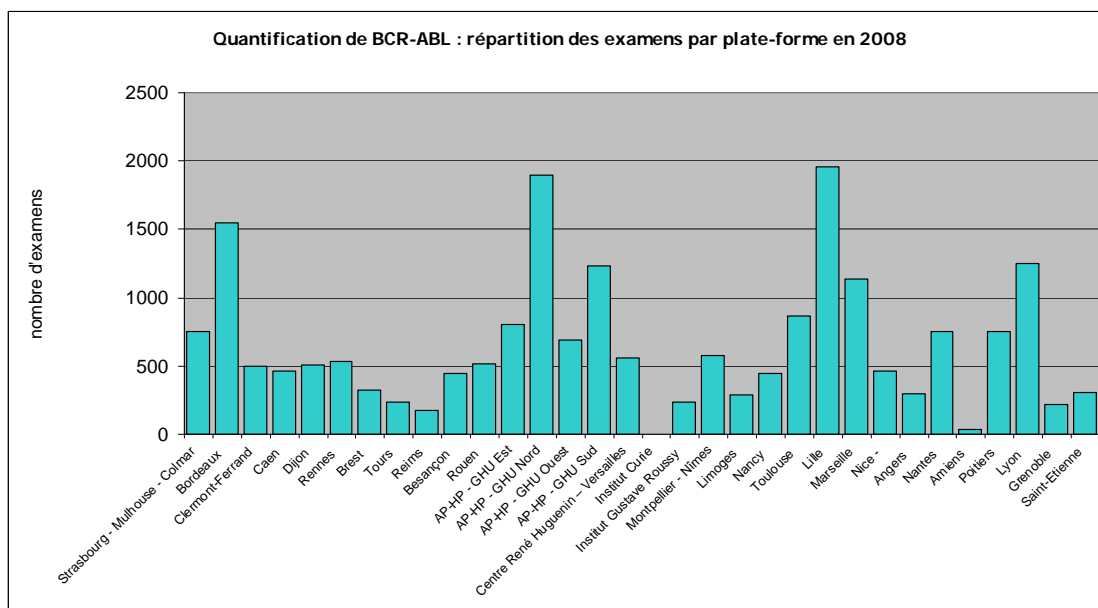
2,8 examens sont effectués en moyenne par patient, soit un examen tous les 4 mois.

Figure 2



La quantification de *BCR-ABL* est effectuée pour 28 % des patients pris en charge dans des établissements extérieurs aux plateformes.

Figure 3



II.1.1.2.2. Évolution 2007-2008

| | Détection quantitative de <i>BCR-ABL</i> | |
|---|--|--------|
| | 2007 | 2008 |
| Nombre d'examens | 19 717 | 20 751 |
| Nombre de patients* | 6 700 | 7 410 |
| Nombre de plateformes réalisant l'examen | 30 | 31 |
| Médiane du nombre d'examens/plateforme | 482 | 513 |
| Nombre minimal d'examens/plateforme | 137 | 31 |
| Nombre maximal d'examens/plateforme | 2 302 | 1 959 |
| % de patients pris en charge dans les établissements de la plateforme | 76 | 72 |
| % de patients extérieurs | 24 | 28 |

* l'item n'a pas été renseigné par toutes les plateformes, estimation à partir des données fournies.

Cet examen a été effectué pour 700 patients supplémentaires entre 2007 et 2008. Comme la plupart des patients restent sous traitement pendant plusieurs années, le nombre de patients à qui on prescrit cet examen est donc amené à augmenter régulièrement chaque année.

II.1.1.3. Recherche de mutations d'ABL

Des mutations ponctuelles ont été décrites dans le domaine kinase de la protéine ABL, induisant à leur apparition une résistance au Glivec® pour le patient sous traitement. En cas de résistance ou de rechute, la détection précoce de ces mutations permet d'adapter le dosage ou de proposer un traitement par un autre inhibiteur de tyrosine kinase (Dasatinib et Nilotinib). Le type de mutation trouvé peut orienter le choix du traitement de seconde ligne, afin de prescrire un traitement efficace contre la forme mutée de BCR-ABL du patient.

Place de la détection du biomarqueur dans la prise en charge du patient

Lors du traitement par Glivec[®], quand une résistance est détectée, afin d'adapter le dosage ou d'orienter la prescription d'un traitement de seconde ligne.

| | Mutation <i>ABL</i> |
|--|---------------------|
| Nombre d'examens | 1 120 |
| Nombre de patients* | 856 |
| Nombre de plateformes réalisant l'examen | 14 |
| Médiane du nombre d'examens/ plateforme | 67 |
| Nombre minimal d'examens/plateforme | 13 |
| Nombre maximal d'examens/plateforme | 269 |

* l'item n'a pas été renseigné par toutes les plateformes, estimation à partir des données fournies.

II.1.2. Recherche des mutations de *KIT* et de *PDGFRA* dans les GIST-prescription de Glivec[®]

Les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST pour Gastro-Intestinal Stromal Tumor) sont des tumeurs conjonctives du tube digestif. Elles se développent principalement à partir de l'estomac (60 à 70 %) et de l'intestin grêle (20 à 30 %).

Les mutations du gène *KIT* (ou courtes délétions), observées dans 50 à 90 % des GIST sont responsables d'une activation spontanée de KIT. Ces mutations sont le plus souvent situées dans l'exon 11, plus rarement dans l'exon 9 et exceptionnellement dans les exons 13, 17, 14 et 15. Le Glivec[®], qui est aussi un inhibiteur de KIT, a révolutionné le pronostic des GIST localement avancés inopérables et/ou métastatiques : 30 % de patients en vie à un an avant le Glivec[®] et environ 90 % après.

La valeur pronostique défavorable de certaines mutations du gène *KIT* reste controversée. En revanche, la réponse -tumorale au Glivec[®] semble être corrélée à la nature et à la présence de ces mutations. La réponse au Glivec[®] est meilleure en cas de mutation de l'exon 11 qu'en cas de mutation de l'exon 9 et qu'en cas d'absence de mutation. La mutation D842V de l'exon 18 de *PDGFRA* est considérée comme conférant une résistance primaire au Glivec[®]. Enfin, la présence de mutations de l'exon 9 de *KIT* est une indication à doubler la dose thérapeutique de Glivec[®]. La recherche de ces altérations permet donc aujourd'hui d'optimiser la prise en charge des patients atteints de GIST.

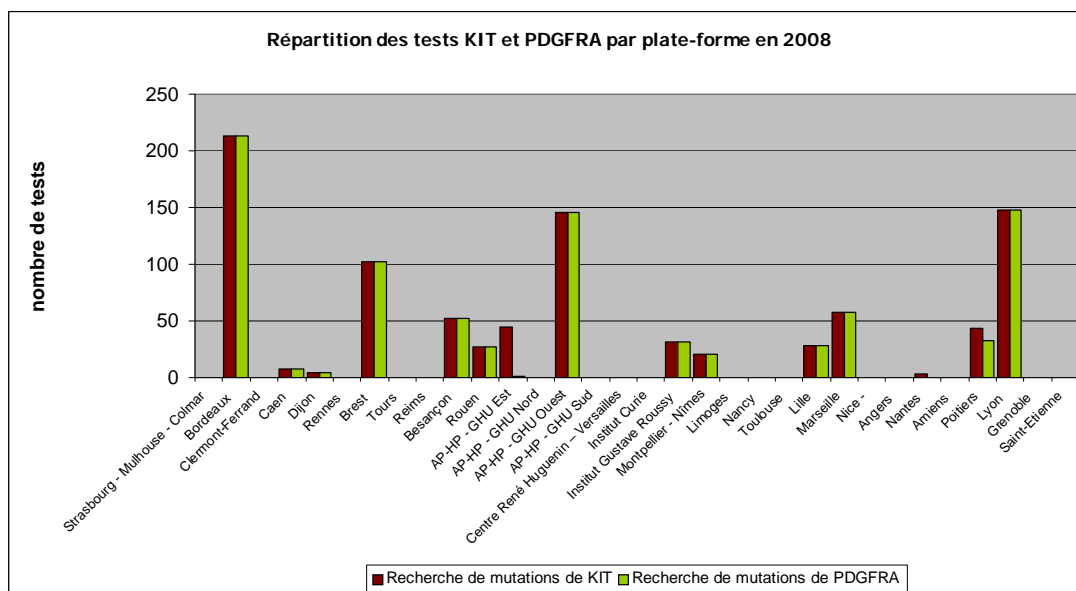
Place de la détection du biomarqueur dans la prise en charge du patient :

- 1- le diagnostic de GIST est d'abord effectué par l'histologie et la détection de l'expression de KIT par IHC. Dans les 5 % des cas où cette expression n'est pas détectée ainsi que dans quelques cas difficiles, la recherche de mutations de *KIT* ou de *PDGFRA* est alors nécessaire ;
- 2- pour les patients dont la tumeur est mutée pour l'exon 9 de *KIT* la posologie de l'imatinib doit être doublée.

II.1.2.1. Activité 2008

| | Mutations de <i>KIT</i> | Mutations de <i>PDGFRA</i> |
|---|-------------------------|----------------------------|
| Nombre d'examens | 931 | 873 |
| Nombre de patients | 831 | 784 |
| Nombre de plateformes réalisant l'examen | 15 | 14 |
| Médiane du nombre de patients/ plateforme | 28 | 28 |
| Nombre minimal de patients/plateforme | 3 | 1 |
| Nombre maximal de patients/plateforme | 205 | 205 |
| % de patients pris en charge dans les établissements de la plateforme | 66 | 64 |
| % de patients extérieurs | 33 | 36 |

Figure 4



Cet examen est principalement réalisé par 4 plateformes.

II.1.2.2. Évolution 2007- 2008

| | Recherche de mutations de <i>KIT</i> | |
|--|--------------------------------------|------|
| | 2007 | 2008 |
| Nombre de patients* | 701 | 831 |
| Nombre de plateformes réalisant l'examen | 14 | 15 |
| Médiane du nombre de patients/plateforme | 31 | 28 |
| Nombre minimal de patients/plateforme | 3 | 3 |
| Nombre maximal de patients/plateforme | 160 | 205 |

* l'item n'a pas été renseigné par toutes les plateformes, estimation à partir des données fournies.

II.1.3. Amplification de *HER2* dans les cancers du sein : prescription d'Herceptin®

Environ 15 % des cancers du sein s'accompagnent d'une surexpression de HER2 qui est associée à un pronostic plus défavorable. Le risque de rechute est plus élevé et la survie globale est plus courte pour les patientes présentant un cancer du sein avec surexpression de HER2. L'Herceptin® (trastuzumab) est un corps qui cible le récepteur HER2. Cette molécule, développée dans le traitement du cancer du sein métastatique, est aussi efficace dans le traitement adjuvant du cancer du sein. Seules les patientes qui surexpriment HER2 ou présentent une amplification du gène (score 3+ en IHC ou FISH/CISH positifs) sont susceptibles de bénéficier d'un traitement par trastuzumab. L'amplification de *HER2* est mise en évidence par immunohistochimie en première intention. En cas de tumeur présentant un score 2+ en IHC, une recherche complémentaire de l'amplification du gène par FISH ou CISH est nécessaire pour savoir si la patiente est éligible à un traitement par trastuzumab.

Patientes pour qui l'analyse de ce biomarqueur est nécessaire :

Avant prescription d'Herceptin® :

- 1- parmi les 50 000 nouveaux cas de cancers du sein, toutes les femmes qui ont un score 2+ en IHC (environ 5-10 %) => 5 000 tests ;
- 2- parmi les femmes déjà atteintes de cancer, qui sont en rechute et pour qui le statut *HER2* n'avait pas été déterminé.

Technique utilisée

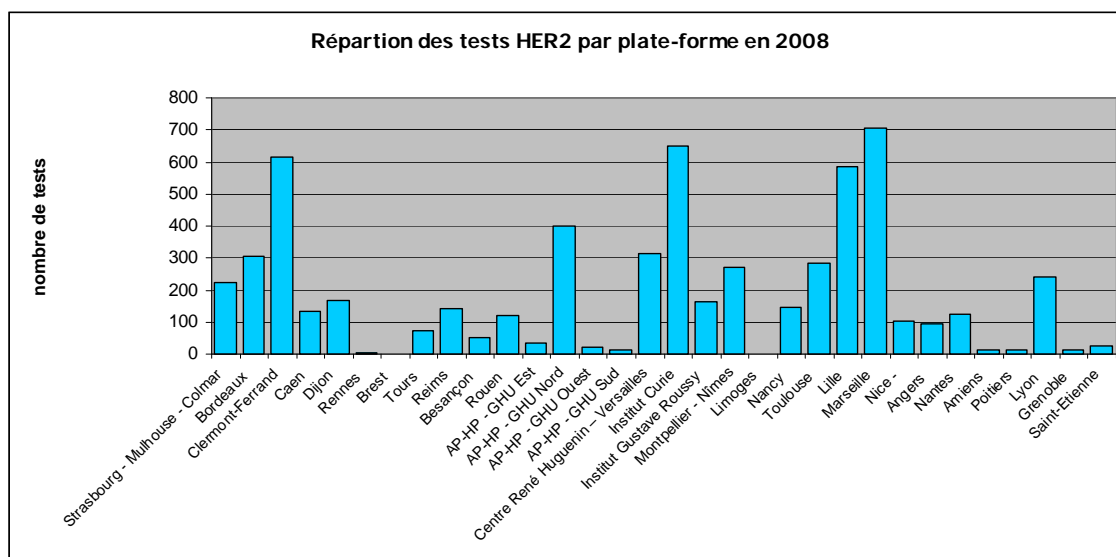
FISH ou CISH (Chromogenic *in situ* hybridization)

| | Amplification <i>HER 2</i> |
|---|----------------------------|
| Nombre d'examens | 6 063 |
| Nombre de patients | 5 416 |
| Nombre de plateformes réalisant l'examen | 30 |
| Médiane du nombre de patients/plateforme | 128 |
| Nombre minimal de patients/plateforme | 3 |
| Nombre maximal de patients/plateforme | 704 |
| % de patients pris en charge dans les établissements de la plateforme | 68 |
| % de patients extérieurs | 32 |

Le nombre de patientes pour qui une recherche d'amplification de *HER2* a été effectuée par FISH ou par CISH est voisin du nombre estimé de manière théorique.

Ce test a été effectué pour 32 % des patientes prises en charge dans des établissements extérieurs aux plateformes.

Figure 5



II.1.4. Recherche de mutations de *KRAS* dans les cancers colorectaux : prescription de Vectibix® et d'Erbitux®

Alors que le développement des anticorps monoclonaux anti-récepteurs à l'EGF (EGFR) a constitué une avancée importante dans la prise en charge des patients atteints de cancer colorectal métastatique, plusieurs études ont montré que seuls les patients dont la tumeur ne présentait pas de mutation du gène *KRAS* étaient susceptibles de bénéficier de ce traitement. Dans ce contexte, l'Agence Européenne du Médicament a autorisé l'utilisation du cetuximab (Erbitux®) et du panitumumab (Vectibix®) uniquement pour les patients dont la tumeur porte la forme non mutée du gène *KRAS*, rendant ainsi la recherche de mutations de ce gène indispensable avant toute prescription de ces deux traitements antitumoraux.

7 mutations ponctuelles au niveau des codons 12 et 13 représentent plus de 95 % des mutations concernées.

Afin d'aider à une première phase de mise en œuvre des analyses *KRAS* par les plateformes hospitalières de génétique moléculaire, l'INCa a débloqué un budget exceptionnel de 2,5 millions d'euros sur l'année 2008. En contrepartie, les plateformes se sont engagées à réaliser gratuitement le test pour l'ensemble des patients de leur région et à dédommager les cabinets d'anatomopathologie qui adressent les prélèvements.

Patients pour qui la recherche de mutations de *KRAS* est nécessaire

Les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique d'emblée ou en rechute, avant prescription d'Erbitux® et de Vectibix®. Ce nombre est estimé à 20 000, sur les 37 000 nouveaux cas de cancers colorectaux par an.

Place de la détection du biomarqueur dans la prise en charge du patient

Prédiction de la non réponse du patient au traitement par Erbitux® ou Vectibix® afin de prescrire d'emblée un traitement alternatif pour les patients dont la tumeur est mutée pour le gène *KRAS*.

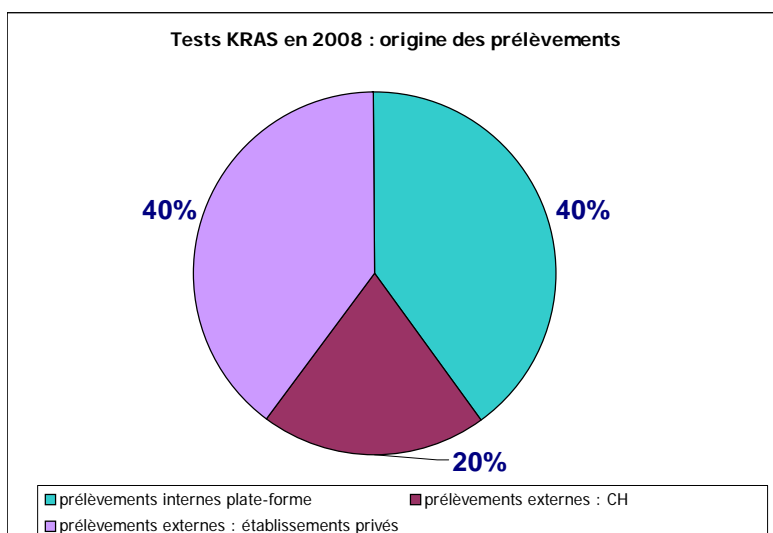
Technologies utilisées

Les techniques utilisées par les plateformes sont soit basées sur le séquençage : séquençage, pyroséquençage, HRM-séquençage, single base primer extension ou le génotypage à partir d'une PCR quantitative en temps réel. Un STIC est actuellement en cours pour comparer ces différentes techniques.

II.1.4.1. Activité 2008

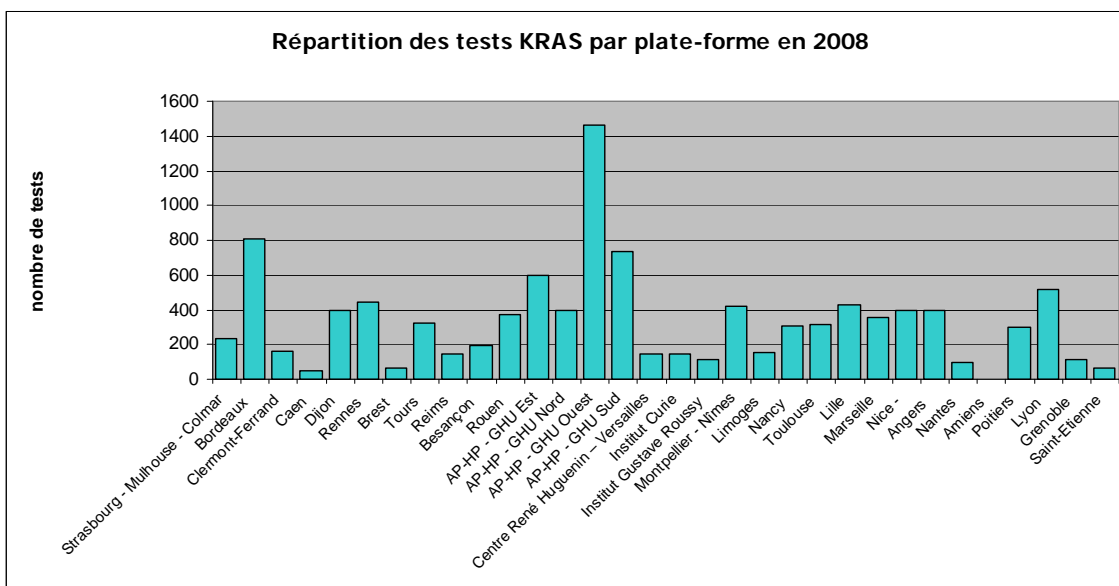
| | Recherche des mutations <i>KRAS</i> |
|---|-------------------------------------|
| Nombre d'examens | 10 648 |
| Nombre de patients | 10 012 |
| Nombre de plateformes réalisant l'examen | 31 |
| Médiane du nombre de patients/ plateforme | 314 |
| Nombre minimal de patients/plateforme | 45 |
| Nombre maximal de patients/plateforme | 1 460 |

Figure 6



En effectuant plus de la moitié de leur activité pour des patients pris en charge dans des établissements extérieurs, les plateformes respectent leur mission d'activité de recours au niveau régional.

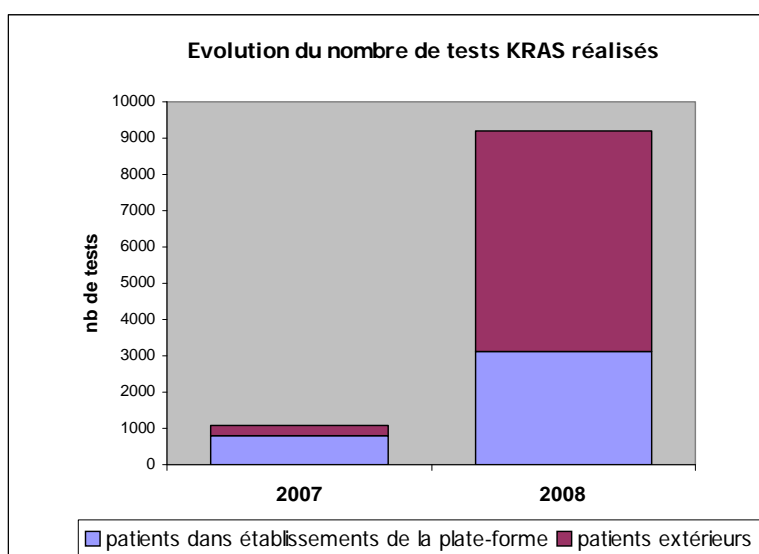
Figure 7



II.1.4.2. Évolution 2007-2008

| | Recherche des mutations <i>KRAS</i> | |
|---|-------------------------------------|--------|
| | 2007 | 2008 |
| Nombre de patients | 1 100 | 10 012 |
| Nombre de plateformes réalisant l'examen | 13 | 31 |
| % de patients pris en charge dans les établissements de la plateforme | 72 | 38 |
| % de patients extérieurs | 28 | 61 |

Figure 8



Le nombre de tests KRAS a été multiplié par 9 entre 2007 et 2008. Le nombre de tests KRAS effectivement réalisés en 2008 correspond à l'activité prévisionnelle qui avait été estimée par enquête auprès des plateformes en Août 2008 (9 547 tests prévus pour 2008).

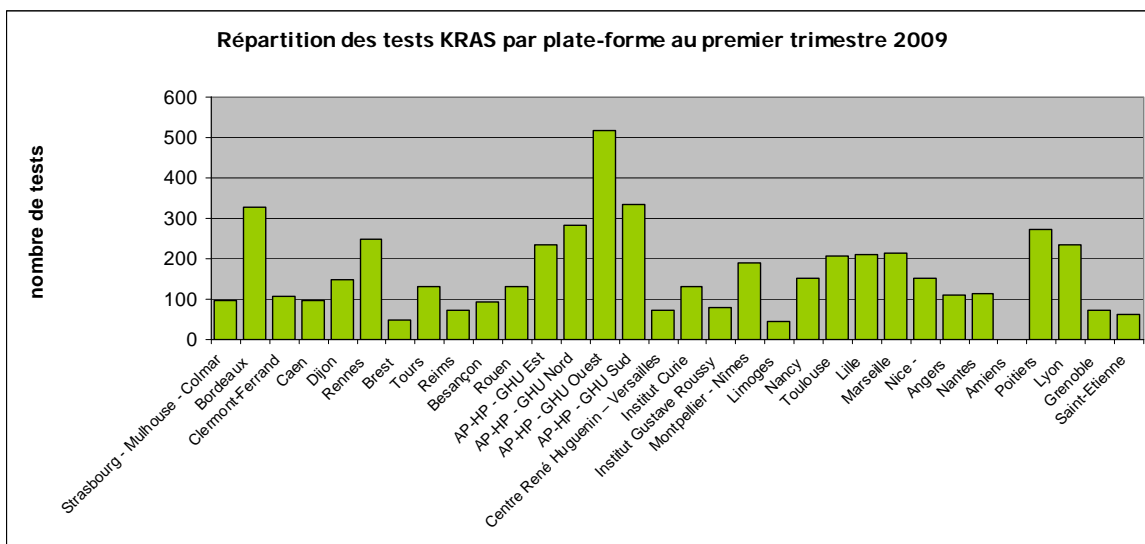
II.1.4.3. Activité au premier trimestre 2009

| | Recherche des mutations KRAS premier trimestre 2009 |
|---|---|
| Nombre d'examens (patients) | 5 188 |
| Nombre de plateformes réalisant l'examen | 31 |
| Médiane du nombre de patients/ plateforme | 131 |
| Nombre minimal de patients/plateforme | 16 |
| Nombre maximal de patients/plateforme | 518 |
| % de patients pris en charge dans les établissements de la plateforme | 37 |
| % de patients extérieurs (CH) | 22 |
| % de patients extérieurs (établissements privés) | 44 |

Si l'activité du premier trimestre 2009 est maintenue pour le reste de l'année 2009, on peut s'attendre à une activité de 20 000 tests KRAS pour 2009. Cela correspond aux estimations du nombre annuel de patients pour qui un test KRAS s'avère nécessaire.

Le délai médian de réalisation du test est d'environ 12 jours. Celui-ci est calculé à partir du moment où l'échantillon est reçu par la plateforme et ne prend pas en compte le temps de désarchivage et d'envoi des lames.

Figure 9



Seule la Picardie n'a pas encore commencé l'analyse KRAS au premier trimestre 2009.

II.1.5. Recherche de mutations d'*EGFR* et de *KRAS* dans le cancer du poumon- prescription de Tarceva® et d'Iressa®

Les cancers du poumon non à petites cellules sont de mauvais pronostic (20 % de survie à 5 ans) et représentent aujourd'hui la première cause de mortalité par cancer chez l'homme.

Les données de la littérature font clairement un lien entre l'existence d'une altération du gène *EGFR* et l'efficacité des traitements ciblés anti-EGFR (Gefitinib Iressa®, Erlotinib Tarceva®). En avril 2009, l'EMA a donné une autorisation de mise sur le marché pour le Gefitinib réservée aux patients atteints d'une forme avancée ou métastatique et dont la tumeur porte une mutation activatrice de l'EGFR. Les mutations sont retrouvées dans les exons 18 à 21, codant pour le domaine kinase du récepteur : les plus fréquentes sont des délétions au sein de l'exon 19 et une mutation ponctuelle au sein de l'exon 21.

Ces mutations sont plus fréquemment retrouvées chez les patients atteints d'un adénocarcinome.

D'autre part, les données récentes de la littérature démontrent que les mutations de *KRAS* sont associées à une résistance primaire au traitement.

Patients pour qui l'analyse de ces biomarqueurs est nécessaire

Avant prescription d'Iressa® ou de Tarceva®, les patients atteints d'un adénocarcinome : environ 10 000, soit 30 % des nouveaux cas de cancer du poumon.

Place de la détection du biomarqueur dans la prise en charge du patient :

- mutation d'*EGFR* : prédiction de la réponse du patient au traitement par Gefitinib ou Erlotinib ;
- mutation de *KRAS* : prédiction de la non réponse du patient au traitement par Gefitinib ou Erlotinib.

Techniques utilisées

La principale technique utilisée par les plateformes pour la recherche de mutations de l'*EGFR* est le séquençage (exons 18 à 21). Des techniques alternatives plus sensibles sont mises en place, afin de permettre de réaliser cette analyse sur des biopsies, pour lesquelles le pourcentage de cellules tumorales est fréquemment inférieur à 50 %.

| | Recherche de mutations <i>EGFR</i> | Recherche de mutations <i>KRAS</i> |
|---|------------------------------------|------------------------------------|
| Nombre d'examens | 1 845 | 1 130 |
| Nombre de patients | 1 269 | 1 111 |
| Nombre de plateformes réalisant l'examen | 19 | 19 |
| Médiane du nombre de patients/plateforme | 56 | 58 |
| Nombre minimal de patients/plateforme | 1 | 1 |
| Nombre maximal de patients/plateforme | 225 | 196 |
| % de patients pris en charge dans les établissements de la plateforme | 95 | 95 |
| % de patients extérieurs | 5 | 5 |

II.2. Marqueurs orientant le processus diagnostique

Ces marqueurs sont utilisés pour orienter le processus diagnostique en première intention, permettant de confirmer ou d'infirmer des hypothèses diagnostiques.

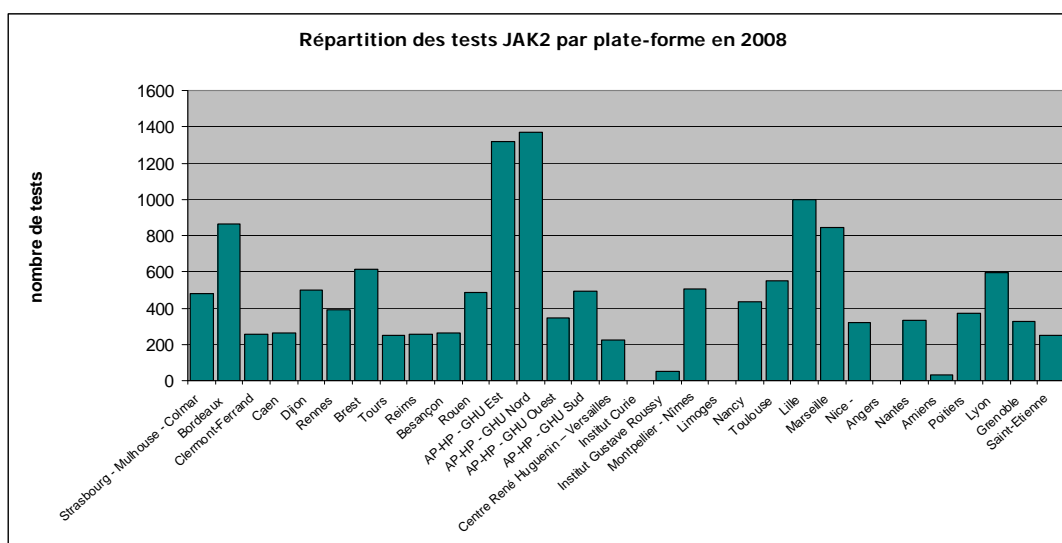
II.2.1. SMP : recherche de la mutation JAK2 V617F

La présence de la mutation JAK2 V617F est spécifique des syndromes myéloprolifératifs : elle est retrouvée dans 65 à 97 % des polyglobulies de Vaquez, 23 à 57 % des thrombocythémies essentielles, 35 à 95 % des myélofibroses, mais n'est jamais retrouvée dans les LMC. La présence de cette mutation constitue une information essentielle pour poser le diagnostic de ces pathologies et la recherche de la mutation de *JAK2* a été intégrée au processus diagnostique de ces pathologies dans les nouveaux critères de l'OMS 2008.

D'autre part, la recherche de la mutation JAK2 V617F est utilisée en première intention en cas de suspicion de syndrome myéloprolifératif afin d'éliminer ou de confirmer d'emblée cette hypothèse.

| | Mutation JAK2 V617F | Autres mutations |
|---|---------------------|------------------|
| Nombre d'examens | 13 972 | 499 |
| Nombre de patients | 13 546 | 486 |
| Nombre de plateformes réalisant l'examen | 29 | 10 |
| Médiane du nombre de patients/plateforme | 372 | 11 |
| Nombre minimal de patients/plateforme | 30 | 5 |
| Nombre maximal de patients/plateforme | 1 318 | 180 |
| % de patients pris en charge dans les établissements de la plateforme | 69 | -- |
| % de patients extérieurs | 31 | -- |

Figure 8



Ce test est effectué dans la quasi-totalité des plateformes.

II.2.2. Cancer colorectal : instabilité des microsatellites, mutation de *B-RAF* et méthylation du promoteur de *MLH1*

Le syndrome HNPCC (« Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer »), aussi nommé syndrome de Lynch se caractérise par l'altération constitutionnelle d'un gène MMR (mismatch repair). 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).

Si les personnes sont adressées en consultation d'oncogénétique sur des critères familiaux et si la recherche d'une mutation constitutionnelle MMR est justifiée, la réalisation du test MSI permet d'éviter une analyse génétique longue et coûteuse pour les patients dont la tumeur présente un phénotype des microsatellites stable.

Certains cancers colorectaux sporadiques présentent également une instabilité microsatellite : celle-ci n'est pas due à une mutation d'un gène MMR, contrairement à ce qui est observé dans les formes constitutionnelles, mais à une méthylation du gène *MLH1*. Cette forme moléculaire de cancer colorectal est fréquemment associée à une mutation du gène *BRAF*. La recherche de mutations du gène *BRAF* et le statut de méthylation du gène *MLH1* constituent donc des paramètres complémentaires pour la caractérisation moléculaire des cancers colorectaux.

Patients pour qui le test MSI est nécessaire :

- 1- personnes atteintes de cancer colorectal avant 60 ans => 8 000 ;
- 2- personnes adressées en consultation d'oncogénétique sur critères familiaux à qui on a prescrit un test génétique => environ 1 000 tests ont été prescrits pour les cas index en 2008.

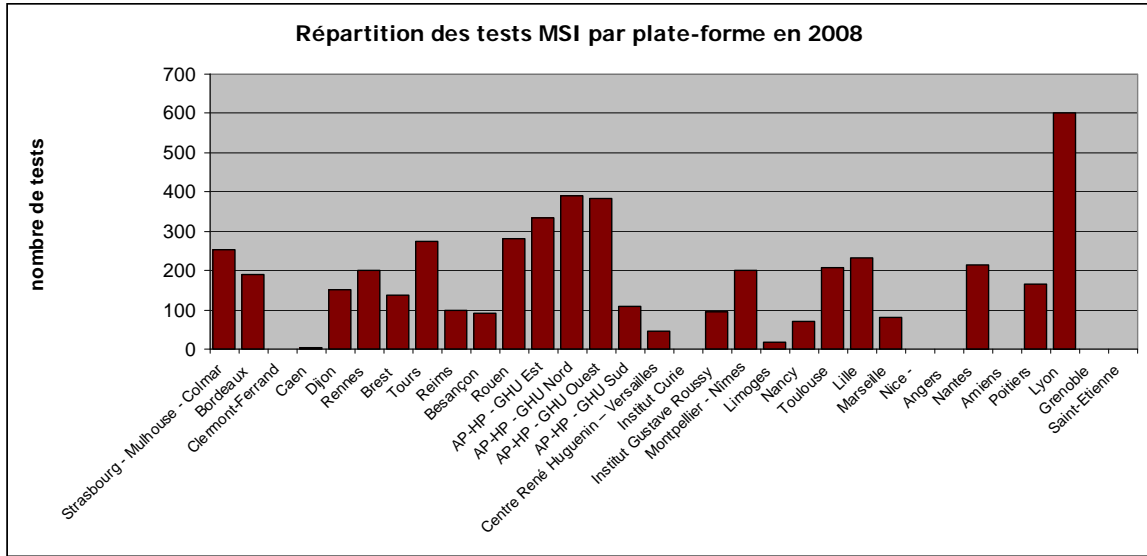
Place de la détection du biomarqueur dans la prise en charge du patient :

- 1- pour indication de consultation d'oncogénétique et prescription d'un test constitutionnel MMR ;
- 2- afin de ne pas entreprendre le séquençage inutile des gènes MMR, si le patient a une tumeur présentant un phénotype des microsatellites stable.

| | Test MSI | Mutation <i>BRAF</i> | Méthylation <i>MLH1</i> |
|---|----------|----------------------|-------------------------|
| Nombre d'examens | 4 828 | 446 | 102 |
| Nombre de patients | 4 531 | 444 | 90 |
| Nombre de plateformes réalisant l'examen | 25 | 15 | 4 |
| Médiane du nombre de patients/plateforme | 190 | 20 | 21 |
| Nombre minimal de patients/plateforme | 5 | 8 | 13 |
| Nombre maximal de patients/plateforme | 571 | 78 | 35 |
| % de patients pris en charge dans les établissements de la plateforme | 63 | -- | -- |
| % de patients extérieurs | 37 | -- | -- |

Le nombre de patients pour qui un test MSI a été effectué est très inférieur aux 8 000 patients atteints de cancer colorectal avant 60 ans.

Figure 9



II.3. Marqueurs participant au diagnostic, en complémentarité de paramètres cliniques, morphologiques, biologiques

La mise en évidence de certains marqueurs génétiques permet de préciser ou de confirmer le diagnostic établi selon des critères cliniques, morphologiques ou biologiques.

II.3.1. Recherche d'anomalies génétiques spécifiques dans les sarcomes

Les sarcomes sont des tumeurs rares et variées, avec une cinquantaine de types et de sous types histologiques dans la dernière version de classification de l'OMS de 2002, ce qui rend leur diagnostic difficile. Celui-ci est posé sur des critères morphologiques et des études complémentaires en immunohistochimie.

Les anomalies génétiques spécifiques des sarcomes sont maintenant bien définies : ce sont principalement des translocations spécifiques et l'amplification de *MDM2/CDK4* dans le cas des liposarcomes. On trouve parmi les sarcomes présentant une translocation spécifique les synoviosarcomes, le rhabdomyosarcome alvéolaire, le sarcome à cellules claires, le liposarcome myxoïde et à cellules rondes, le chondrosarcome myxoïde extrasquelettique, la tumeur desmoplastique à cellules rondes, le sarcome alvéolaire des parties molles, le dermatofibrosarcome de Darier-Ferrand..

Place de la détection de ces biomarqueurs dans la prise en charge des patients

Classification de certains sarcomes porteurs d'une translocation spécifique, en complément du diagnostic histologique et des études en immunohistochimie.

| | Translocations diverses | Amplification <i>MDM2/CDK4</i> |
|---|-------------------------|--------------------------------|
| Nombre d'examens | 2 494 | 435 |
| Nombre de patients | 1 360 | 390 |
| Nombre de plateformes réalisant l'examen | 11 | 10 |
| Médiane du nombre de patients/plateforme | 47 | 14 |
| Nombre minimal de patients/plateforme | 5 | 2 |
| Nombre maximal de patients/plateforme | 464 | 175 |
| % de patients pris en charge dans les établissements de la plateforme | 55 | 57 |
| % de patients extérieurs | 43 | 43 |

Un nombre restreint de plateformes effectuent des analyses moléculaires participant au processus diagnostique des sarcomes. Les plateformes de Bordeaux, de Nice et de l'Institut Curie ont une activité importante de recours à l'échelle nationale : elles effectuent à elles seules 87 % de ces analyses.

II.3.2. Détection d'anomalies chromosomiques spécifiques pour le diagnostic des lymphomes

Les lymphomes malins non hodgkiniens (LNH) représentent un groupe de maladies hétérogènes résultant de la prolifération maligne de cellules lymphoïdes matures, B ou T, à différents stades de différenciation et définis par des critères anatomopathologiques selon la classification OMS. Cette prolifération peut se faire aux dépens d'un organe ganglionnaire (ganglion, rate) ou extra-ganglionnaire (peau, estomac, poumon, etc.).

Le diagnostic de lymphome malin repose sur l'examen histologique et phénotypique de la biopsie tissulaire réalisée à partir de la lésion responsable des symptômes de la maladie. Lorsque l'analyse morphologique et immunologique ne permet pas de conclure, la cytogénétique et la biologie moléculaire apportent une aide diagnostique.

Certaines anomalies génétiques récurrentes sont corrélées au sous-type de lymphome :

- la translocation t(14;18)(q32;q21) est détectable dans plus de 90 % des lymphomes folliculaires et dans 20 % des lymphomes B diffus à grandes cellules. Le réarrangement *BCL2-JH*, résultant de cette translocation entraîne la surexpression de BCL2 ;
- la translocation t(11;14)(q13;q32), observée dans la plupart des lymphomes du manteau, entraîne le réarrangement des gènes *BCL1-JH*, induisant une surexpression du gène de la cycline D1 ;
- la translocation t(8;14)(q24;q32) et ses variantes : le réarrangement du locus c-MYC (bande 8q24) est constant dans le lymphome de Burkitt et fait partie de la définition de cette entité ;
- la translocation t(2;5)(p23;q35) entraînant un gène de fusion *NPM-ALK* est la plus fréquente dans les lymphomes anaplasiques à grandes cellules de phénotype T ou nul ;
- la translocation t(11;18)(q21;q21) entraînant la jonction *API2-MALT1* est observée dans les lymphomes du tissu lymphoïde associé aux muqueuses (MALT).

Place de la détection du biomarqueur dans la prise en charge du patient

Définition du sous type histologique de lymphome.

Techniques utilisées

La recherche d'anomalies chromosomiques spécifiques peut être réalisée par un caryotype standard, par FISH ou par RT-PCR. Elle peut aussi se faire de manière indirecte en mesurant la surexpression de Bcl2 ou de la cycline D1.

| | Anomalies de nombre et de structure (hors caryotype standard) |
|--|---|
| Nombre d'examens | 5 850 |
| Nombre de patients* | 3 826 |
| Nombre de plateformes réalisant l'examen | 32 |
| Médiane du nombre de patients/plateforme | 69 |
| Nombre minimal de patients/plateforme | 6 |
| Nombre maximal de patients/plateforme | 719 |

* l'item n'a pas été renseigné par toutes les plateformes, estimation à partir des données fournies.

II.3.3. Recherche de clonalité B/T pour poser le diagnostic de lymphome

Le diagnostic de lymphome malin repose sur l'examen histologique et phénotypique de la biopsie tissulaire réalisée à partir de la lésion responsable des symptômes de la maladie. L'évaluation de la clonalité B/T permet de distinguer une lymphoprolifération réactionnelle polyclonale d'une lymphoprolifération maligne monoclonale pour les patients atteints d'une pathologie lymphoïde chez lesquels l'analyse morphologique et phénotypique est difficile à interpréter et n'apporte pas la preuve définitive du lymphome.

L'évaluation de la clonalité est établie par une étude du réarrangement des gènes du récepteur à l'antigène des cellules T (TCR) pour les lymphoproliférations T ou des gènes des immunoglobulines pour les lymphoproliférations B. Pour un patient donné, la clonalité B et/ou T peut être recherchée.

| | Clonalité B/T | Clonalité B | Clonalité T |
|--|---------------|-------------|-------------|
| Nombre d'examens | 18 702 | 9 351 | 9 351 |
| Nombre de patients* | 11 969 | 6 359 | 5 517 |
| Nombre de plateformes réalisant l'examen | 22 | 22 | 22 |
| Médiane du nombre d'examens/plateforme | 543 | -- | -- |
| Nombre minimal d'examens/plateforme | 27 | -- | -- |
| Nombre maximal d'examens/plateforme | 3 010 | -- | -- |

* l'item n'a pas été renseigné par toutes les plateformes, estimation à partir des données fournies.

II.3.4. Codélétion 1p/19q pour le diagnostic des gliomes

Les tumeurs cérébrales primitives sont représentées majoritairement par les gliomes. La classification actuellement la plus utilisée est celle de l'OMS, selon laquelle les gliomes sont classés selon leur cellule originelle probable. On distingue ainsi des astrocytomes, des oligodendrogliomes et des épendymomes. Parmi eux, les glioblastomes correspondent au grade IV de la classification établie par l'OMS et sont à très forte malignité. La classification purement morphologique et la gradation des gliomes est difficile à établir. L'hétérogénéité de ces tumeurs pose toujours un problème dans la prise en charge et le pronostic des patients.

La codélétion 1p/19q constitue un argument fort en faveur d'un diagnostic histologique d'oligodendrogliome, ainsi qu'un facteur pronostique favorable.

Place de la détection du biomarqueur dans la prise en charge du patient :

- participe au diagnostic d'oligodendrogliome pour les tumeurs difficiles à classer ;
- les oligodendrogliomes avec co-délétion 1p19q ont un meilleur pronostic global.

| | LOH 1p et 19q |
|---|---------------|
| Nombre d'examens | 1 622 |
| Nombre de patients | 1 144 |
| Nombre de plateformes réalisant l'examen | 18 |
| Médiane du nombre de patients/plateforme | 42 |
| Nombre minimal de patients/plateforme | 6 |
| Nombre maximal de patients/plateforme | 217 |
| % de patients pris en charge dans les établissements de la plateforme | 93,3 |
| % de patients extérieurs | 6,7 |

II.3.5. Détection d'anomalies chromosomiques spécifiques pour le diagnostic des hémopathies

Les anomalies chromosomiques, de nombre et de structure, peuvent être détectées par un caryotype standard, par des techniques d'hybridation moléculaire (FISH) ou de biologie moléculaire (RT-PCR). Le caryotype est la seule analyse de routine permettant l'étude du génome tumoral dans son entier. La FISH et la RT-PCR sont toujours ciblées sur une anomalie précise et nécessitent une orientation diagnostique préalable. Elles permettent par contre de détecter des anomalies cryptiques non détectables de par leur taille par un caryotype conventionnel.

Les données chiffrées ci-dessous ne prennent pas en compte les analyses par caryotype standard mais uniquement les analyses réalisées par des techniques moléculaires, FISH ou RT-PCR.

II.3.5.1. Leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) et Leucémies aiguës myélocyaires (LAM)

Les leucémies aiguës lymphoïdes (LAL) ou lymphoblastiques sont caractérisées par une prolifération incontrôlée de lymphocytes immatures.

La classification des LAL proposée par l'OMS tient compte du caryotype et en distinguant les entités cytogénétiques suivantes : t(9;22)(q34;q11) avec fusion *BCR-ABL*, t(v;11q23) avec *MLL* remanié, t(1;19)(q23;q13) avec fusion *E2A-PBX* et t(12;21)(p13;q22) avec fusion *TEL-AML1*.

Les anomalies chromosomiques apportent également des éléments pronostiques : les translocations t(9;22) et t(4;11) ainsi qu'une hypodiploïdie inférieure à 45 chromosomes sont considérées de mauvais pronostic, alors que la translocation t(12;21) et une hyperdiploïdie à plus de 50 chromosomes sont associées à un pronostic favorable.

Les leucémies aiguës myéloblastiques (LAM) sont des proliférations clonales aiguës ou subaiguës, développées à partir des précurseurs hématopoiétiques (blastes) des lignées myéloblastique, érythroblastique ou mégacaryocytaire, et ce, à tous les stades de maturation de ces précurseurs.

La classification OMS a inclus la présence de certaines anomalies dans les critères d'identification de différentes entités des LAM : LAM avec t(8;21)(q22;q22) /*AML1-ETO*, leucémies aiguës promyélocyaires (M3) avec t(15;17)(q22;q12) /*PML-RARA* ou translocations variantes, LAM avec composante monocytaire et éosinophiles anormaux avec inv(16)(p13q22) ou t(16;16)(p13;q22) /*CBFB-MYH11* et les LAM à composante monocytaire avec anomalies 11q23 (*MLL*).

Les anomalies chromosomiques sont le facteur prédictif le plus fort de la réponse thérapeutique et du risque de rechute et sont classées en trois catégories : les t(15;17), t(8;21) et inv(16) sont rattachées au groupe de bon risque, les caryotypes complexes, les anomalies du 5 (-5/5q-), du 7, du 3q, les t(6;9)(p23;q34) et t(9;22)(q34;q11) sont retrouvées dans le groupe de mauvais risque alors que la trisomie 8 et les anomalies 11q23 sont de risque intermédiaire.

D'autre part, pour les patients atteints de leucémies aiguës lymphoblastiques, de leucémies aiguës myéloïdes et de leucémies myéloïdes chroniques, la recherche d'un panel de translocations spécifiques par FISH ou RT-PCR au moment du diagnostic permet une approche quantitative spécifique dans le suivi de la maladie résiduelle en cours de traitement.

Place de la détection du biomarqueur dans la prise en charge des patients :

- 1- examens à visée diagnostique pour préciser la classification de la maladie et/ou à visée pronostique pour orienter la prise en charge du patient, pour mettre en évidence des anomalies cryptiques qui n'ont pu être détectées par caryotype conventionnel ;
- 2- recherche de transcrits de fusion spécifiques permettant d'effectuer le suivi de la maladie résiduelle par la suite.

| | LAL/LAM - diagnostic (hors caryotype standard) | |
|--|---|--|
| | Détection de divers transcrits (RT-PCR) | Anomalies de nombre et de structure (FISH) |
| Nombre d'examens | 3 938 | 3 256 |
| Nombre de patients* | 2 757 | 1 758 |
| Nombre de plateformes réalisant l'examen | 27 | 24 |

* l'item n'a pas été renseigné par toutes les plateformes, estimation à partir des données fournies.

II.3.5.2. Syndromes myéloprolifératifs (SMP) hors LMC

Les syndromes myéloprolifératifs se caractérisent par la production non contrôlée, par la moelle osseuse, de cellules matures myéloïdes. On regroupe classiquement sous le terme de SMP autres que la LMC, les hémopathies malignes chroniques suivantes : thrombocythémie essentielle, polyglobulie de Vaquez, métaplasie myéloïde avec myélofibrose (ou splénomégalie myéloïde). Il existe également des entités rares comme les syndromes impliquant les loci des gènes *PDGFA* et *b* et la région 8p11, les syndromes myéloprolifératifs difficiles à classer et les syndromes myéloprolifératifs-myélodysplasiques.

Place de la détection du biomarqueur dans la prise en charge du patient

Participe au processus diagnostique des SMP hors LMC, en mettant en évidence des anomalies cryptiques qui n'ont pu être détectées par caryotype conventionnel.

| | Anomalies de nombre et de structure (hors caryotype standard) |
|--|---|
| Nombre d'examens | 1 035 |
| Nombre de patients* | 935 |
| Nombre de plateformes réalisant l'examen | 24 |
| Médiane du nombre de patients/plateforme | 15 |
| Nombre minimal de patients/plateforme | 2 |
| Nombre maximal de patients/plateforme | 321 |

* l'item n'a pas été renseigné par toutes les plateformes, estimation à partir des données fournies.

II.3.5.3. Les syndromes myélodysplasiques (SMD)

Les syndromes myélodysplasiques (SMD) sont des affections clonales des cellules souches hématopoïétiques, qui présentent un trouble de différenciation aboutissant à un avortement intramédullaire des précurseurs myéloïdes et à des cytopénies sanguines.

L'étude cytogénétique réalisée sur moelle osseuse révèle des anomalies cytogénétiques : monosomie 5, monosomie 7, trisomie 8, trisomie 21, délétions partielles du 5q, du 7p, du 20q. Le diagnostic de SMD repose sur des caractéristiques cytologiques et est aidé par des paramètres biologiques, en particulier par la recherche de ces anomalies cytogénétiques

Place de la détection du biomarqueur dans la prise en charge du patient

Participe au processus diagnostique, en mettant en évidence des anomalies cryptiques qui n'ont pu être détectées par caryotype conventionnel.

| | Anomalies de nombre et de structure (hors caryotype standard) |
|--|--|
| Nombre d'examens | 1 311 |
| Nombre de patients* | 1 023 |
| Nombre de plateformes réalisant l'examen | 24 |
| Médiane du nombre d'examens/plateforme | 39 |
| Nombre minimal d'examens/plateforme | 2 |
| Nombre maximal d'examens/plateforme | 250 |

* l'item n'a pas été renseigné par toutes les plateformes, estimation à partir des données fournies.

II.4. Marqueurs pronostiques participant à l'orientation du traitement du patient

II.4.1. Anomalies chromosomiques dans les hémopathies

II.4.1.1. Leucémie lymphoïde chronique (LLC)

La LLC correspond à une accumulation anormale de la lignée lymphoïde avec un taux anormalement élevé de lymphocytes dans le sang. Les lymphocytes atteints sont dans la grande majorité des lymphocytes de type B, peu différents des cellules normales.

La mise en oeuvre d'un traitement dépend du stade de la maladie : les critères pronostiques orientent vers une simple surveillance ou vers la prescription d'une chimiothérapie. Les anomalies cytogénétiques s'imposent comme des critères pronostiques majeurs. Ainsi la délétion 13q est considérée de bon pronostic alors que les délétions 11q (gène *ATM*) ou 17p (gène *P53*) sont corrélées à un mauvais pronostic et à une résistance au traitement.

Patients pour qui l'analyse de ces biomarqueurs est nécessaire

Les patients pour qui un diagnostic de LLC vient d'être posé pour mettre en évidence des anomalies cryptiques qui n'ont pu être détectées par caryotype conventionnel.

| | Anomalies de nombre et de structure (hors caryotype standard) |
|--|--|
| Nombre d'examens* | 5 450 |
| Nombre de patients* | 1 799 |
| Nombre de plateformes réalisant l'examen | 25 |
| Médiane du nombre d'examens/plateforme | 177 |
| Nombre minimal d'examens/plateforme | 2 |
| Nombre maximal d'examens/plateforme | 462 |

* l'item n'a pas été renseigné par toutes les plateformes, estimation à partir des données fournies.

II.4.1.2. Myélome multiple et syndromes lymphoprolifératifs (SLP)

Le myélome multiple (MM) est une hémopathie maligne caractérisée par une prolifération plasmocytaire monoclonale envahissant la moelle hématopoïétique.

Le pronostic du myélome multiple est mauvais. Il existe cependant des disparités importantes avec des formes peu actives et d'autres formes très agressives avec décès rapide.

Les marqueurs de mauvais pronostic sont recherchés pour adapter l'attitude thérapeutique, en particulier la détermination de paramètres génétiques de mauvais pronostic tels que la t(4;14), la del(17p) ou la del(13). Ces analyses doivent se faire sur cellules triées et non sur moelle totale.

Patients pour qui l'analyse de ces biomarqueurs est nécessaire

Les patients pour qui un diagnostic de myélome multiple a été posé pour mettre en évidence des anomalies cryptiques qui n'ont pu être détectées par caryotype conventionnel.

| | Anomalies de nombre et de structure (hors caryotype standard) |
|--|--|
| Nombre d'examens | 5 558 |
| Nombre de patients* | 2 557 |
| Nombre de plateformes réalisant l'examen | 22 |
| Médiane du nombre d'examens/plateforme | 41 |
| Nombre minimal d'examens/plateforme | 1 |
| Nombre maximal d'examens/plateforme | 3 605 |

* l'item n'a pas été renseigné par toutes les plateformes, estimation à partir des données fournies.

Bien que cet examen soit réalisé par 22 plateformes, la plateforme de génétique moléculaire de Nantes effectue à elle seule 65 % de l'activité nationale (celle-ci réalise 90 % de son activité pour ce test pour des prescriptions extérieures). Cette situation s'explique par le fait que cette analyse doit se réaliser sur cellules triées.

II.4.2. Recherche des mutations de *FLT3* et *NPM* dans les LAM

Alors que les anomalies cytogénétiques représentent des facteurs pronostiques essentiels pour orienter la prise en charge des patients atteints de LAM, environ 40 % des patients ne présentent pas d'anomalies cytogénétiques au moment du diagnostic.

Des mutations ayant une forte valeur pronostique ont été identifiées dans les LAM, comme la duplication d'une partie du gène *FLT3* ou l'ajout de 4 nucléotides au niveau de l'exon 12 de *NPM*. Les mutations de *NPM* sont associées à un meilleur pronostic tandis que la duplication de *FLT3* est associée à un plus mauvais pronostic. La combinaison de la forme sauvage du gène *FLT3* associée à la forme mutée de *NPM* correspond au meilleur pronostic, alors que la forme mutée de *FLT3* associée à la forme sauvage de *NPM* correspond au pronostic le plus sombre.

D'autres mutations sont mises en évidence comme la mutation de *WT1* ou celle de *CEPBA*.

Patients pour qui l'analyse de ces biomarqueurs est nécessaire

Les patients atteints de LAM ne présentant pas d'anomalies cytogénétiques au moment du diagnostic.

| | Duplications de <i>FLT3</i> | Mutations de <i>NPM</i> |
|--|-----------------------------|-------------------------|
| Nombre d'examens | 1 769 | 1 576 |
| Nombre de patients | 1 681 | 1 497 |
| Nombre de plateformes réalisant l'examen | 24 | 20 |
| Médiane du nombre d'examens/plateforme | 57 | 63 |
| Nombre minimal d'examens/plateforme | 11 | 13 |
| Nombre maximal d'examens/plateforme | 432 | 393 |

II.4.3. Neuroblastome : amplification de *MYCN* et anomalies chromosomiques spécifiques

Le neuroblastome est une tumeur maligne des cellules de la crête neurale donnant naissance au système nerveux sympathique qui s'observe chez l'enfant. Il représente environ 10 % des tumeurs solides de l'enfant de moins de 15 ans (soit environ 100-150 cas nouveaux cas par an). Dans 90 % des cas, le neuroblastome est diagnostiqué avant l'âge de 5 ans.

Le pronostic varie est fonction de l'âge de l'enfant, de l'extension au bilan initial et des marqueurs biologiques, dont le statut de *MYCN* et des anomalies chromosomiques spécifiques. En particulier, l'amplification de *MYCN* est un facteur de mauvais pronostic. Ainsi, les patients pour qui une amplification de *MYCN* est avérée font l'objet d'une intensification thérapeutique.

| | Amplification <i>MYCN</i> |
|--|---------------------------|
| Nombre d'examens | 259 |
| Nombre de patients | 257 |
| Nombre de plateformes réalisant l'examen | 6 |
| Médiane du nombre d'examens/plateforme | 64 |
| Nombre minimal d'examens/plateforme | 5 |
| Nombre maximal d'examens/plateforme | 92 |

II.5. Suivi de la maladie

II.5.1. Quantification de transcrits spécifiques dans les hémopathies

La mise en évidence d'un transcrit de fusion spécifique au moment du diagnostic de LAL, de LAM ou de LMC permet de suivre la maladie résiduelle par la suite. Le taux de transcrit est mesuré par FISH ou par RQ-PCR. Une augmentation de ce taux met en évidence précocement une rechute et une résistance au traitement, permettant ainsi d'adapter celui-ci le plus rapidement possible.

Patients pour qui l'analyse de ces biomarqueurs est nécessaire

Ensemble des patients sous traitement pour qui un transcrit de fusion spécifique a été mis en évidence au moment du diagnostic.

| | LAL/LAM- suivi maladie résiduelle | |
|--|---|--|
| | Quantification de divers transcrits de fusion (RT-QPCR) | Anomalies de nombre et de structure (FISH) |
| Nombre d'examens* | 4 966 | 1 195 |
| Nombre de patients* | 1 937 | 920 |
| Nombre de plateformes réalisant l'examen | 26 | 20 |
| Médiane du nombre d'examens/plateforme | 98 | 42 |
| Nombre minimal d'examens/plateforme | 6 | 1 |
| Nombre maximal d'examens/plateforme | 1 533 | 399 |

* l'item n'a pas été renseigné par toutes les plateformes, estimation à partir des données fournies.

2,5 examens sont effectués en moyenne par patient pour les analyses par RT-QPCR alors que 1,3 examens sont effectués en moyenne par patient pour les analyses par FISH.

II.5.2. Quantification du réarrangement des gènes du TCR ou des Ig dans les LAL

Les transcrits de fusion n'étant pas toujours retrouvés au diagnostic, le suivi de la maladie résiduelle dans les LAL se fait également par analyse du réarrangement des gènes du TCR ou des Ig, la région de jonction de ces réarrangements étant unique pour chaque clone tumoral et donc pour chaque patient. Cette méthodologie nécessite la caractérisation préalable du réarrangement en question.

Patients pour qui l'analyse de ces biomarqueurs est nécessaire

Patients atteints de LAL pour qui un transcrit de fusion spécifique n'a pas été mis en évidence, afin d'effectuer le suivi résiduel de la maladie.

| | LAL - diagnostic | LAL - suivi de la maladie résiduelle |
|--|---------------------|--------------------------------------|
| | Clonalité B et/ou T | Quantification IgH - TCR |
| Nombre d'examens* | 419 | 974 |
| Nombre de patients* | 402 | 400 |
| Nombre de plateformes réalisant l'examen | 10 | 7 |
| Médiane du nombre d'examens/plateforme | 29 | 147,5 |
| Nombre minimal d'examens/plateforme | 4 | 85 |
| Nombre maximal d'examens/plateforme | 199 | 416 |

* l'item n'a pas été renseigné par toutes les plateformes, estimation à partir des données fournies.

II.5.3. Chimérisme post-greffe

Les analyses du chimérisme après greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques permettent de suivre la reconstitution du système immunologique chez les patients dans les semaines et les mois après la greffe, et représentent un paramètre indispensable pour les cliniciens en vue du suivi des patients.

| | Leucémies |
|--|------------------------|
| | Chimérisme post-greffe |
| Nombre d'examens | 10 581 |
| Nombre de patients* | 1 905 |
| Nombre de plateformes réalisant l'examen | 16 |
| Médiane du nombre d'examens/plateforme | 559 |
| Nombre minimal d'examens/plateforme | 8 |
| Nombre maximal d'examens/plateforme | 2 337 |

* l'item n'a pas été renseigné par toutes les plateformes, estimation à partir des données fournies.

II.6. Autres tests prédictifs

II.6.1. Méthylation de *MGMT* dans le glioblastome

À ce jour, le traitement des patients atteints de glioblastome est la radiothérapie avec un traitement concomitant, puis adjuvant de témozolomide.

La recherche de la méthylation du gène *MGMT* est un facteur de chimiosensibilité des glioblastomes au témozolomide (agent alkylant) (meilleure chimiosensibilité des tumeurs avec méthylation du promoteur du gène *MGMT*). Cependant, il n'existe pas de traitement alternatif pour les patients dont la tumeur n'est pas méthylée et des recherches sont en cours pour étudier si les patients dont la tumeur n'est pas méthylée bénéficieraient d'une dose accrue de témozolomide. Dans ces conditions, des recherches sont encore nécessaires pour que la recherche de méthylation de *MGMT* ait un impact clinique pour les patients.

| | Méthylation de <i>MGMT</i> |
|---|----------------------------|
| Nombre d'examens | 310 |
| Nombre de patients | 303 |
| Nombre de plateformes réalisant l'examen | 7 |
| Médiane du nombre de patients/plateforme | 37 |
| Nombre minimal de patients/plateforme | 6 |
| Nombre maximal de patients/plateforme | 118 |
| % de patients pris en charge dans les établissements de la plateforme | 99,6 |
| % de patients extérieurs | 0,4 |

II.6.2. Pharmacogénétique constitutionnelle

La réponse aux médicaments est variable d'un individu à l'autre. Des facteurs génétiques affectant la pharmacocinétique et la pharmacodynamique des médicaments expliquent en partie cette variabilité interindividuelle. La pharmacogénétique étudie les mécanismes d'origine génétique intervenant dans la réponse aux médicaments et permet l'optimisation des traitements médicamenteux, tant en termes d'efficacité que de sécurité d'emploi. De nombreux polymorphismes génétiques affectant les gènes codant pour des enzymes, des transporteurs et des récepteurs ont été décrits, ainsi que leurs conséquences sur l'effet d'un grand nombre de médicaments.

On peut citer à titre d'exemple :

- polymorphismes du gène *UGT1A1* et toxicité accrue à l'Irinotecan : les patients homozygotes pour l'allèle *UGT1A1*28* présentent un risque accru de toxicité à l'Irinotecan : une dose réduite peut leur être prescrite d'emblée ;
- polymorphismes du gène *TPMT* et toxicité accrue aux médicaments thiopuriniques. 3 allèles, *TPMT*2*, *TPMT*3A* et *TPMT*3C*, sont impliqués chez la très grande majorité des patients avec des activités réduites de *TPMT*. Les patients homozygotes pour ces allèles sont déficients en *TPMT* et présentent donc un risque accru de toxicité ;
- polymorphismes du gène *DPYD* et toxicité accrue au 5-FU : il existe un lien démontré entre polymorphismes de *DPYD* et toxicité accrue au 5-FU. Néanmoins, tous les polymorphismes impliqués dans ce mécanisme n'ont pas été mis en évidence à ce jour.

Place de la détection de ces biomarqueurs dans la prise en charge du patient

Prédiction de l'efficacité ou de la toxicité : ajustement de la dose ou prescription d'un traitement alternatif.

| | Pharmacogénétique constitutionnelle |
|--|--|
| | Mutations de <i>DPYD</i> , <i>UGT1A1</i> , <i>TPMT</i> ... |
| Nombre d'examens | 11 270 |
| Nombre de patients | 3 233 |
| Nombre de plateformes réalisant l'examen | 6 |
| Médiane du nombre de patients/plateforme | 49 |
| Nombre minimal de patients/plateforme | 11 |
| Nombre maximal de patients/plateforme | 3 027 |

L'essentiel de cette activité est effectuée par la plateforme d'Angers qui effectue une activité de recours, en particulier pour l'analyse des polymorphismes des gènes *DPYD* et *UGT1A1*.

II.7. Nouveaux tests en cours de validation

La détection de ces biomarqueurs est en cours de validation, ils donnent une indication des tests qui pourraient entrer en routine clinique dans les prochaines années.

| Biomarqueur | Pathologie | Nombre de plateformes | Intérêt clinique potentiel |
|---|-------------------------------|-----------------------|--|
| Amplification <i>EGFR</i> | Glioblastome | 1 | -- |
| Amplification <i>IGF2</i> | Corticosurrénaome | 1 | -- |
| Amplification des récepteurs sst1, sst2, sst3, sst5 et D2 | Tumeur endocrine | 1 | -- |
| Anomalies de nombre et de structure | Mélanome | 1 | -- |
| Del(17p), del(11q), del(13q), +12 par MLPA | LLC | 1 | -- |
| Détection HPV | ORL | 1 | -- |
| FISH métaphasique et interphasique | Carcinomes à cellules rénales | 1 | -- |
| Génotypage des HPV | Col utérin | 1 | Détecter une isoforme cancérogène si le test HPV reste positif sur un an |
| LOH 15 marqueurs | Vessie | 1 | -- |
| LOH 17p13 | Corticosurrénaome | 1 | -- |
| Méthylation de <i>P16</i> , <i>MGMT</i> , <i>DAPK</i> , <i>CDH1</i> , <i>CDH13</i> , <i>RASSF1A</i> , <i>CCNA1</i> , <i>DCC</i> | VADS | 1 | -- |
| Monosomie Chr 10 | Glioblastome | 1 | -- |
| Mutation <i>BRAF</i> | Thyroïde | 6 | Diagnostic préopératoire de cancers papillaires et pronostic |
| Mutation <i>BRAF</i> | Mélanome | 2 | Aide au diagnostic des tumeurs mélaniques des transplantés |
| Mutation <i>BRAF</i> | Sein | 1 | -- |
| Mutation <i>BRAF</i> | Colorectal | 1 | Après exclusion d'une mutation <i>KRAS</i> en vue d'une prescription de thérapie ciblée |
| Mutation <i>CYP 2D6</i> | Sein | 1 | -- |
| Mutation <i>FGFR3</i> | Vessie | 3 | Évaluation pronostique |
| Mutation <i>KRAS</i> | Cholangiocarcinome | 1 | -- |
| Mutation <i>MPL515</i> | SMP non LMC | 1 | Myélofibroses et TE JAK2 négatives, pour affirmer le diagnostic de SMP. |
| Mutation <i>p53</i> | Sein | 4 | Argument en faveur du phénotype basal d'une tumeur triple négative, pour introduire plus rapidement les sels de platine et/ou les anti-angiogéniques |
| Mutation <i>p53</i> | Colorectal | 1 | -- |
| Mutation <i>PI3KCA</i> | Sein | 6 | Facteur pronostique Marqueurs prédictifs de réponse anti-HER2 et anti-EGFR |
| Mutation <i>PI3KCA</i> | Colorectal | 2 | -- |
| Mutation <i>PIK3CA</i> | Poumon | 1 | -- |
| Mutation <i>RET</i> | Thyroïde | 1 | -- |
| Mutation <i>VHL</i> | Rein | 1 | -- |

| Biomarqueur | Pathologie | Nombre de plateformes | Intérêt clinique potentiel |
|---|---------------------------------|-----------------------|---|
| Mutations Beta Catenine | Tumeurs desmoïdes | 1 | Aide au diagnostic et caractérisation moléculaire |
| Mutations Beta Catenine | Tumeurs hépatocytaires | 1 | Aide au diagnostic |
| Mutations Beta Catenine | Fibromatose et médulloblastomes | 1 | -- |
| Mutations cKIT/pDGFRa | Mélanomes acrolentigineux | 1 | -- |
| Mutations constitutionnelles <i>ALK</i> | Neuroblastome | 1 | Syndrome de prédisposition |
| Mutations <i>EGFR</i> | Pancréas | 1 | -- |
| Mutations <i>KIT/PDGFRa</i> | Mélanome | 1 | Option thérapeutique compassionnelle |
| Mutations <i>KRAS</i> | Pancréas | 2 | -- |
| Mutations <i>KRAS</i> | ORL | 1 | Marqueurs prédictifs de réponse anti-EGFR |
| Profil génomique par CGH array | Rein inclassés | 1 | -- |
| Profil génomique par CGH array | Mélanomes uvéaux | 1 | Identification des tumeurs à haut risque métastatique |
| Quantification <i>JAK2</i> | SMP non LMC | 2 | Suivi maladie résiduelle et intérêt pronostic |
| Réarrangement <i>RET/PTC</i> | Thyroïde | 2 | -- |
| Suivi maladie résiduelle | Lymphomes | 1 | -- |
| Surexpression transcrit <i>EGFR</i> | Sein | 1 | Prédictif de la réponse aux -EGFR |
| Surexpression transcrit Eralpha | sSein | 1 | Prédictif de réponse à l'hormonothérapie |
| Surexpression transcrit ERBB2 | Sein | 1 | Prédictif de la réponse à l'Herceptin® |
| Test fonctionnel en levure de p53 | Ccolorectal | 1 | -- |
| Test fonctionnel en levure de p53 | Sein | 1 | -- |
| Test fonctionnel en levure de p53 | Vessie | 1 | -- |
| Test MSI | Carcinome hépatocellulaire | 1 | -- |
| Test MSI | Vessie | 1 | -- |
| Translocation TFE | Rein juvénile TFE | 1 | Aide au diagnostic |
| Trisomie Chr 19 | Épendymome | 1 | -- |

III. PERSONNEL RECRUTE SUR LES DOTATIONS ALLOUÉES 2007 ET 2008

La dotation 2008 ayant été versée aux établissements de santé à la fin de l'année 2008, l'ensemble des recrutements n'a pas été finalisé à la fin de l'année 2008, voire au milieu de l'année 2009.

| Type de personnel non médical | Ingénieur | Technicien | Secrétaire |
|-------------------------------|-----------|------------|------------|
| Nombre d'ETP | 15,4 | 51,3 | 1,3 |

IV. CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Les données d'activité transmises par les plateformes de génétique moléculaire des cancers permettent de disposer de données à la fois qualitatives et quantitatives.

Les examens réalisés en 2008 couvrent l'ensemble des pathologies tumorales, hémopathies, et tumeurs solides. Ils concernent la recherche d'anomalies chromosomiques spécifiques, de mutations, d'altérations épigénétiques ou encore la mesure des niveaux d'expression de gènes spécifiques.

Au niveau quantitatif, les données d'activité permettent de vérifier la couverture des besoins de la population. A titre d'exemple, le test KRAS a été effectué pour 10 000 patients en 2008, ce qui correspond aux estimations qui avaient été effectuées. Par contre, le nombre de tests MSI effectués pour les patients atteints de cancer colorectal est largement insuffisant.

Au niveau organisationnel, les plateformes de génétique moléculaire sont réparties sur tout le territoire et doivent assurer une mission de recours régional pour l'ensemble des patients de leur région. L'analyse des données montre que c'est effectivement le cas : à titre d'exemple, 61 % des tests KRAS sont effectués sur des prélèvements extérieurs (20 % provenant de CH et 40 % d'établissements privés).

En fonction du nombre de tests amenés à être réalisés par année, l'organisation peut être aussi interrégionale permettant d'éviter qu'une plateforme ait une activité trop faible pour certains tests. Ainsi, les données montrent que les tests les plus fréquemment réalisés (comme la détection quantitative de *BCR-ABL*, la recherche de mutations de *JAK2* ou de *KRAS*) sont réalisés par l'ensemble des plateformes. Par contre, les tests concernant un plus petit nombre de patients sont effectués par un nombre restreint de plateformes (anomalies chromosomiques des sarcomes par exemple). Malgré tout, cette organisation interrégionale n'est pas encore optimale dans la mesure où les données quantitatives montrent que des plateformes ont parfois une activité très faible pour un test donné (< 10, voire < 5 sur une année). Il est donc souhaitable de poursuivre la mise en place d'une organisation interrégionale pour certains tests, tout en veillant à ce que les liens établis entre les plateformes soient clairs pour l'ensemble des professionnels amenés à interagir avec elles : pathologistes, prescripteurs...

Les plateformes ont recours aux techniques d'hybridation moléculaire (FISH ou CISH) ou de biologie moléculaire (RT-PCR, RT-QPCR, séquençage, génotypage...) pour réaliser les analyses. Il apparaît que les plateformes utilisent des techniques différentes pour la détection d'un même biomarqueur : ainsi les anomalies chromosomiques des hémopathies sont détectées par un caryotype standard, par FISH ou par RT-PCT. De même, plusieurs techniques sont utilisées pour mettre en évidence les mutations de *KRAS* dans le cancer colorectal. La question de la validité analytique d'une technique par rapport à une autre doit être posée. De même, de par leur impact clinique, la mise en place de programmes d'assurance qualité pour la réalisation de ces tests est essentielle. La mise en place de programmes STIC contribue à répondre en partie à cette question.

La liste des tests moléculaires en cours de validation est longue sans être pour autant exhaustive. Si tous ne seront pas validés et ne rentreront pas en pratique clinique, il est évident que les plateformes de génétique moléculaire des cancers verront leur catalogue de tests s'allonger.

De même, l'impact clinique de ces tests est amené à se renforcer à l'avenir. En effet, celui-ci est fonction de l'existence de stratégies thérapeutiques efficaces mises en œuvre en fonction du résultat du test. Un test déterminant l'accès à une thérapie ciblée aura d'autant plus d'impact que celle-ci apporte un réel gain en termes de survie globale et est prescrite dès la première ligne de traitement. Ainsi, de par l'efficacité du Glivec® ou d'Herceptin®, les examens de recherche du transcrit de fusion *BCR-ABL*, de mutations de *KIT* ou de l'amplification de *HER2* ont un impact clinique majeur. L'impact clinique d'un test moléculaire est donc amené à évoluer en fonction des avancées thérapeutiques. On peut en effet raisonnablement espérer que la meilleure connaissance des altérations moléculaires dans les cancers, permettant dans un premier temps de mieux les démembrer, permettra dans un second temps le développement de thérapies ciblées spécifiques de cette altération. Ainsi, si la détection de la mutation de *JAK2* est utilisée pour l'instant à des fins diagnostiques, des inhibiteurs spécifiques de *JAK2* sont en cours de développement clinique. La recherche de la mutation *JAK2* pourra ainsi vraisemblablement permettre de déterminer l'accès à une thérapie ciblée dans les prochaines années.

Les plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers vont ainsi être amenées à poursuivre la montée en charge de leur activité, tout en assurant des conditions optimales de qualité pour les patients.

ANNEXE 1 : PLATEFORMES HOSPITALIÈRES DE GÉNÉTIQUE MOLÉCULAIRE DES CANCERS

Alsace

CHU - CLCC de Strasbourg - CH de Mulhouse - CH de Colmar
Coordonnateurs : Marie-Pierre Gaub et Jean-Pierre Ghnassia

Aquitaine

CHU - CLCC de Bordeaux
Coordonnateur : Jean Philippe Merlio

Auvergne

CHU - CLCC de Clermont-Ferrand
Coordonnateur : Andreï Tchirkov

Basse Normandie

CHU - CLCC de Caen
Coordonnateur : Marie-Laure Kottler

Bourgogne

CHU - CLCC de Dijon
Coordonnateur : Françoise Piard

Bretagne

CHU - CLCC de Rennes
Coordonnateurs : Thierry Fest et Nathalie Rioux-Leclercq

CHU de Brest

Coordonnateur : Jean-François Abgrall

Centre

CHRU de Tours
Coordonnateur : Christian Andres et Jean-Christophe Pagès

Champagne Ardenne

CHU - CLCC de Reims
Coordonnateur : Christine Clavel

Franche-Comté

CHU de Besançon
Coordonnateur : Christiane Mouglin

Haute-Normandie

CHU - CLCC de Rouen
Coordonnateur : Jean-Christophe Sabourin

Ile-de-France

Institut Gustave Roussy
Coordonnateur : Jean-Michel Bidart

Institut Curie

Coordonnateur : Olivier Delattre

Centre René Huguenin - CH de Versailles
Coordonnateur : Ivan Bièche

AP-HP
Coordonnateur : Michel Marty

Languedoc Roussillon
CHU - CLCC de Montpellier - CHU de Nîmes
Coordonnateur : Thierry Maudelonde

Limousin
CHU de Limoges
Coordonnateur : François Labrousse

Lorraine
CHU - CLCC de Nancy
Coordonnateur : Philippe Jonveaux

Midi-Pyrénées
CHU - CLCC de Toulouse
Coordonnateur : Eric Delabesse

Nord-Pas-de-Calais
CHU - CLCC de Lille
Coordonnateur : Nicole Porchet

Pays-de-la-Loire
CHU - CLCC de Nantes
Coordonnateur : Hervé Avet-Loiseau

CHU - CLCC d'Angers
Coordonnateur : Alain Morel

Picardie :
CHU d'Amiens
Coordonnateur : Henri Copin

Poitou-Charentes
CHU de Poitiers
Coordonnateur : Ali Turhan

Provence Alpes Côte d'Azur
CHU - CLCC de Nice
Coordonnateur : Florence Pedeutour

CHU - CLCC de Marseille
Coordonnateur : Jean Gabert

Rhône-Alpes
CHU - CLCC de Lyon
Coordonnateur : Jean-Yves Scoazec

CHU de Grenoble
Coordonnateur : Dominique Leroux

CHU de Saint-Etienne
Coordonnateur : Lydia Campos

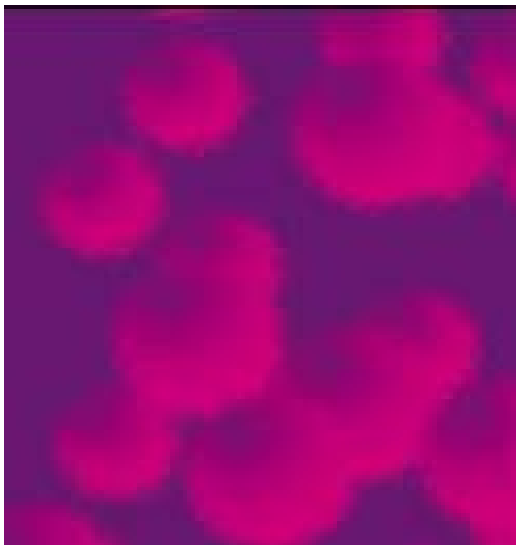
ANNEXE 2 : FINANCEMENTS REÇUS

| Établissements | AAP INCa 2006 | AAP INCa 2007 | Total financements DHOS 2007 et 2008 | Subvention KRAS 2008 |
|--|--------------------|------------------|--------------------------------------|----------------------|
| CHU - CLCC de Strasbourg ; CH de Colmar ; CH de Mulhouse | 155 625 € | -- | 120 000 € | 70 500 € |
| CHU - CLCC Bordeaux | 206 500 € | -- | 210 000 € | 138 500 € |
| CHU - CLCC de Clermont Ferrand | 100 000 € | -- | 120 000 € | 59 000 € |
| CHU - CLCC de Caen | -- | 80 000 € | 40 000 € | 47 000 € |
| CHU - CLCC de Dijon | 200 000 € | -- | 120 000 € | 59 000 € |
| CHU - CLCC de Rennes | 200 000 € | -- | 125 000 € | 118 000 € |
| CHU de Brest | 150 000 € | -- | 125 000 € | 35 500 € |
| CHRU de Tours | 50 000 € | 5 000 € | 60 000 € | 70 500 € |
| CHU - CLCC de Reims | -- | 125 000 € | 60 000 € | 47 000 € |
| CHU de Besançon | 150 000 € | -- | 120 000 € | 35 500 € |
| CHU - CLCC de Rouen | 220 000 € | -- | 120 000 € | 94 500 € |
| Institut Gustave Roussy | 150 000 € | -- | 160 000 € | 47 000 € |
| Institut Curie | 150 000 € | -- | 185 000 € | 47 000 € |
| AP-HP | 600 000 € | -- | 510 000 € | 395 000 € |
| CLCC Saint-Cloud ; CH de Versailles | -- | 100 000 € | 40 000 € | 47 000 € |
| CHU - CLCC de Montpellier ; CH de Nîmes | -- | 100 000 € | 130 000 € | 118 000 € |
| CHU de Limoges | -- | -- | 60 000 € | 35 500 € |
| CHU - CLCC de Nancy | 200 000 € | -- | 135 000 € | 94 500 € |
| CHU - CLCC de Toulouse | 100 000 € | -- | 210 000 € | 118 000 € |
| CHRU - CLCC de Lille | 300 000 € | -- | 330 000 € | 138 500 € |
| CHU - CLCC de Marseille | 300 000 € | -- | 210 000 € | 138 500 € |
| CHU - CLCC de Nice | 70 000 € | 70 000 € | 100 000 € | 70 500 € |
| CHU - CLCC de Nantes | 91 500 € | -- | 130 000 € | 47 000 € |
| CLCC Angers | 50 000 € | -- | 100 000 € | 118 000 € |
| CHU d'Amiens | -- | 70 000 € | -- | 30 000 € |
| CHU de Poitiers | 50 000 € | 50 000 € | 60 000 € | 59 000 € |
| CHU - CLCC de Lyon | 300 000 € | -- | 295 000 € | 138 500 € |
| CHU de Grenoble | 142 650 € | -- | 120 000 € | 47 000 € |
| CHU de Saint-Etienne | -- | 70 000 € | 40 000 € | 35 500 € |
| | 3 936 275 € | 715 000 € | 4 035 000 € | 2 499 500 € |

ANNEXE 3 : ESTIMATION NATIONALE DE L'INCIDENCE DES CANCERS - CLASSEMENT PAR LOCALISATION EN 2005

| | Incidence |
|-------------------------------|----------------|
| Lèvre-Bouche-Pharynx | 12 270 |
| Œsophage | 4 721 |
| Estomac | 6 794 |
| Colon-rectum | 37 413 |
| Foie | 6 433 |
| Pancréas | 7 218 |
| Larynx | 3 735 |
| Poumon | 30 651 |
| Plèvre | 906 |
| Mélanome de la peau | 7 401 |
| Prostate | 62 245 |
| Testicule | 2 002 |
| Sein | 49 814 |
| Col de l'utérus | 3 068 |
| Corps de l'utérus | 5 774 |
| Ovaire | 4 375 |
| Vessie | 9 679 |
| Rein | 7 949 |
| Système nerveux central | 4 120 |
| Thyroïde | 6 672 |
| Lymphome Malin Non Hodgkinien | 10 224 |
| Maladie de Hodgkin | 1 544 |
| Myélome | 4 516 |
| Leucémies aiguës | 3 082 |
| Leucémie lymphoïde chronique | 3 224 |
| Tous cancers | 319 380 |

Source InVS : Estimation de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1980 à 2005



Edité par l'Institut National du Cancer
Conception/Réalisation : Institut National du Cancer
Tous droits réservés - Siren : 185 512 777

N° ISSN : 1760-7728

Institut National du Cancer
52, avenue André Morizet
92100 Boulogne-Billancourt
France

Tel. +33 (1) 41 10 50 00
Fax +33 (1) 41 10 50 20
contact@institutcancer.fr

Réf. : RAPPTMOL09



www.e-cancer.fr