

DÉCEMBRE 2012

# Synthèse de l'activité des plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers en 2011

**COLLECTION**

Bilans d'activité &amp; d'évaluation

SYNTHÈSE DE L'ACTIVITÉ POUR  
LES TESTS MOLÉCULAIRES :

- DÉTERMINANT L'ACCÈS À UNE THÉRAPIE CIBLÉE
- PARTICIPANT AU DIAGNOSTIC
- PRONOSTIQUES
- PERMETTANT LE SUIVI DE LA MALADIE

Agence sanitaire et scientifique de référence dédiée au cancer, l'Institut national du cancer stimule, soutient et met en œuvre une politique coordonnée de lutte contre la maladie. Créé par la loi de santé publique du 9 août 2004, l'INCa regroupe environ 150 collaborateurs en quatre entités opérationnelles : Recherche et innovation, Santé publique et soins, Recommandations et qualité de l'expertise, Communication et information.

Ce document est téléchargeable sur le site :

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

#### ONT PARTICIPÉ À L'ÉLABORATION DE CE RAPPORT :

- Étienne LONCHAMP, département innovation, direction de la recherche et de l'innovation, INCa
- Frédérique NOWAK, responsable du département innovation, direction de la recherche et de l'innovation, INCa

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

### Mesure 21

**Garantir un égal accès aux traitements et aux innovations.**

**Actions 21.2 Développer les plateformes de génétique moléculaire des cancers et l'accès aux tests moléculaires.**

Ce document doit être cité comme suit : ©*Synthèse de l'activité des plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers en 2011*.  
Collection Bilans d'activité et d'évaluation, ouvrage collectif édité par l'INCa, Boulogne-Billancourt, décembre 2012.

Il peut être reproduit ou diffusé librement pour un usage personnel et non destiné à des fins commerciales ou pour des 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 du département communication institutionnelle de l'INCa à l'adresse suivante : [diffusion@institutcancer.fr](mailto:diffusion@institutcancer.fr)

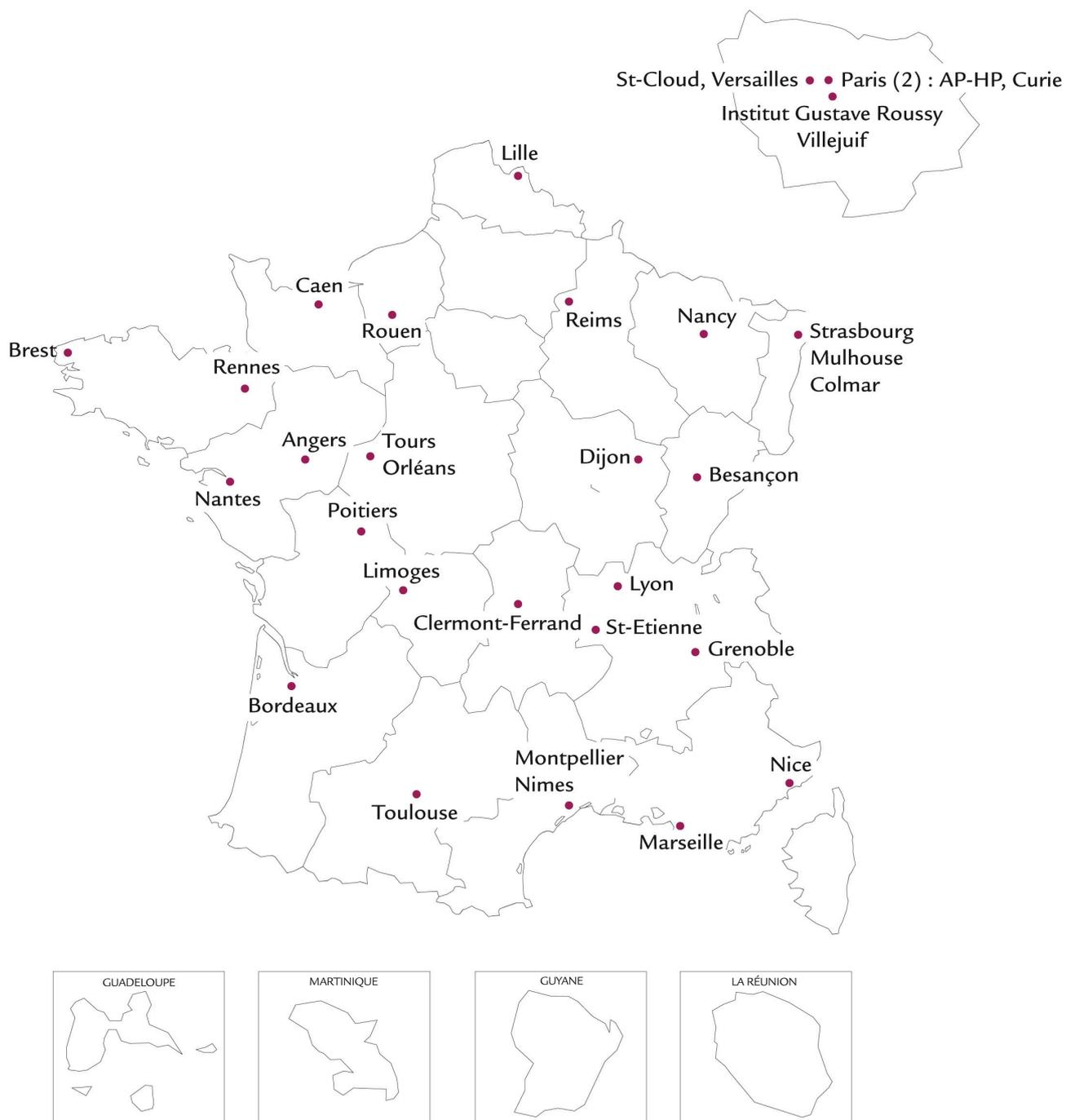
# TABLE DES MATIÈRES

<b>LES PLATEFORMES DE GÉNÉTIQUE MOLÉCULAIRE DU CANCER.....</b>	<b>4</b>
<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>6</b>
<b>METHODE .....</b>	<b>9</b>
<b>SYNTHÈSE DES DONNÉES D'ACTIVITÉ.....</b>	<b>10</b>
<b>1. Tumeurs solides .....</b>	<b>10</b>
<b>1.1. Cancer du sein – amplification de <i>HER2</i> - prescription de trastuzumab et de lapatinib... 10</b>	<b>10</b>
<b>1.2. Tumeurs digestives .....</b>	<b>13</b>
1.2.1. Cancer de l'estomac – amplification de <i>HER2</i> - prescription de trastuzumab.....	13
1.2.2. Cancer colorectal – Recherche de mutations de <i>KRAS</i> – prescription du cetuximab et du panitumumab.....	15
1.2.3. Cancer colorectal – Recherche de mutations de <i>BRAF</i> (programme de détection prospective des biomarqueurs émergents) .....	18
1.2.4. Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) - <i>Mutations de KIT et de PDGFRA – prescription de l'imatinib</i> .....	19
1.2.5. Syndrome de Lynch.....	22
<b>1.3. Mélanome – mutations de <i>BRAF</i> et de <i>KIT</i>– programme de détection prospective des biomarqueurs émergents .....</b>	<b>26</b>
<b>1.4. Cancer du poumon.....</b>	<b>28</b>
<b>1.5. Sarcomes.....</b>	<b>35</b>
1.5.1. Recherche de translocations diverses .....	35
1.5.2. Recherche de l'amplification <i>MDM2/CDK4</i> : .....	37
<b>1.6. Tumeurs cérébrales .....</b>	<b>38</b>
1.6.1. Amplification de <i>MYCN</i> dans les neuroblastomes .....	38
1.6.2. Codéletion de 1p/19q et mutation d' <i>IDH 1</i> et 2 dans les gliomes .....	40
1.6.3. Méthylation de <i>MGMT</i> dans les glioblastomes.....	42
<b>2. Hémopathies .....</b>	<b>45</b>
<b>2.1. Leucémie myéloïde chronique (LMC).....</b>	<b>45</b>
2.1.1. Détection du transcrite de fusion <i>BCR-ABL</i> – prescription d'imatinib, de dasatinib et de nilotinib.....	45
2.1.2. Anomalies chromosomiques .....	50
<b>2.2. Leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) et leucémies aiguës myélocytaires (LAM) ....</b>	<b>52</b>
2.2.1. Anomalies chromosomiques .....	52
2.2.2. Quantification de transcrits de fusion spécifiques pour le suivi .....	54
2.2.3. Quantification du réarrangement des gènes du TCR ou des Ig dans les LAL.....	57
2.2.4. Mutations spécifiques ( <i>FLT3</i> , <i>NPM</i> , <i>CEBPA</i> ).....	59
2.2.5. Leucémies : chimérisme postgreffe .....	62
<b>2.3. Leucémies lymphoïdes chroniques (LLC) – anomalies chromosomiques.....</b>	<b>63</b>
<b>2.4. Syndromes myéloprolifératifs (SMP) hors LMC.....</b>	<b>65</b>
2.4.1. Anomalies chromosomiques .....	65
2.4.2. Mutation <i>JAK2 V617F</i> .....	67
2.4.3. Autres mutations.....	68
2.4.4. Quantification de <i>JAK2</i> .....	70
<b>2.5. Syndrome myélodysplasique (SMD) – anomalies chromosomiques .....</b>	<b>71</b>
<b>2.5. Myélome multiple et syndromes lymphoprolifératifs – anomalies chromosomiques .....</b>	<b>72</b>
<b>2.6. Lymphomes .....</b>	<b>74</b>
2.6.1. détection d'anomalies chromosomiques.....	74
2.6.2. Recherche de la clonalité B/T .....	76
<b>3. Pharmacogénétique constitutionnelle .....</b>	<b>79</b>
<b>4. Hybridation génomique comparative (CGH Array) .....</b>	<b>81</b>
<b>PERSONNEL RECRUTÉ SUR LES DOTATIONS ALLOUÉES PAR L'INCA ET LA DGOS.....</b>	<b>82</b>
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>83</b>
<b>ANNEXE 1. PLATEFORMES HOSPITALIÈRES DE GÉNÉTIQUE MOLÉCULAIRE DES CANCERS.....</b>	<b>88</b>
<b>ANNEXE 2 : FINANCEMENTS REÇUS .....</b>	<b>89</b>

## LES PLATEFORMES DE GÉNÉTIQUE MOLÉCULAIRE DES CANCERS

- ✓ **28 plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers sont soutenues par l'INCa et la DGOS depuis 2006 et réparties sur tout le territoire. Elles regroupent plusieurs laboratoires, pouvant appartenir à des établissements différents, permettant d'offrir aux patients l'ensemble des techniques de génétique moléculaire indispensables pour toutes les pathologies concernées.**
  
- ✓ **Elles mettent en œuvre des examens moléculaires innovants dès que ceux-ci s'avèrent indispensables pour les patients.**
  
- ✓ **Elles disposent d'un catalogue de 60 tests dont 14 déterminants pour l'accès à des thérapies ciblées existantes ou en cours de développement.**
  
- ✓ **155 000 patients ont bénéficié d'un examen moléculaire en 2011 :**
  - **55 000 examens pour la recherche de marqueurs déterminant l'accès à une thérapie ciblée ;**
  - **29 000 recherches de marqueurs orientant le processus diagnostique ;**
  - **39 000 études de marqueurs participant au diagnostic, en complémentarité de paramètres cliniques, morphologiques et biologiques ;**
  - **9 000 examens de marqueurs pronostiques ;**
  - **30 000 études de marqueurs de suivi de la maladie.**
  
- ✓ **55 000 patients ont bénéficié d'un test de génétique moléculaire déterminant l'accès à une thérapie ciblée en 2011 dont :**
  - **6 500 recherches de translocations *BCR-ABL* pour des patients atteints de LMC ;**
  - **17 000 examens pour la recherche de mutations de *KRAS* dans le cancer colorectal ;**
  - **20 700 examens pour la recherche de mutations d'*EGFR* dans le cancer du poumon.**
  
- ✓ **Les plateformes de génétique moléculaire permettent une prise en charge de tous les patients de la région, quel que soit l'établissement où ils sont traités : CHU, CLCC, CH ou établissement privé :**
  - **34 % de prescriptions extérieures aux établissements des plateformes pour la détection de *BCR-ABL* dans les leucémies ;**
  - **61 % de prescriptions extérieures pour la recherche de mutations d'*EGFR* dans le cancer du poumon ;**
  - **73 % de prescriptions extérieures pour la recherche de mutations de *KRAS* dans les cancers colorectaux.**

**Figure 1 : Les plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers**



## 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 d'un nombre croissant de cancers. L'analyse de ces biomarqueurs doit donc être accessible à tous les patients, quel que soit l'établissement de santé dans lequel ils sont pris en charge.

Afin d'anticiper ce besoin sanitaire émergent, l'INCa a mis en place un programme spécifique dès 2006 pour soutenir la structuration de la génétique moléculaire. Deux appels à projets nationaux INCa ont été conduits en 2006 et 2007 afin de structurer ce dispositif. On compte 28 plateformes de génétique moléculaire des cancers réparties sur l'ensemble du territoire (Fig. 1). 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.

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

Elles ont pour mission de réaliser des tests moléculaires qui selon leur nature contribuent à :

- participer au diagnostic, en complémentarité de paramètres cliniques, morphologiques et biologiques ;
- orienter le processus diagnostique ;
- déterminer l'accès à une thérapie ciblée ;
- orienter la stratégie de traitement du patient ;
- permettre le suivi de la maladie résiduelle.

Actuellement, les plateformes disposent d'un catalogue de 60 tests dont 14 déterminants pour l'accès à des thérapies ciblées existantes ou en cours de développement. Le tableau 1 présente la liste des marqueurs effectués par les plateformes de génétique moléculaire en fonction de leur rôle dans la prise en charge des patients. Elles reçoivent des financements de l'INCa et de la DGOS pour la réalisation de ces tests moléculaires.

Le développement de ces plateformes s'inscrit dans la mise en œuvre de la mesure 21 du Plan cancer 2009-2013, « Garantir un égal accès aux traitements et aux innovations ». Un focus sur les tests pour l'accès aux thérapies ciblées réalisés au sein des plateformes de génétique moléculaire est publié conjointement dans le rapport « Les tests de génétique moléculaire pour l'accès aux thérapies ciblées en 2012 ».

Ce document présente la synthèse de l'activité des plateformes hospitalières de génétique moléculaire pour l'année 2011. Il fait un état des lieux détaillé de l'activité 2011 de ce dispositif afin de l'optimiser et d'accompagner son évolution. Il s'adresse plus particulièrement aux professionnels de santé impliqués dans la recherche d'altérations génétiques dans les cellules cancéreuses et à nos tutelles.

Les bilans de l'activité des années 2007 à 2010 sont également publiés sur le site internet de l'INCa ([www.e-cancer.fr](http://www.e-cancer.fr)).

**Tableau 1. Catalogue des tests effectués par les plateformes de génétique moléculaire en 2011**

Marqueurs prédictifs déterminant l'accès à une thérapie ciblée		
Cancer du sein	Amplification de <i>HER2</i>	Prescription du trastuzumab dans le cancer du sein métastatique et en adjuvant dans le cancer du sein précoce Prescription du lapatinib dans le cancer du sein métastatique
Cancer gastrique	Amplification de <i>HER2</i>	Prescription du trastuzumab dans le cancer gastrique métastatique
Cancer colorectal métastatique	Mutations de <i>KRAS</i> Mutations de <i>BRAF*</i>	Prescription du panitumumab et du cetuximab Résistance au panitumumab et au cetuximab
GIST (Gastro-Intestinal Stromal Tumor)	Mutation de <i>KIT</i> Mutation de <i>PDGFRA</i>	Prescription d'imatinib Prescription d'imatinib
Cancer du poumon	Mutations d' <i>EGFR</i> Mutations de <i>KRAS*</i> Translocations d' <i>ALK*</i> Mutations de <i>BRAF*</i> Mutations de <i>PI3KCA*</i> Mutations de <i>HER2*</i>	Prescription du gefitinib et de l'erlotinib Résistance au gefitinib et à l'erlotinib Prescription de crizotinib
Mélanome	Mutations de <i>BRAF*</i> Mutations de <i>KIT*</i>	Prescription de vemurafenib
Leucémie myéloïde chronique (LMC) / Leucémie aiguë lymphoblastique (LAL)	Translocation de <i>BCR-ABL</i> au diagnostic Détection de <i>BCR-ABL</i> pour le suivi de la maladie résiduelle Mutation d' <i>ABL</i>	Prescription d'imatinib, de dasatinib et de nilotinib Résistance à l'imatinib/prescription d'un traitement de seconde ligne Résistance à l'imatinib/prescription d'un traitement de seconde ligne
Marqueurs orientant le processus diagnostique		
Suspicion de syndrome myéloprolifératif	Mutation <i>JAK2</i> V617F Quantification <i>JAK2</i>	Diagnostic différentiel
Syndrome de Lynch	Instabilité des microsatellites Méthylation du promoteur de <i>MLH1</i> Mutation de <i>BRAF</i>	Suspicion de forme héréditaire de cancer

\* tests mis en place dans le cadre du programme pour la détection prospective des biomarqueurs émergents.

Marqueurs participant au diagnostic, en complémentarité de paramètres cliniques, morphologiques, biologiques		
Hémopathies	Caryotype	Aide au diagnostic / classification en sous-types
Lymphomes non hodgkiniens	Anomalies chromosomiques spécifiques Quantification cycline D1	Aide au diagnostic / classification en sous-types
Sarcomes	Amplification de <i>MDM2/CDK4</i> Translocations diverses	Aide au diagnostic / classification en sous-types
Gliomes	Codéletion <i>1p/19q</i> Mutations <i>IDH 1 et 2</i>	Aide au diagnostic / classification en sous-types
Lymphomes non hodgkiniens	Clonalité B/T	diagnostic lymphome / lymphoprolifération réactionnelle
Marqueurs pronostiques participant à l'orientation du traitement du patient		
Leucémies lymphoïdes chroniques (LLC)	Anomalies chromosomiques Mutation <i>IgVH</i> Mutation p53	Participe à l'orientation du traitement
Myélome multiple	Anomalies chromosomiques	Participe à l'orientation du traitement
Leucémies aigües myéloblastique (LAM)	Mutations de <i>FLT3, NPM</i> et <i>CEBPA</i>	Participe à l'orientation du traitement
Neuroblastome	amplification de <i>MYCN</i>	Participe à l'orientation du traitement
Marqueurs de suivi		
LAL/LAM	Quantification de transcrits de fusion Quantification d'anomalies chromosomiques Quantification <i>WT1</i>	Suivi de la maladie
LAL	Quantification du réarrangement des gènes du TCR ou des Ig Clonalité B/T	Suivi de la maladie résiduelle
Leucémies	Chimérisme post greffe	Suivi de la maladie résiduelle
Glioblastome	Méthylation de <i>MGMT</i>	Suivi de la maladie résiduelle

## MÉTHODE

Chaque année, l'INCa établit un formulaire afin de recenser, pour chaque test et chaque localisation tumorale, les données suivantes :

- le nombre total de tests réalisés ;
- le nombre de patients pour qui un test a été effectué ;
- l'origine des prescriptions pour ces patients, en distinguant les prescriptions provenant des établissements des plateformes, des centres hospitaliers hors plateformes, des établissements privés et celles provenant d'autres plateformes ;
- le nombre de patients pour lesquels une altération moléculaire a été identifiée, le nombre de patients ne présentant aucune altération et le nombre de patients pour lesquels le résultat du test n'était pas interprétable.

Ce formulaire est complété et transmis à l'INCa par les 28 plateformes une fois par an.

Concernant les tests réalisés dans le cadre du programme pour la détection prospective des biomarqueurs émergents, un suivi trimestriel est réalisé pour prendre en compte l'évolution rapide de l'activité. Pour ces tests, une attention particulière est portée aux choix techniques des plateformes et aux aspects qualitatifs. Ainsi, en sus des données listées ci-dessus, sont recensées les données suivantes pour chaque test :

- le délai de rendu des résultats ;
- pour les patients pour qui un résultat n'a pu être rendu, il est demandé de préciser si le non-rendu de résultat est dû à un défaut d'amplification de l'ADN, à des échantillons dont le taux de cellules tumorales est inférieur au seuil de détection du laboratoire ou à un manque de matériel ;
- la ou les techniques utilisées pour la réalisation des tests.

L'INCa rassemble les données transmises par les plateformes et calcule des indicateurs qui permettent d'assurer un suivi de l'activité au niveau national notamment de :

- l'évolution du nombre annuel d'examen effectués et du nombre de patients concernés ;
- le pourcentage global de patients pour qui une anomalie moléculaire a été mise en évidence à l'échelle nationale et la répartition de ces données par laboratoire. Cet indicateur permet d'estimer le respect des indications de prescriptions. Le suivi de son évolution permet de mettre en évidence d'éventuels élargissements ou restrictions de prescriptions. De plus, un écart à la médiane trop élevé pour un laboratoire peut conduire à s'interroger sur un éventuel problème de qualité conduisant à un taux anormalement élevé de faux positifs ou de faux négatifs ;
- le pourcentage de patients pour qui un résultat n'a pu être rendu et la répartition de ces données par laboratoire. Ils constituent des indicateurs de la qualité des phases préanalytiques et analytiques de l'examen. Une analyse plus détaillée des causes de non-rendu des résultats a été réalisée pour plusieurs tests ;
- la répartition de l'activité entre les plateformes ;
- l'origine des prescriptions. L'activité provenant des CH et des établissements privés extérieurs permet de suivre le maillage régional de la plateforme. Le dernier item permet de suivre l'activité de recours que des plateformes effectuent à un niveau extrarégional pour certains marqueurs.

Suite au rapprochement de l'Institut Curie et du Centre René Huguenin/CH de Versailles, les données d'activité de ces deux plateformes ont été réunies sous la même entité.

## 1. Tumeurs solides

### 1.1. Cancer du sein – amplification de *HER2* - prescription de trastuzumab et de lapatinib

Environ 15 % des cancers du sein s'accompagnent d'une surexpression de *HER2* qui est associée à un pronostic plus défavorable.

Le trastuzumab est un anticorps qui cible le récepteur *HER2*. Cette molécule, développée dans le traitement du cancer du sein métastatique, est aussi efficace dans la prévention des rechutes de ce type de cancer. Seules les patientes qui surexpriment *HER2* ou présentent une augmentation du nombre de copies du gène (score 3+ en immunohistochimie (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 (fluorescence *in situ* hybridization) ou CISH (Chromogenic *in situ* hybridization) est nécessaire pour savoir si la patiente est éligible à un traitement par trastuzumab.

Depuis février 2010, le lapatinib, un médicament oral de la famille des anti-EGFR qui inhibe la tyrosine kinase activée par *HER2*, dispose également d'une autorisation de mise sur le marché pour le traitement en première ligne de patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique et surexprimant *HER2*.

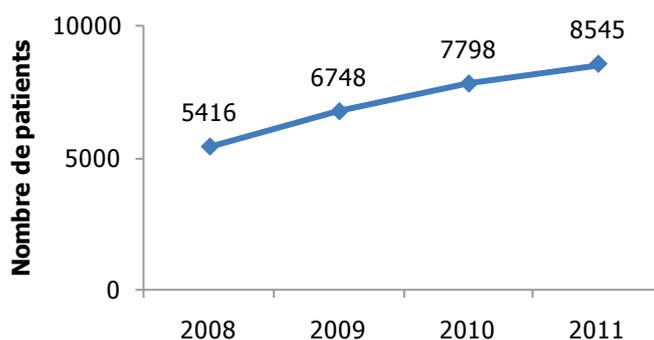
- Activité au niveau national

En 2011, 8 545 patientes ont bénéficié d'une recherche d'amplification de *HER2* par FISH, soit une augmentation de 10 % par rapport à 2010 (Fig. 2). Le test HIS (*in situ* hybridization) *HER2* pour le cancer du sein a été inscrit à la nomenclature des actes médicaux en 2009 et est donc réalisable par l'ensemble des pathologistes, quel que soit leur lieu d'exercice. Un certain nombre d'exams sont ainsi effectués depuis cette date en dehors des plateformes et ne sont pas comptabilisés ici. En dépit de cela, et bien que le trastuzumab dispose d'une AMM dans le cancer du sein métastatique depuis 2000 et en traitement adjuvant depuis 2004, cette activité continue d'augmenter.

Le rapport PrevHER<sup>1</sup> sur l'évaluation de la prévalence de *HER2* dans le cancer du sein a montré une évolution des résultats des analyses par IHC entre 2007 et 2010. Cela se traduit notamment par une augmentation du nombre de patientes avec un score 2+ : en 2007, 5 % des patientes étaient IHC2+ contre 11 % en 2010. Cette évolution pourrait expliquer l'augmentation du nombre d'analyses par FISH que nous observons ici.

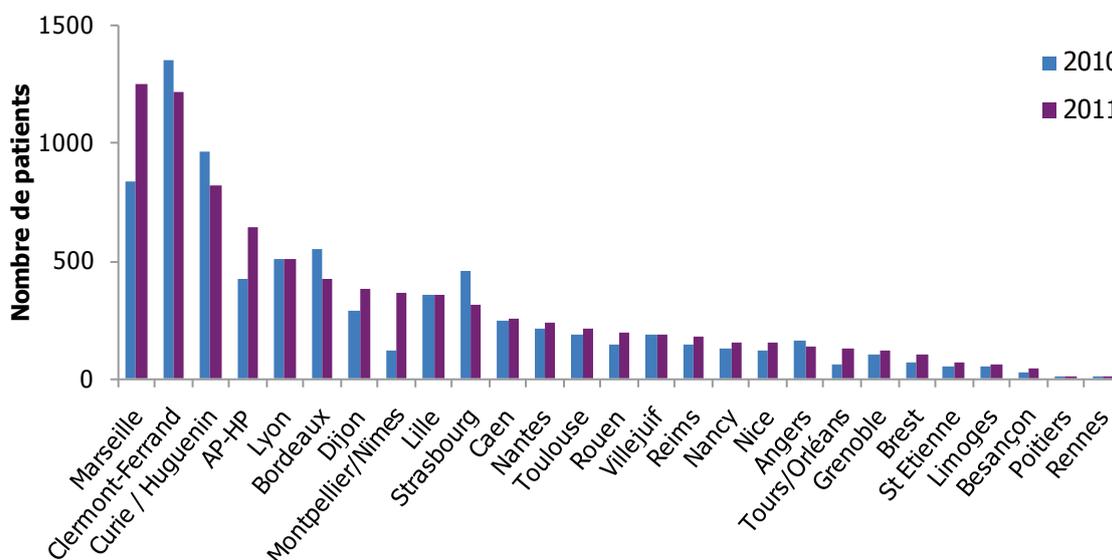
<sup>1</sup> PrevHER : évaluation de la prévalence de *HER2* dans le cancer du sein en situation adjuvante auprès des pathologistes

**Figure 2. Évolution du nombre de recherches d'amplification de *HER2* dans le cancer du sein**



L'évolution d'activité entre 2010 et 2011 varie d'une plateforme à l'autre (Fig. 3). On observe cependant une forte augmentation d'activité dans les plateformes de Marseille, de l'AP-HP, et de Montpellier.

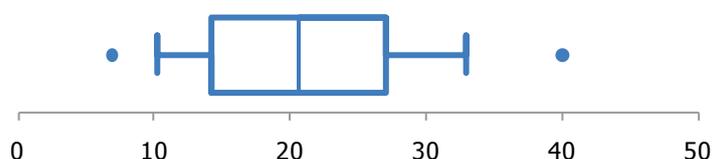
**Figure 3. Évolution de l'activité *HER2* dans le cancer du sein par plateforme**



- Taux d'amplification et de résultats non interprétables

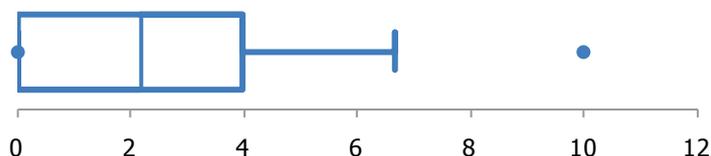
Le taux de patientes présentant une amplification du gène *HER2* est de 21,3 %, en légère augmentation par rapport à celui observé en 2010 (17,6 %). Le pourcentage d'amplifications identifiées varie de 6,9 % (9/130 patientes) à 40,0 % (4/10) entre les laboratoires (Fig. 4). Les plus forts écarts à la moyenne sont observés au sein des plateformes ayant l'activité la plus faible, ce qui met davantage en évidence un biais d'échantillonnage qu'une réelle disparité des résultats.

**Figure 4. Répartition des taux d'amplification de *HER2* par laboratoire (%)**



Le taux de résultats non interprétables est de 2,2 % [0 % ; 10,0 %] et est principalement dû à une fixation inadaptée des échantillons (Fig. 5). En 2011, 75 % des laboratoires ont rapporté un taux de résultats non interprétables inférieur à 4 % et aucun n'a indiqué un taux supérieur à 10 %.

**Figure 5. Répartition du taux de résultats non interprétables pour l'amplification de *HER2* (%)**



- Niveau d'activité par plateforme

Toutes les plateformes ont réalisé la recherche d'amplification de *HER2* en 2011 pour un nombre médian de 196 patientes [2 ; 1255] (Tableau 2).

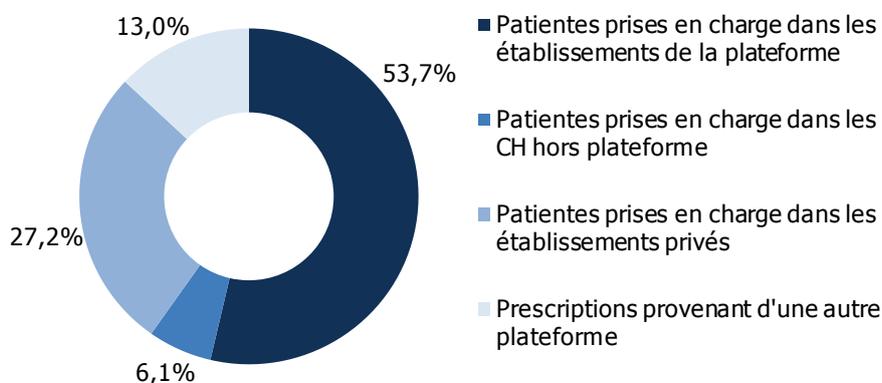
**Tableau 2. Activité des plateformes pour la recherche d'amplification de *HER2***

	<b>Amplification <i>HER2</i></b>
<b>Nombre de plateformes</b>	27
<b>Nombre médian de patientes</b>	196
<b>Nombre minimal de patientes</b>	2
<b>Nombre maximal de patientes</b>	1255

- Origine des prescriptions

La moitié des tests *HER2* sont réalisés pour des patientes prises en charge dans les établissements des plateformes (Fig. 6). La répartition des prescriptions pour ce test n'a pas évolué depuis l'année précédente.

**Figure 6. Origine des prescriptions pour la recherche d'amplification de *HER2* dans le cancer du sein**



## 1.2. Tumeurs digestives

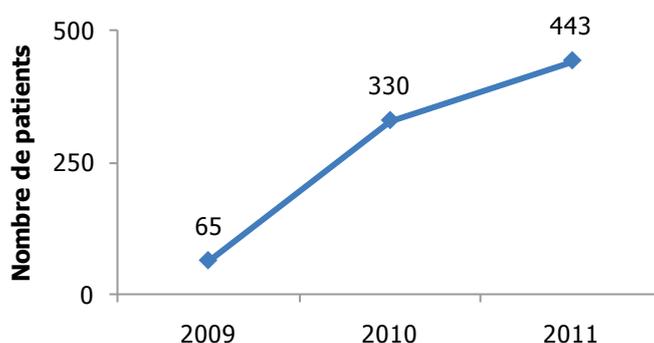
### 1.2.1. Cancer de l'estomac – amplification de *HER2* - prescription de trastuzumab

L'essai clinique de phase III ToGA a comparé l'ajout du trastuzumab au traitement par cisplatine et fluoropyrimidine chez les patients atteints d'un cancer gastrique et présentant une amplification de *HER2*. L'ajout du trastuzumab a apporté un bénéfice en termes de taux de réponse (47,3 % vs 34,5 %,  $p = 0,0017$ ) et de durée médiane de survie globale (13,8 mois vs 11,1 mois,  $p=0,0046$ )<sup>2</sup>. Sur la base de ces données, le trastuzumab a reçu en décembre 2009 une extension de son AMM pour le traitement des patients atteints de cancer gastrique métastatique et dont la tumeur surexprime *HER2* (score 3+ en IHC ou score 2+ en IHC confirmé par une amplification du gène *HER2* mesurée par HIS).

- Activité au niveau national

En 2011, 443 patients ont bénéficié d'une recherche d'amplification de *HER2* par HIS (Fig. 7). Cette activité est en forte augmentation par rapport à 2010 où 330 patients avaient bénéficié du test. En France, le nombre de cancers de l'estomac passant au stade métastatique est évalué à 4 400 par an, et on estime que 10 % des analyses en IHC se concluent par un score 2+ nécessitant une confirmation par HIS ou FISH<sup>3</sup>. Sur cette base, on peut estimer à environ 450 le nombre de nouveaux patients devant bénéficier d'une recherche d'amplification de *HER2* pour ce cancer.

**Figure 7. Évolution du nombre de recherches d'amplification de *HER2* dans le cancer de l'estomac**



- Niveau d'activité par plateforme

La recherche d'amplification de *HER2* dans le cancer de l'estomac a été réalisée par 18 plateformes en 2011 (Tableau 3). Dans 7 plateformes, cet examen a été effectué pour moins de 10 patients tandis que 3 plateformes ont réalisé plus de 50 tests dans l'année. On dénombre 7 régions où ce test n'est pas réalisé (Auvergne, Bourgogne, Centre, Haute-Normandie, Nord-Pas-de-Calais et Poitou-Charentes). Il est toutefois possible que certaines plateformes n'aient pas distingué cette activité des tests *HER2* dans le cancer du sein et ces données doivent donc être interprétées avec précaution.

<sup>2</sup> Bang YJ et al. Lancet. 2010 Aug 28;376 (9742):687-97

<sup>3</sup> Bouché et al. Bull Cancer. 2010 97(12):1429-40

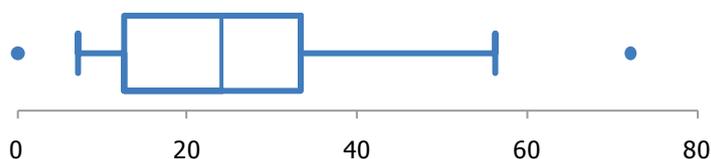
**Tableau 3. Activité des plateformes pour la recherche d'amplification de *HER2***

	<b>Amplification <i>HER2</i></b>
<b>Nombre de plateformes</b>	18
<b>Nombre médian de patients</b>	19
<b>Nombre minimal de patients</b>	1
<b>Nombre maximal de patients</b>	78

- Taux d'amplifications et de résultats non interprétables

Le pourcentage de tumeurs de l'estomac avec amplification de *HER2* est de 26,1 % et est un peu plus élevé qu'en 2010 (22,5 %). La variabilité des résultats a diminué en 2011, et la majorité des laboratoires ont rapporté un taux d'amplification proche de la moyenne nationale (Fig. 8). Le taux de résultats non interprétables est de 5,3 %.

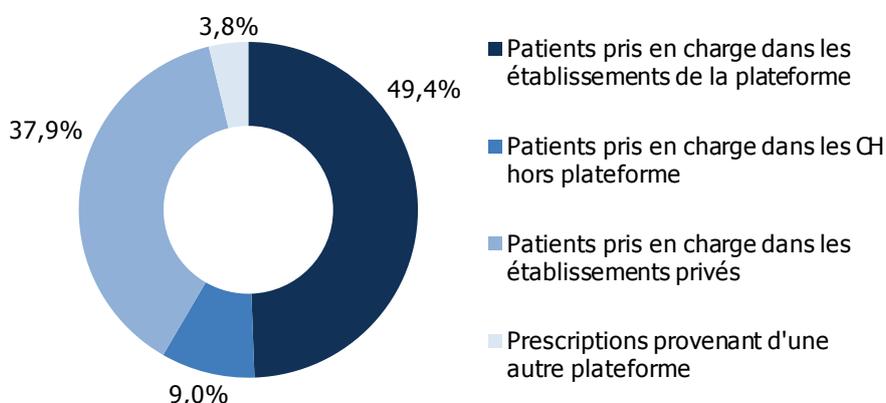
**Figure 8. Répartition des taux d'amplification de *HER2* par laboratoire (%)**



- Origine des prescriptions

La moitié des prescriptions proviennent des établissements des plateformes (49,4 %) (Fig. 9). On observe cependant une augmentation progressive de la part des prescriptions provenant d'établissements privés depuis 2009 : 38 % en 2011 contre 33 % en 2010 et 22 % en 2009. L'activité de recours (3,8 % des patients) reste faible au regard du nombre de plateformes effectuant cette activité. Malgré un niveau d'activité élevé au niveau national, la faible activité de recours suggère que la couverture du territoire pour ce test reste malgré tout encore incomplète (Fig. 9) et ne couvre pas les besoins pour les régions où ce test n'est pas effectué.

**Figure 9. Origine des prescriptions pour la recherche d'amplification de *HER2* dans le cancer de l'estomac**



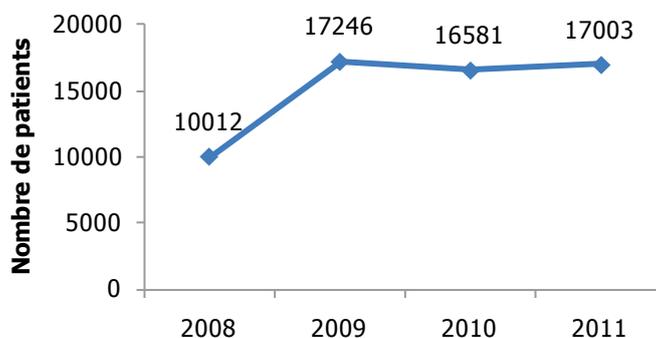
### 1.2.2. Cancer colorectal – Recherche de mutations de *KRAS* – prescription du cetuximab et du panitumumab

Alors que le développement des anticorps monoclonaux antirécepteurs 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 et du panitumumab uniquement pour les patients dont la tumeur porte la forme non mutée du gène *KRAS*.

- Activité au niveau national

En 2011, la recherche de mutations de *KRAS* a été effectuée pour 17 003 patients (Fig. 10). Le nombre de tests réalisés s'est stabilisé depuis 2009. Compte tenu de l'incidence des cancers colorectaux en France (40 250 nouveaux cas en 2011) et de la proportion de patients au stade métastatique pour ce type de tumeurs (entre 40 et 60 %), il apparaît que la plus grande part des patients susceptibles de bénéficier d'un traitement au cetuximab ou au panitumumab ont effectivement bénéficié d'une recherche de mutations de *KRAS* en 2011.

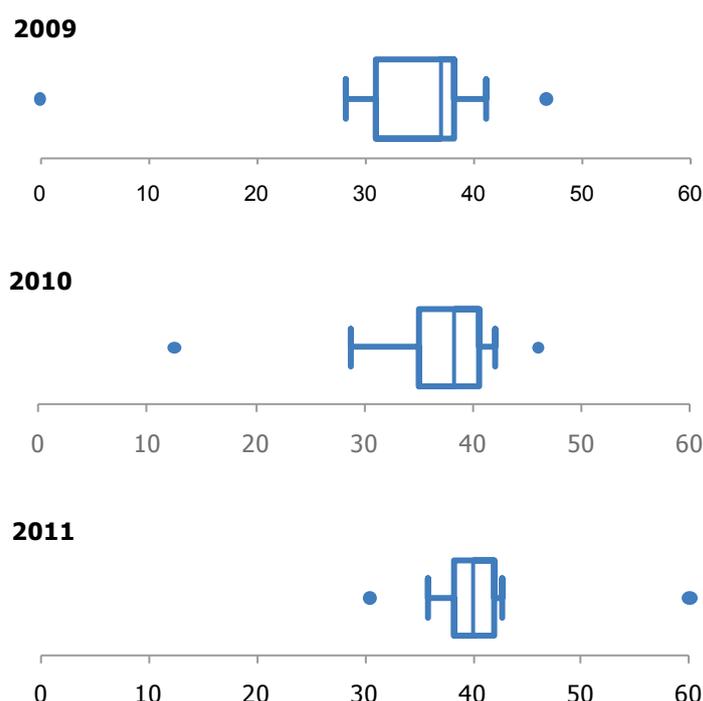
**Figure 10. Évolution du nombre de recherches de mutations de *KRAS* dans les cancers colorectaux**



- Taux de mutations et de résultats non interprétables

Le taux de mutations identifiées pour le gène *KRAS* est de 40,0 % et varie entre 30,4 % (7/23 patients) et 60,0 % (12/20) selon les laboratoires (Fig. 11). Cette distribution montre une forte homogénéisation des taux de mutations observés par les différents laboratoires faisant ce test depuis 2009.

**Figure 11. Répartition des taux de mutations *KRAS* par laboratoire (%)**



Le taux de résultats non interprétables est de 3,0 % et varie entre 0 % et 11,6 % selon les laboratoires. Ceci marque une amélioration continue depuis deux ans (4,8 % en 2009 ; 4,1 % en 2010). La principale cause de non-interprétabilité des résultats est la mauvaise fixation des tissus conduisant à rendre l'ADN non amplifiable.

- Comparaison des taux de mutations et de résultats non interprétables en fonction de la technique utilisée

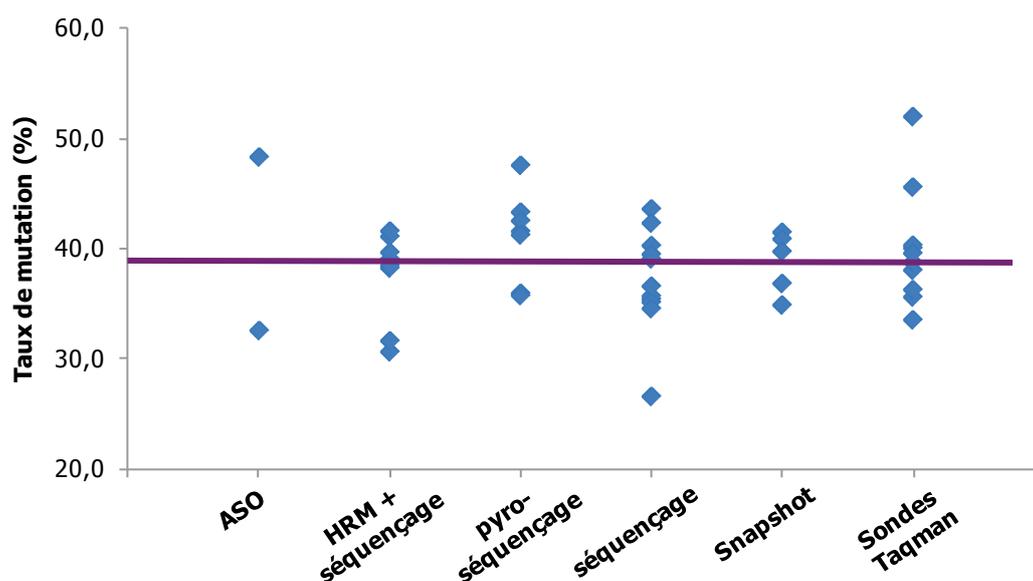
Le tableau 4 présente les taux de mutations observés en fonction de la technique d'analyse utilisée. Le taux de mutations varie très peu en fonction des techniques utilisées (Tableau 4 et Fig. 12). Seul le recours aux sondes spécifiques d'allèle (ASO) semble conduire à un pourcentage de mutations identifiées plus faible, mais le nombre limité de patients et de laboratoires utilisant cette technique ne permet pas de conclure.

Concernant les taux de résultats non interprétables, ceux-ci apparaissent plus élevés que la moyenne dans les laboratoires utilisant le pyroséquençage et la technique de Snapshot.

**Tableau 4. Taux de mutations et de résultats non interprétables en fonction de la technique utilisée**

	Taux de mutations	Taux de résultats non interprétables	Nombre de patients (nombre de laboratoires)
<b>ASO</b>	33,8 %	1,4 %	355 (2)
<b>HRM + séquençage</b>	37,4 %	1,9 %	2905 (8)
<b>Pyroséquençage</b>	41,8 %	5,6 %	2862 (7)
<b>Séquençage</b>	39,0 %	2,5 %	3137 (11)
<b>Snapshot</b>	40,0 %	3,3 %	2422 (5)
<b>Sondes Taqman</b>	39,6 %	1,8 %	3302 (10)
<b>GLOBAL</b>	39,4 %	3,5 %	14 983 (43)

**Figure 12. Taux de mutations observés par laboratoire en fonction de la technique utilisée**



- Niveau d'activité par plateforme

Le test *KRAS* a été réalisé par toutes les plateformes, avec une médiane de 458 patients par plateforme [143 ; 2916] (Tableau 5).

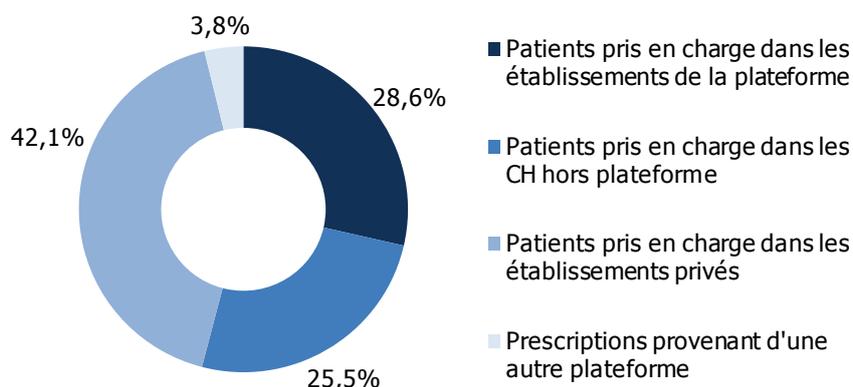
**Tableau 5. Activité des plateformes pour la recherche de mutations de *KRAS***

	Mutations <i>KRAS</i>
<b>Nombre de plateformes</b>	27
<b>Nombre médian de patients</b>	540
<b>Nombre minimal de patients</b>	119
<b>Nombre maximal de patients</b>	3484

- Origine des prescriptions

L'origine des prescriptions n'a pas évolué depuis 2010 : 28,6 % des patients bénéficiant du test *KRAS* sont pris en charge par les établissements des plateformes, tandis que 25,5 % le sont dans des CH et 42,1 % dans des établissements privés (Fig. 13).

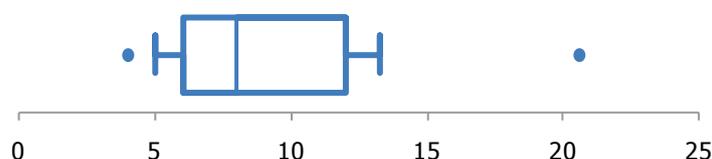
**Figure 13. Origine des prescriptions pour la recherche de mutations *KRAS* dans les cancers colorectaux**



- Délai de rendu des résultats

Le délai médian de rendu des résultats par le laboratoire pour le test *KRAS* est de 8 jours à compter du jour où le prélèvement arrive à la plateforme. Ce délai ne prend pas en compte le temps entre la prescription et l'envoi du prélèvement à la plateforme. Il est très variable puisqu'il varie de 4 à 21 jours selon les laboratoires (Fig. 14).

**Figure 14. Répartition des délais de rendu des résultats entre laboratoires (jours)**



### 1.2.3. Cancer colorectal – Recherche de mutations de *BRAF* (programme de détection prospective des biomarqueurs émergents)

La réalisation du test *BRAF* s'est généralisée dans les plateformes en 2011 dans le cadre du programme de l'INCa pour la détection prospective des biomarqueurs émergents. Ce programme a été lancé par l'INCa en 2010 afin d'anticiper l'arrivée de nouvelles thérapies ciblées et de les rendre disponibles le plus rapidement possible.

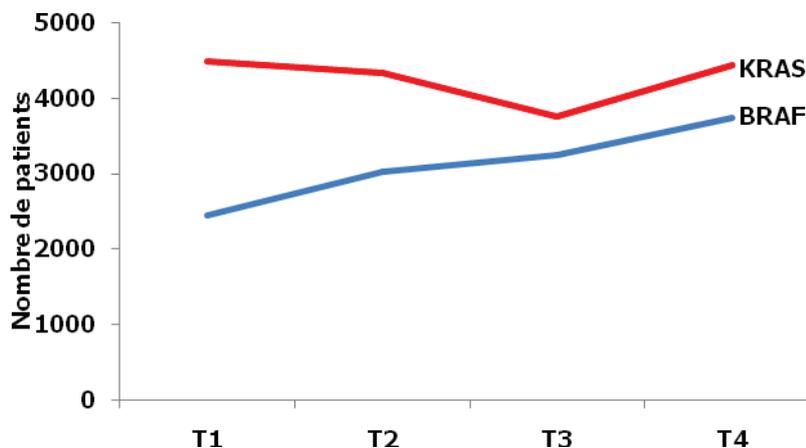
- Activité au niveau national

En 2011, 12 500 patients atteints d'un cancer colorectal ont bénéficié d'une recherche de mutation de *BRAF*. L'évolution de l'activité (Fig. 15) montre une augmentation régulière du nombre de tests *BRAF* pendant toute l'année 2011 tandis que l'activité *KRAS* est restée globalement stable.

Fin 2011, le test *BRAF* dans le cancer colorectal était effectué par toutes les plateformes. La plupart d'entre elles réalisent le test *BRAF* en première intention, en parallèle du test *KRAS*. Les plateformes ayant l'activité la plus faible ont presque toutes opté pour une stratégie d'analyse séquentielle. Dans ce cas, le test *BRAF* n'est réalisé que pour les patients n'ayant pas de mutation du gène *KRAS*, soit environ 60 % d'entre eux. En fin d'année, 84 % des patients ayant bénéficié d'un test *KRAS* ont également eu accès au test *BRAF* montrant que ce test est désormais réalisé en routine.

**Figure 15. Évolution du nombre de tests réalisés dans le cancer colorectal en 2011 en France**

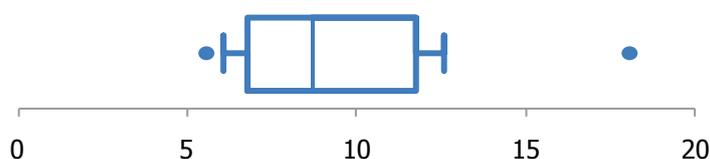
Les données pour chaque trimestre ont été corrigées pour prendre en compte de la durée exacte de chaque période prise en considération.



- Taux d'anomalies et de résultats non interprétables

Des mutations de *BRAF* ont été observées pour 7,5 % des patients. Le taux de mutations observé pour *BRAF* est relativement homogène entre plateformes et est compris entre 4,4 % et 16,4 % (Fig. 16).

**Figure 16. Répartition des taux de mutations observés par les différents laboratoires (%)**



Le taux de résultats non interprétables est de 3,9 % pour le test *BRAF*. La principale cause de non-interprétabilité des résultats est la mauvaise fixation des tissus conduisant à rendre l'ADN non amplifiable.

#### **1.2.4. Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) - Mutations de *KIT* et de *PDGFRA* – prescription de l'imatinib**

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 %) et sont le plus souvent associées à une mutation du gène *KIT* ou du gène *PDGFRA*. On dénombre environ 900 nouveaux cas de GIST par an en France.

Les mutations ou courtes délétions du gène *KIT*, 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. La mutation de *PDGFRA*, plus rare, est généralement observée dans les tumeurs portant un gène *KIT* normal. La mutation simultanée des deux gènes n'a jamais été trouvée.

Le diagnostic de GIST est d'abord effectué par l'histologie et la détection de l'expression de *KIT* par IHC. Dans les cas où cette expression n'est pas détectée et où la suspicion de GIST persiste, ainsi que dans quelques cas difficiles, la recherche de mutations de *KIT* ou de *PDGFRA* est nécessaire pour établir le diagnostic.

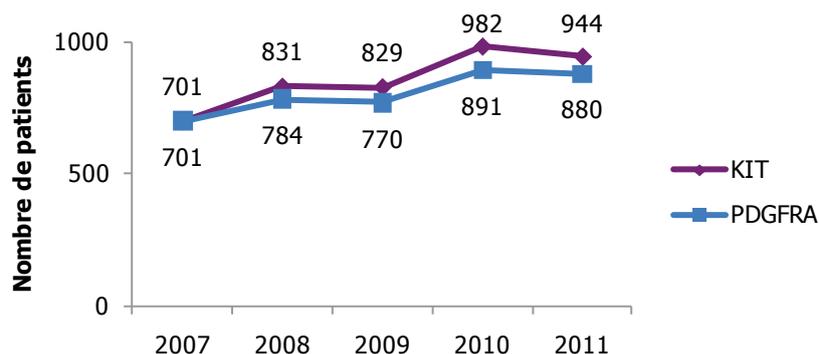
L'imatinib, qui est un inhibiteur de *KIT*, a révolutionné le pronostic des GIST localement avancés inopérables et/ou métastatiques : 30 % de patients en vie à un an avant l'introduction de l'imatinib et environ 90 % après. La réponse antitumorale à l'imatinib semble être corrélée à la nature et à la présence de ces mutations. Cette réponse est meilleure en cas de mutation de l'exon 11 qu'en cas de mutation de l'exon 9 ou d'absence de mutation. À l'inverse, la mutation

D842V de l'exon 18 de *PDGFRA* est considérée comme conférant une résistance primaire à l'imatinib. Enfin, la présence de mutations de l'exon 9 de *KIT* est une indication à doubler la dose de l'imatinib. La recherche de ces altérations permet donc aujourd'hui d'optimiser la prise en charge des patients atteints de GIST.

- Activité au niveau national

La recherche de mutations de *KIT* a été effectuée pour 944 patients en 2011 et la recherche de mutations de *PDGFRA* pour 880 patients (Fig. 17). Le nombre d'examens réalisés est resté stable entre 2010 et 2011.

**Figure 17. Évolution du nombre de recherches de mutations de *KIT* et de *PDGFRA* dans les GIST**



- Taux de mutations et de résultats non interprétables

Le taux de mutations identifiées est de 56,4 % [25 % ; 80 %] pour *KIT* et de 12,6 % [0 % ; 27 %] pour *PDGFRA*.

Le taux de résultats non interprétables est de 6,1 % [0 % ; 25 %] pour la recherche de mutations de *KIT*, en baisse par rapport à 2010 (9,7 %). Pour la recherche de mutations sur le gène *PDGFRA*, le taux de résultats non interprétables est de 6,6 % [0 % ; 25 %] et n'a pas évolué.

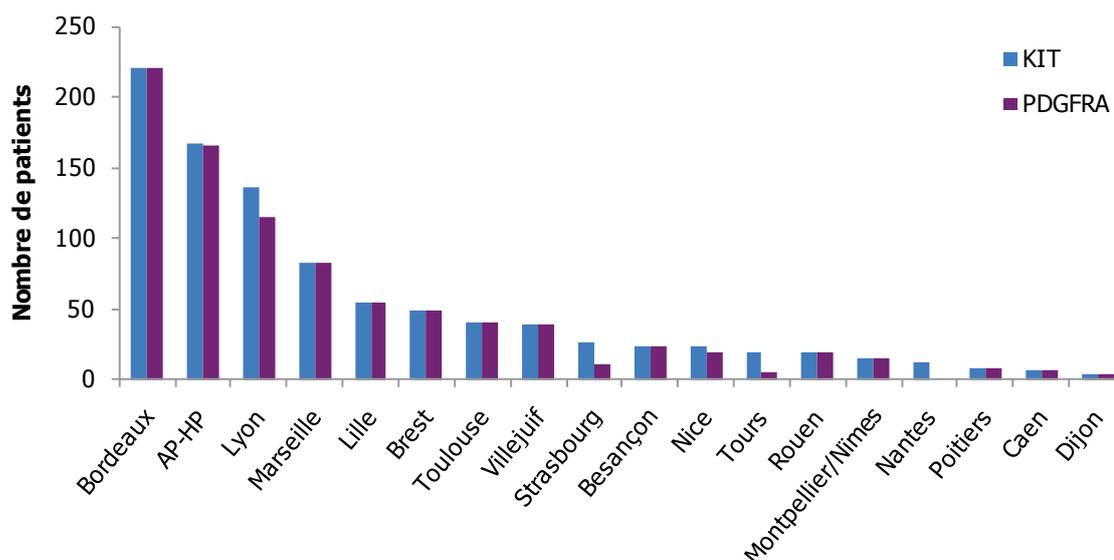
- Niveau d'activité par plateforme

Dix-huit plateformes réalisent la recherche de mutations de *KIT* et 17 la recherche de mutations de *PDGFRA* (Tableau 6). Le nombre médian de patients pris en charge par les plateformes est de 25 et 23 pour les deux tests respectivement. Trois plateformes ont réalisé moins de 10 recherches de mutations *KIT* et 4 plateformes moins de 10 tests de mutations *PDGFRA*. À l'inverse, 3 plateformes ont une activité supérieure à 100 patients par an pour ces deux tests : l'AP-HP, la plateforme de Lyon et celle de Bordeaux (Fig. 18). Ces 3 plateformes réalisent à elles-seules la moitié des examens. Dans la majorité des plateformes, les tests *KIT* et *PDGFRA* sont réalisés en parallèle, pour tous les patients.

**Tableau 6. Activité des plateformes pour la recherche de mutations de *KIT* et de *PDGFRA***

	Mutations <i>KIT</i>	Mutation <i>PDGFRA</i>
<b>Nombre de plateformes</b>	18	17
<b>Nombre médian de patients</b>	25	23
<b>Nombre minimal de patients</b>	4	4
<b>Nombre maximal de patients</b>	220	220

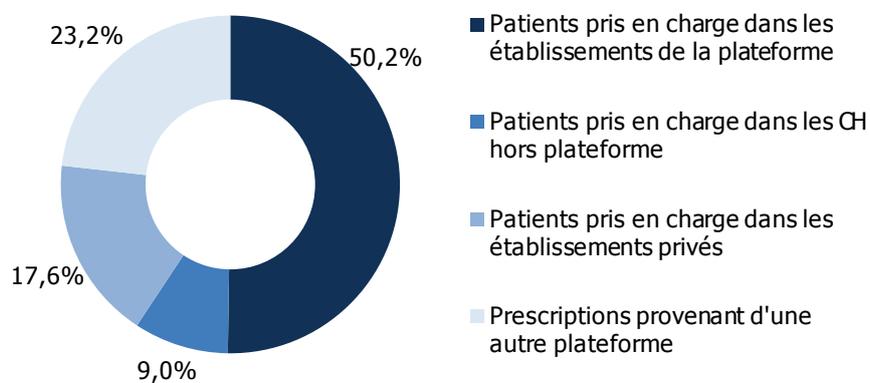
**Figure 18. Nombre de recherches des mutations de *KIT* et de *PDGFRA* dans les GIST**



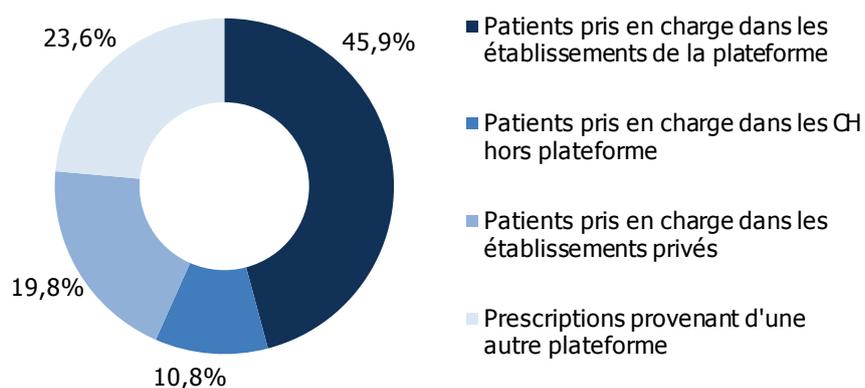
▪ Origine des prescriptions

L'origine des prescriptions a peu évolué entre 2010 et 2011 : la moitié des prescriptions pour ces tests proviennent des établissements des plateformes, tandis que 23 % des demandes sont extrarégionales (Fig. 19 et 20). Ceci met en évidence l'existence d'une activité de recours pour l'ensemble des patients du territoire.

**Figure 19. Origine des prescriptions pour la recherche de mutations *KIT* dans les GIST**



**Figure 20. Origine des prescriptions pour la recherche de mutations *PDGFRA* dans les GIST**



### 1.2.5. Syndrome de Lynch

Le syndrome de Lynch (aussi appelé syndrome HNPCC pour Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer) se caractérise par l'altération constitutionnelle d'un des gènes MMR (mismatch repair) et prédispose à un risque accru de cancer colorectal et de cancers touchant d'autres organes : l'endomètre, l'intestin grêle et l'urothélium principalement.

Les tumeurs développées dans ce cadre étant quasiment toujours de type MSI (MicroSatellite Instability), la recherche de ce phénotype tumoral est une étape importante dans l'identification des patients candidats à une étude constitutionnelle des gènes MMR. En pratique, il est recommandé de réaliser ce précriblage somatique pour tous les patients atteints d'un cancer du spectre large avant 60 ans. Les patients ayant un statut MSI sont orientés vers une consultation d'oncogénétique pour une étude éventuelle des gènes MMR.

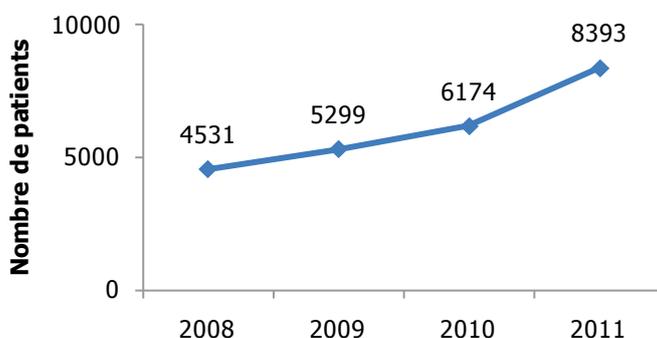
Certains cancers sporadiques présentent également une instabilité des microsatellites : celle-ci n'est pas due à une mutation d'un gène MMR, contrairement à ce qui est observé dans les formes constitutionnelles, mais à une méthylation du promoteur du gène *MLH1*. Cette forme moléculaire de cancer colorectal est fréquemment associée à une mutation du gène *BRAF*. Il est donc possible de réaliser de façon complémentaire au test MSI, une recherche de méthylation du gène *MLH1* et une recherche de mutation de *BRAF* : les patients MSI avec absence de mutation *BRAF* et de méthylation du gène *MLH1* sont les plus susceptibles de présenter une mutation constitutive des gènes *MMR*.

#### 1.2.5.1. Instabilité des microsatellites

- Activité au niveau national

En 2011, 8 393 patients ont bénéficié d'un test MSI contre 6 174 en 2010, soit une hausse de 36 % (Fig. 21). Le nombre de tests réalisés augmente de façon régulière depuis 2008 mais reste inférieur à l'objectif de 15 000 tests fixé dans le rapport rédigé par Catherine Bonaïti<sup>4</sup>. Par ailleurs, des financements ont été alloués aux plateformes en 2011 pour la réalisation de ce test et devraient permettre de prendre en charge l'augmentation d'activité pour ce test.

**Figure 21. Évolution du nombre de recherches de MSI dans le syndrome de Lynch**

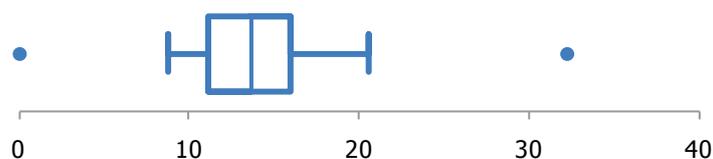


- Taux d'instabilité des microsatellites et de résultats non interprétables

16,3 % des tumeurs analysées présentent une instabilité des microsatellites [0,0 % ; 32,3 %], soit un total de 1 361 patients (Fig. 22). Ces patients sont potentiellement porteurs d'une mutation constitutionnelle des gènes MMR et doivent être orientés vers une consultation d'oncogénétique après une recherche éventuelle de la méthylation du promoteur de *MLH1*.

<sup>4</sup> 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

**Figure 22. Répartition des taux de tumeurs MSI par laboratoire (%)**



Le pourcentage de résultats non interprétables est de 5,1 % [0 % ; 20 %] et est resté stable par rapport à 2010. La principale raison évoquée est la dégradation de l'ADN, notamment en raison du recours à des méthodes de fixation inappropriées.

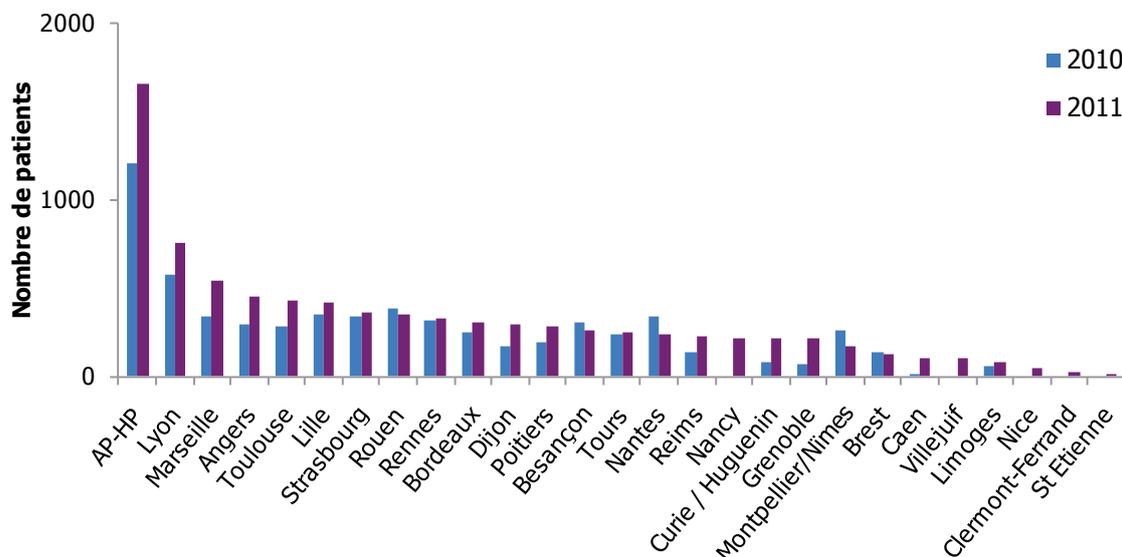
- Niveau d'activité par plateforme

Pour la première fois, toutes les plateformes ont réalisé le test MSI, avec une activité médiane de 237 patients [4 ; 1659] (tableau 7 ; Fig. 23).

**Tableau 7. Activité des plateformes pour le test MSI**

	Test MSI
<b>Nombre de plateformes</b>	27
<b>Nombre médian de patients</b>	237
<b>Nombre minimal de patients</b>	4
<b>Nombre maximal de patients</b>	1659

**Figure 23. Évolution de l'activité MSI dans les syndromes de Lynch**



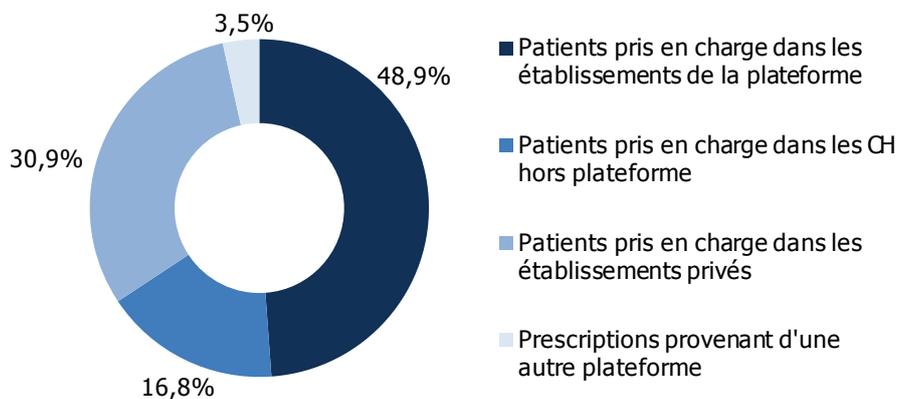
- Origine des prescriptions

La proportion des prescriptions hors plateforme est de 51,2 %, contre 42,9 % l'année précédente (Fig. 24 et 25). Le test MSI est principalement réalisé pour des patients atteints d'un cancer du côlon (40 250 nouveaux cas de cancers colorectaux contre 6 759 nouveaux cas de cancers de l'endomètre en 2011). De ce fait, la répartition de l'origine des prescriptions devrait être proche de celle du test *KRAS*. Si le pourcentage des patients pris en charge dans des établissements privés et dans les CH est plus faible que pour le test *KRAS* (30,9 % vs 42,1 % et 16,8 % vs 25,5 %

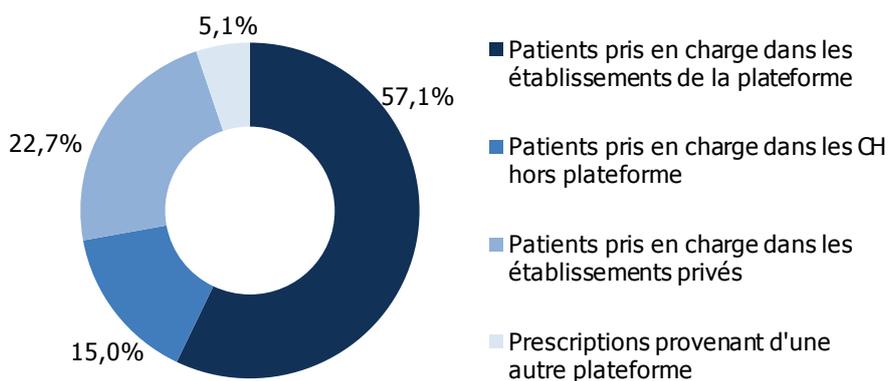
respectivement), on note une amélioration progressive de l'accès à ce test pour les patients pris en charge dans des établissements hors plateforme.

La part des prescriptions provenant d'autres plateformes est en baisse (3,5 % en 2011 vs 5,1 % en 2010). Ceci peut être lié à la mise en place de ce test au sein de l'ensemble des plateformes en 2011.

**Figure 24. Origine des prescriptions pour le test MSI dans les syndromes de Lynch en 2011**



**Figure 25. Origine des prescriptions pour le test MSI dans les syndromes de Lynch en 2010**

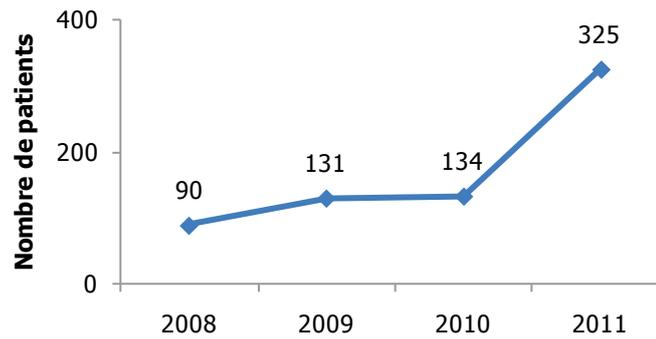


#### 1.2.5.2. Méthylation du promoteur de *MLH1*

- Activité au niveau national

Parmi les patients présentant une instabilité des microsatellites, 325, soit 24 % d'entre eux, ont bénéficié d'une recherche de méthylation du promoteur de *MLH1* (Fig. 26). Le recours à ce test a très fortement augmenté en 2011.

**Figure 26. Évolution du nombre de recherches de mutations de *MLH1***



- Taux de mutations et de résultats non interprétables

Le pourcentage de patients présentant une méthylation du gène *MLH1* est de 45,2 % (41,0 % en 2009). Le cancer de ces patients n'est donc pas d'origine héréditaire.

Le taux de résultats non interprétables est de 10,5 % et ceux-ci sont majoritairement dus à la mauvaise qualité de la fixation des échantillons. Il était de 12,7 % en 2010.

- Niveau d'activité par plateforme

Dix laboratoires effectuent le test *MLH1* avec un nombre médian de 17 patients [1 ; 87] (Tableau 8).

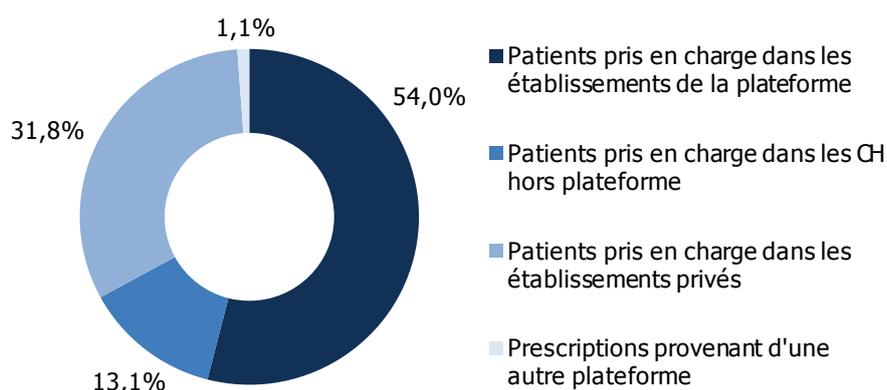
**Tableau 8. Activité des plateformes pour la recherche de méthylation de *MLH1***

	Méthylation <i>MLH1</i>
<b>Nombre de plateformes</b>	10
<b>Nombre médian de patients</b>	31
<b>Nombre minimal de patients</b>	1
<b>Nombre maximal de patients</b>	87

- Origine des prescriptions

La part des prescriptions provenant d'établissements hors plateforme a augmenté entre 2010 et 2011 (32,9 % en 2010, 46 % en 2011) et est désormais proche de celle observée pour le test MSI (51,1 % de prescriptions externes). La faible proportion de prescriptions extrarégionales (1,1 %) montre que le recours à ce test n'est pas encore réalisé sur l'ensemble du territoire et reste concentré dans les 10 plateformes ayant mis en place cette activité (Fig. 27).

**Figure 27. Origine des prescriptions pour le test *MLH1* dans les syndromes de Lynch**



### 1.3. Mélanome – mutations de *BRAF* et de *KIT* – programme de détection prospective des biomarqueurs émergents

La protéine B-RAF est une protéine kinase de la famille RAF qui régule les protéines MAPK et ERK et joue un rôle dans les processus de division et de différenciation cellulaire. Elle est notamment située en aval des voies de signalisation du récepteur à l'EGF et des protéines RAF.

L'essai clinique de phase III (BRIM3) a montré que le vemurafenib, un inhibiteur de BRAF, réduit significativement le risque de décès et la progression de la maladie de personnes atteintes d'un mélanome métastatique<sup>5</sup>. Après six mois, 84 % des patients ayant reçu le vemurafenib étaient encore en vie, contre 64 % des patients sous chimiothérapie. Le vemurafenib dispose d'une AMM conditionnée à la présence d'une mutation du codon V600 de *BRAF* depuis 2012.

La protéine KIT, ou CD117, est un récepteur à activité tyrosine kinase dont l'activation stimule la prolifération, la migration et la différenciation cellulaire. Plusieurs études tendent à indiquer qu'une mutation activatrice de *KIT* prédit la réponse clinique à des bloqueurs de l'activité kinase de la protéine KIT. Ainsi, des essais cliniques de phase II et III sont en cours pour évaluer l'intérêt thérapeutique de l'utilisation d'inhibiteurs de KIT (Nilotinib, Imatinib, Sunitinib) pour le traitement de mélanomes métastatiques.

- Activité au niveau national

En 2011, 3 479 patients ont bénéficié d'un test BRAF et 1 936 d'un test KIT (Tableau 9). Le nombre de tests BRAF et KIT réalisés a augmenté de façon régulière tout au long de l'année 2011 (Fig. 28). L'activité pour le test BRAF a progressé très rapidement. L'activité est plus faible pour la recherche de mutations de *KIT* mais progresse régulièrement depuis le deuxième trimestre 2011. De plus, quelques laboratoires ne réalisent le test KIT que pour les patients avec un mélanome acral ou mucosal. En fin d'année, toutes les plateformes avaient mis en place ces deux tests.

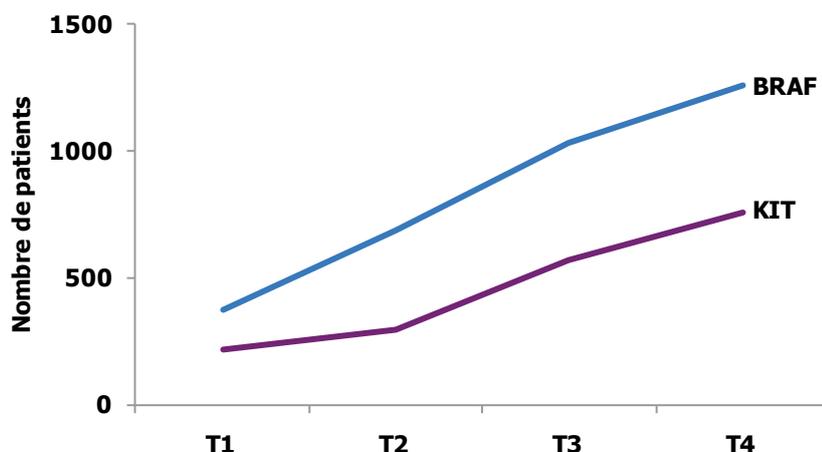
**Tableau 9. Nombre de tests réalisés en 2011**

	Nombre de patients
<b>Mutations de <i>BRAF</i></b>	3 479
<b>Mutations de <i>KIT</i></b>	1 936

<sup>5</sup> Chapman et al, ASCO Meeting abstracts 2011 :LB4

**Figure 28. Évolution du nombre de tests réalisés dans les mélanomes en 2011 en France**

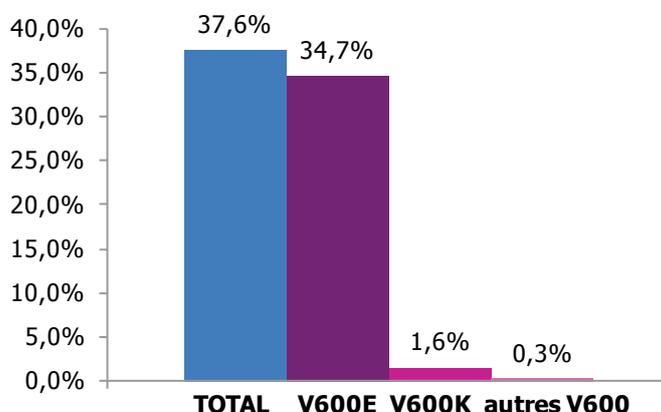
Les données pour chaque trimestre ont été corrigées pour prendre en compte de la durée exacte de chaque période prise en considération.



- Taux de mutations et résultats non interprétables la recherche de mutations de *BRAF*

Le taux de mutations identifiées pour *BRAF* est de 37,6 %. Des mutations du codon 600 du gène ont été observées pour 36,6 % des patients. Les mutations V600E et V600K sont les plus courantes mais des mutations plus rares du codon 600 ont été trouvées pour 0,3 % des patients (Fig. 29).

**Figure 29. Taux de mutations du gène *BRAF***



Le taux de mutations observé est compris entre 30,6 % et 42,7 % selon les techniques utilisées (Tableau 10). Les plus forts taux de mutations ont été trouvés par les laboratoires utilisant des sondes spécifiques d'allèle (ASO). Les techniques de HRM, de séquençage et de pyroséquençage donnent des résultats comparables tandis que l'utilisation de sondes Taqman semble donner un taux de mutations plus faible (Tableau 10). Il faut toutefois pondérer ces résultats car seuls 4 laboratoires, pour un total de 111 patients ont eu recours aux sondes Taqman pour leurs analyses et les différences observées ne sont pas significatives.

Le taux de résultats non interprétables est de 5,1 % et est compris entre 2,5 % et 7,0 % selon les techniques utilisées. Le recours aux techniques de séquençage est associé à un taux de résultats non interprétables significativement plus élevé que la moyenne tandis que l'utilisation de sondes ciblées donne de meilleurs résultats.

**Tableau 10. Taux de mutation et de résultats non interprétables pour le test *BRAF* en fonction de la technique utilisée**

	Taux de mutations	Taux de résultats non interprétables	Nombre de patients (nombre de laboratoires)
<b>ASO</b>	42,7 %	2,5 %	511 (5)
<b>HRM + séquençage</b>	37,5 %	5,6 %	558 (12)
<b>Pyroséquençage</b>	37,8 %	3,9 %	331 (6)
<b>Séquençage</b>	38,1 %	7,0 %	341 (10)
<b>Snapshot</b>	35,1 %	2,6 %	151 (4)
<b>Sondes Taqman</b>	30,6 %	4,5 %	111 (4)
<b>GLOBAL</b>	38,4 %	4,5 %	2 003 (41)

- Taux de mutations et résultats non interprétables pour le gène *KIT*

Le taux de mutations observées dans le gène *KIT* est de 3,8 % et le pourcentage de résultats non interprétables est de 10,7 %. La mutation la plus fréquente est la L576P, située sur l'exon 11 du gène, et est trouvée chez 0,9 % des patients. La diversité des mutations à rechercher a conduit la majorité des laboratoires à opter pour des techniques de séquençage (Tableau 11). Les écarts entre les taux de mutations observés par les différentes techniques ne sont pas significatifs, mais le nombre d'analyses par pyroséquençage est trop faible pour permettre de conclure.

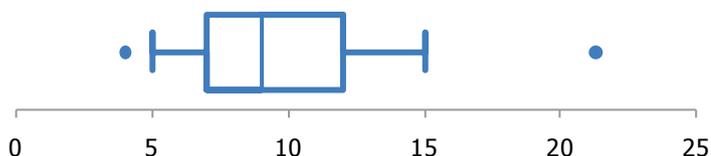
**Tableau 11. Taux de mutations et de résultats non interprétables pour le test *KIT* en fonction de la technique utilisée**

	Taux de mutations	Taux de résultats non interprétables	Nombre de patients (nombre de laboratoires)
<b>Séquençage</b>	3,8 %	11,7 %	1286 (24)
<b>HRM + séquençage</b>	3,1 %	7,7 %	390 (5)
<b>Pyroséquençage</b>	4,9 %	13,6 %	103 (2)

- Délai de rendu des résultats

Le délai médian de rendu des résultats par le laboratoire pour le test *BRAF* est de 9 jours. Ce délai est très variable puisqu'il varie de 4 à 21 jours selon les laboratoires (Fig. 30).

**Figure 30. Répartition des délais de rendu des résultats entre laboratoires (jours)**



## 1.4. Cancer du poumon

### 1.4.1. Mutation d'*EGFR* – prescription de l'erlotinib et du gefitinib

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.

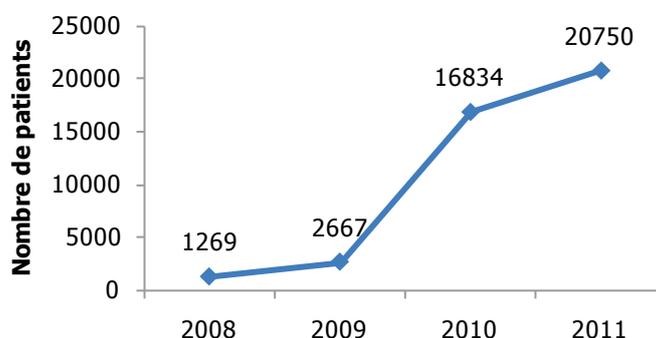
Les données de la littérature font clairement un lien entre l'existence d'une altération du gène *EGFR* et l'efficacité des traitements ciblés anti-EGFR (gefitinib, erlotinib)<sup>6</sup>. Selon les résultats d'une étude publiée en juin 2010, le gefitinib a un meilleur taux de réponse par rapport au traitement par chimiothérapie seule dans le cancer du poumon non à petites cellules avec mutation de l'*EGFR* (73,7 % versus 30,7 %,  $p < 0,001$ )<sup>7</sup> et multiplie également par deux la survie médiane sans progression (10,8 mois versus 5,4 mois ;  $p < 0,001$ ). 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*. Depuis 2011, l'erlotinib bénéficie également d'une AMM européenne pour le traitement en monothérapie des patients porteurs d'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 (L858R). Ces mutations sont plus fréquemment retrouvées chez les patients atteints d'un adénocarcinome, chez les femmes, chez les personnes d'origine asiatique et chez les non-fumeurs. Cependant, la fréquence des mutations n'est jamais suffisamment élevée pour que les facteurs cliniques puissent prédire à eux seuls la présence d'une mutation activatrice de l'*EGFR* et se substituer à la détermination du statut EGFR. Aussi, l'INCa recommande de réaliser le test EGFR pour tout patient ayant un carcinome du poumon non à petites cellules non épidermoïde et présentant une tumeur localement avancée ou métastatique<sup>8</sup>.

- Activité au niveau national

La recherche de mutations activatrices de l'*EGFR* a été réalisée pour 20 750 patients en 2011, contre 16 834 en 2010 (Fig. 31). Après une forte montée en charge en 2010, et compte tenu du nombre de patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules non épidermoïde au stade métastatique, l'activité pour ce test devrait désormais se stabiliser. L'ensemble des plateformes ont réalisé le test EGFR en 2011.

**Figure 31. Évolution du nombre de recherches de mutations l'*EGFR* dans le cancer du poumon**



- Niveau d'activité par plateforme

L'ensemble des plateformes ont réalisé le test EGFR en 2011, avec un nombre médian de 568 patients [168 ; 2730] (Tableau 12).

<sup>6</sup> INCa – mars 2010 « Mutations de l'*EGFR* dans le cancer du poumon : mise en évidence d'une cible moléculaire permettant un accès spécifique aux thérapies ciblées », INCa

<sup>7</sup> Maemondo M et al. N Engl J Med 2010; 362:2380-8

<sup>8</sup> Cancer du poumon, Bilan initial, collection Recommandations et référentiels, ouvrage collectif édité par l'Inca, Boulogne Billancourt, juin 2011

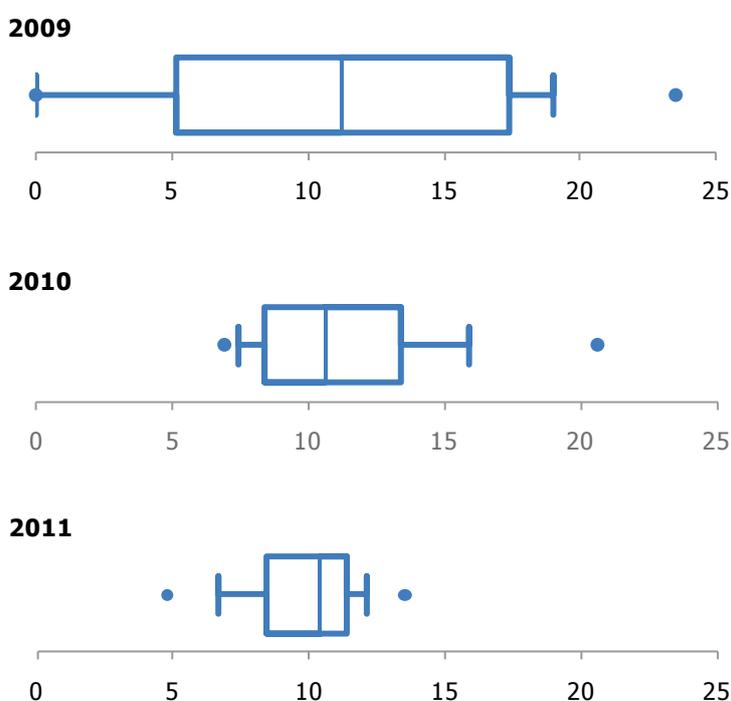
**Tableau 12. Activité des plateformes pour la recherche de mutations d'EGFR**

	Mutations <i>EGFR</i>
<b>Nombre de plateformes</b>	27
<b>Nombre médian de patients</b>	568
<b>Nombre minimal de patients</b>	196
<b>Nombre maximal de patients</b>	3444

- Taux de mutations et de résultats non interprétables

Le taux de mutations identifiées est de 10,0 % (10,5 % en 2010). La variabilité des taux de mutations rapportés par les laboratoires tend à diminuer avec le temps et est désormais comprise entre 5,1 % et 13,5 % (Fig. 32). L'homogénéisation des résultats observés par les plateformes peut être due à une amélioration des techniques utilisées, mais aussi à l'harmonisation des indications de prescriptions sur les recommandations de l'INCa.

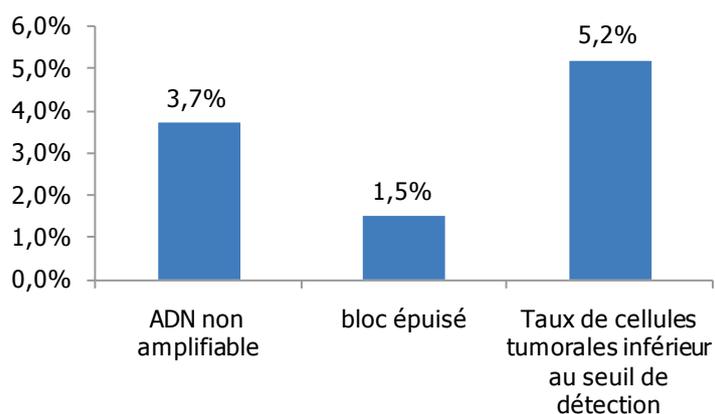
**Figure 32. Répartition des taux de mutations *EGFR* (%)**



L'analyse des résultats non interprétables ou non contributifs montre que (Fig. 33) :

- dans 3,7 % des cas, l'ADN s'est avéré impossible à amplifier à cause d'une mauvaise qualité de fixation du prélèvement ;
- dans 1,5 % des cas, il ne restait plus assez de matériel pour faire le test ;
- dans 5,2 % des cas, le pourcentage de cellules tumorales dans le prélèvement est inférieur au seuil de détection du test utilisé par le laboratoire. Dans ce cas, il est possible de mettre en évidence une mutation du gène *EGFR* mais le risque de faux négatif est très élevé si une mutation n'est pas mise en évidence. Ce pourcentage est très variable d'un laboratoire à l'autre en fonction des techniques utilisées [0 % ; 17,3 %].

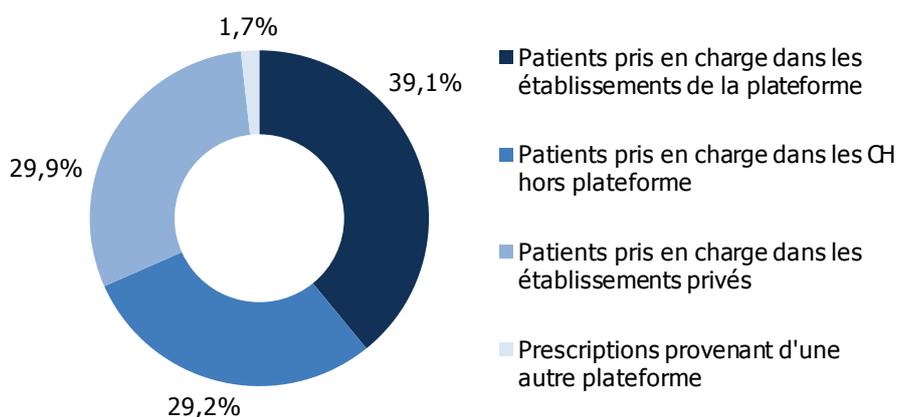
**Figure 33. Taux de résultats non contributifs**



- Origine des prescriptions

En 2011, 59,9 % des prescriptions provenaient d'établissements extérieurs aux plateformes (Fig. 34). Cette proportion n'a pas évolué depuis 2010 et montre que tous les patients concernés peuvent avoir accès au test, quel que soit leur lieu de prise en charge.

**Figure 34. Origine des prescriptions pour la recherche de mutations *EGFR* dans le cancer du poumon**



- Délai de rendu des résultats

Le délai médian de rendu des résultats est de 7 jours pour le test *EGFR*. Ce délai est très variable d'un laboratoire à l'autre et est compris entre 4 et 25 jours (Fig. 35). Il faut noter que ce délai correspond à la durée nécessaire à la réalisation des examens au sein du laboratoire, et qu'il ne prend pas en compte le temps nécessaire à la réception des prélèvements et au rendu des résultats au patient. Le délai renseigné ici ne reflète donc pas nécessairement le temps d'attente réel pour le patient et le clinicien.

**Figure 35. Répartition des délais de rendu des résultats entre laboratoires (jours)**



#### 1.4.2. Recherche d'altérations des gènes *EGFR*, *KRAS*, *BRAF*, *PI3KCA*, *HER2* et *ALK* – programme de détection prospective des biomarqueurs émergents

Le programme de détection prospective des biomarqueurs émergents a pour objectif, chez tous les patients atteints d'un cancer du poumon chez lesquels la mutation de l'*EGFR* doit être cherchée chaque année, de rechercher aussi les mutations des gènes *KRAS*, *BRAF*, *PI3KCA* et *HER2*, ainsi que la translocation du gène *ALK*.

- Activité au niveau national

L'activité pour la recherche de mutations activatrices d'*EGFR* des laboratoires constitue une base de comparaison pour les autres tests. Le tableau 13 récapitule l'activité globale réalisée en 2011.

**Tableau 13. Nombre de tests réalisés en 2011**

	Nombre de patients
<b>Mutations activatrices d'<i>EGFR</i></b>	20 750
<b>Mutations de résistances d'<i>EGFR</i></b>	13 720
<b>Mutation de <i>KRAS</i></b>	17 153
<b>Mutation de <i>BRAF</i></b>	10 017
<b>Mutation de <i>HER2</i></b>	7 731
<b>Mutation de <i>PI3KCA</i></b>	5 329
<b>Translocation d'<i>ALK</i></b>	4 543

Le nombre de tests effectués a augmenté régulièrement au cours de l'année pour tous les marqueurs concernés (Fig. 36). En fin d'année 2011, la recherche de mutations de résistance aux ITK-EGFR est devenue quasi systématique tandis que la recherche de mutations de *KRAS*, *BRAF* et *HER2* est très développée. Les plateformes ont mis en place les tests *PI3KCA* et *ALK* plus tardivement et l'activité pour ces tests reste relativement faible puisqu'au 4<sup>ème</sup> trimestre le test *PI3KCA* a été effectué pour seulement 40 % des patients et le test *ALK* pour 30 % d'entre eux.

Les difficultés à la mise en place du test *ALK* s'expliquent notamment par la nécessité actuelle de réaliser ces analyses en FISH, une technique longue et difficile à mettre en place à grande échelle. Des techniques alternatives en IHC ou en RT-PCR sont actuellement en cours d'évaluation et permettront peut-être d'apporter une réponse à ce problème. La délivrance d'une ATU de cohorte au crizotinib pour le traitement des patients atteints d'un cancer du poumon avec translocation d'*ALK* début 2012 rend désormais la réalisation de ce test indispensable pour les patients.

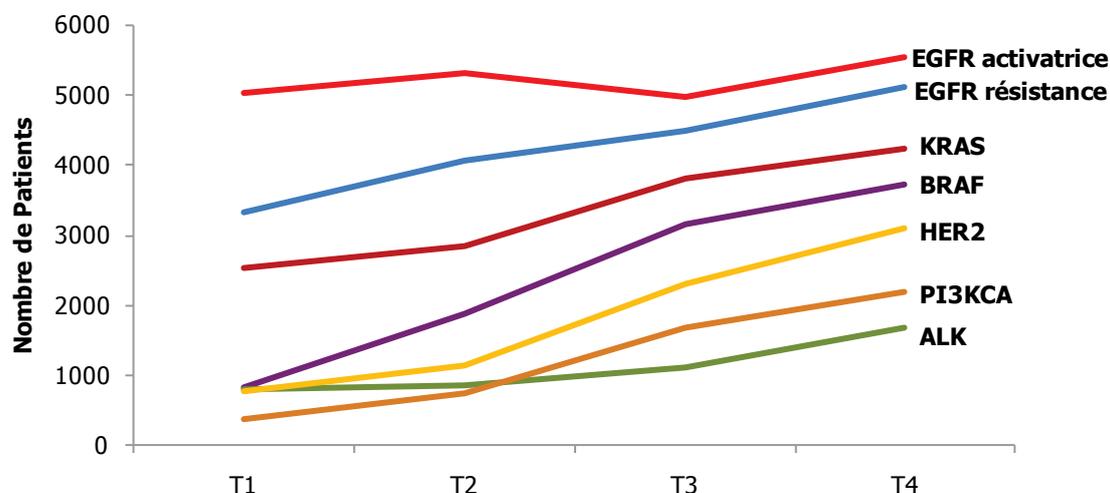
Sachant que les mutations des différents gènes sont le plus souvent décrites comme étant mutuellement exclusives, plusieurs plateformes ont opté pour une stratégie d'analyse séquentielle. Dans ce cas, seuls les patients ne présentant pas de mutations d'*EGFR* bénéficient d'un test *KRAS*. De même, les tests *BRAF* et *HER2* peuvent être réalisés pour les patients dont la tumeur est *EGFR* et *KRAS* sauvage.

En tenant compte de cela, on peut constater que les tests *KRAS* et *BRAF* étaient réalisés pour quasiment tous les patients pouvant en tirer profit en fin d'année 2011, mais que la recherche de translocation d'*ALK* n'est pas encore suffisamment développée.

Si la stratégie d'analyse séquentielle permet de réduire le nombre de tests à effectuer, elle présente néanmoins le défaut d'augmenter les délais de rendu des résultats aux patients pour les derniers tests réalisés.

**Figure 36. Évolution du nombre de tests réalisés dans le cancer du poumon en 2011 en France**

Les données pour chaque trimestre ont été corrigées pour prendre en compte de la durée exacte de chaque période prise en considération.



- **Activité par plateforme**

La recherche de mutations de résistance d'*EGFR* a été réalisée par toutes les plateformes. La quasi-totalité d'entre elles ont opté pour la réalisation de ce test de façon systématique, en même temps que la recherche de mutations activatrices. Le test *KRAS* a aussi été mis en place dans toutes les plateformes. Ce test est le plus souvent effectué en première intention.

Fin 2011, 4 plateformes n'avaient pas encore implémenté les tests pour la recherche de mutations de *PI3KCA* et 3 plateformes n'avaient pas encore mis en place le test *HER2*. Lorsqu'ils sont réalisés par un laboratoire, ces tests sont le plus souvent pour l'ensemble des patients.

La recherche de translocation d'*ALK* est encore assez peu répandue et la majorité des plateformes ont choisi de réaliser ce test pour les patients dont la tumeur ne porte pas de mutations d'*EGFR* et de *KRAS*.

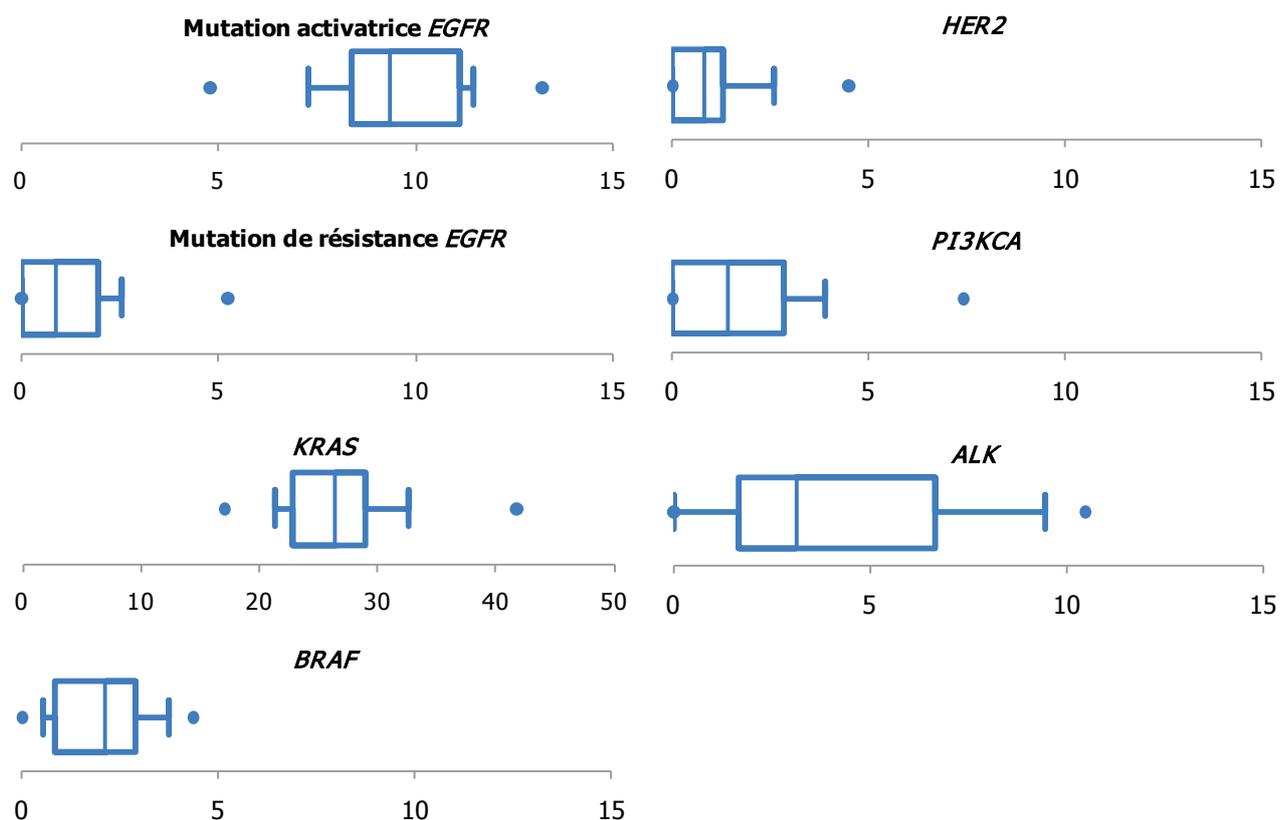
- **Pourcentage d'anomalies moléculaires identifiées**

Les taux d'anomalies pour chaque gène sont présentés dans le tableau 14. Les résultats obtenus par les différents laboratoires sont relativement homogènes (Fig. 37). De plus, les écarts entre laboratoires ont tendance à diminuer quand l'activité augmente.

**Tableau 14. Taux de mutations identifiées pour chaque test en 2011**

	Taux d'anomalies
<b>Mutation activatrice d'<i>EGFR</i></b>	10,0 %
<b>Mutation de résistance d'<i>EGFR</i></b>	1,2 %
<b>Mutation de <i>KRAS</i></b>	25,4 %
<b>Mutation de <i>BRAF</i></b>	1,8 %
<b>Mutation de <i>HER2</i></b>	0,9 %
<b>Mutation de <i>PI3KCA</i></b>	2,1 %
<b>Translocation d'<i>ALK</i></b>	4,8 %

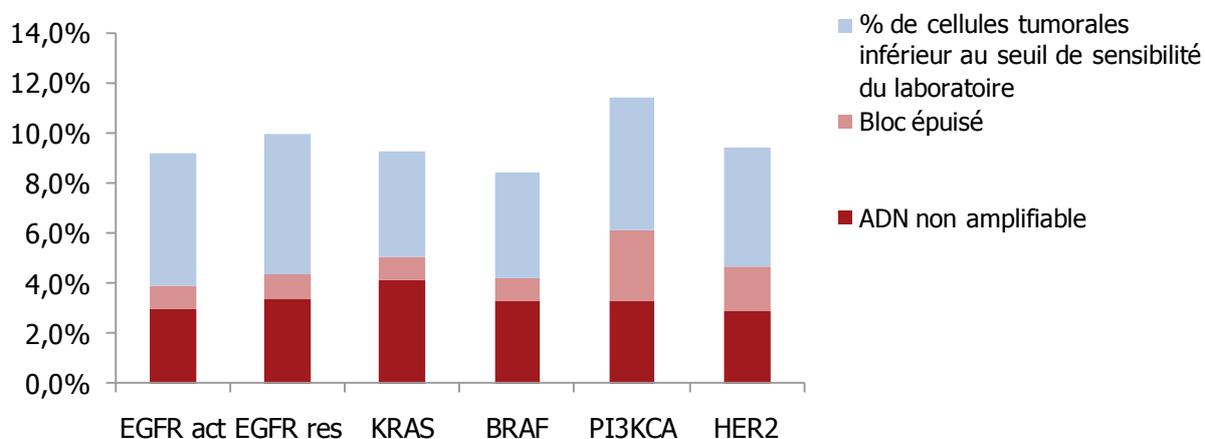
**Figure 37. Répartition des taux de mutations observés par les différents laboratoires (%)**



- Pourcentage de résultats non interprétables et non contributifs

Les causes de non-interprétabilité des résultats se répartissent de façon similaire pour les recherches de mutations (Fig. 38). On remarque toutefois que le pourcentage de patients pour qui des analyses n'ont pas pu être réalisées est plus élevé pour les tests réalisés en dernier.

**Figure 38. Taux de résultats non interprétables et non contributifs dans le cancer du poumon**

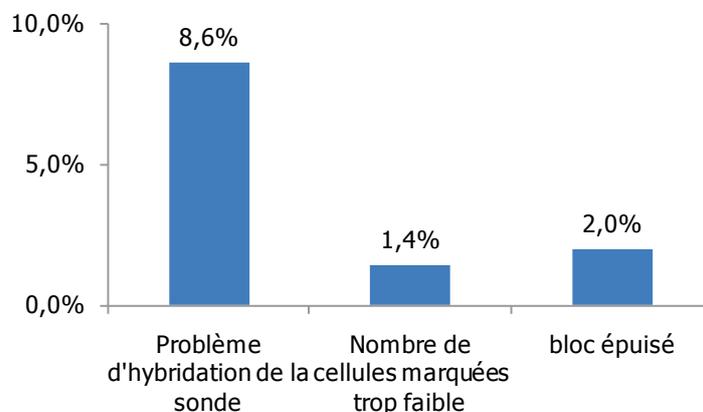


Le pourcentage de résultats non interprétables est plus élevé (12 %) pour la recherche des translocations d'ALK :

- dans 8,6 % des cas, la sonde ne s'est pas hybridée correctement ;

- dans 1,4 % des cas, le nombre de cellules marquées était faible, ne permettant pas de conclure ;
- dans 2,0 % des cas, il ne restait plus assez de matériel pour faire le test (Fig. 39).

**Figure 39. Taux de résultats non interprétables pour le test *ALK***



## 1.5. 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. Ceci rend leur diagnostic difficile. Celui-ci est posé sur des critères morphologiques et des études complémentaires en immunohistochimie.

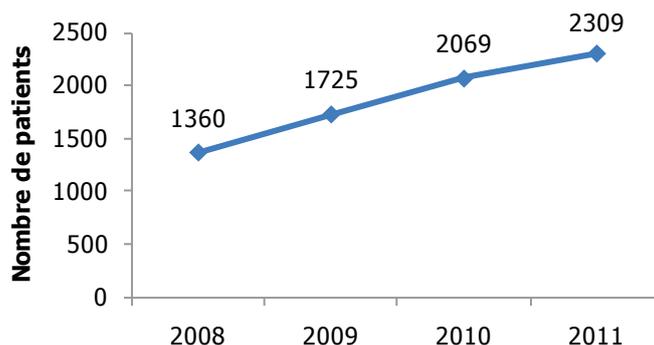
Les anomalies génétiques spécifiques des sarcomes sont maintenant bien définies : ce sont principalement des translocations spécifiques et l'amplification de *MDM2/CDK4* dans le cas des liposarcomes. Une anomalie spécifique a été décrite pour plusieurs types de sarcomes parmi lesquels on trouve le sarcome d'Ewing, le synoviosarcome, 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 et le dermatofibrosarcome de Darier-Ferrand. La recherche de translocations spécifiques permet ainsi de classer certains sarcomes en complément du diagnostic histologique et des études en immunohistochimie.

### 1.5.1. Recherche de translocations diverses

- Activité au niveau national

Une recherche de translocation a été effectuée pour 2 309 patients en 2011 contre 2 069 en 2010, soit une augmentation de 12 % (Fig. 40). Le nombre d'examens réalisés augmente régulièrement depuis 2008.

**Figure 40. Évolution du nombre de recherches de translocations**



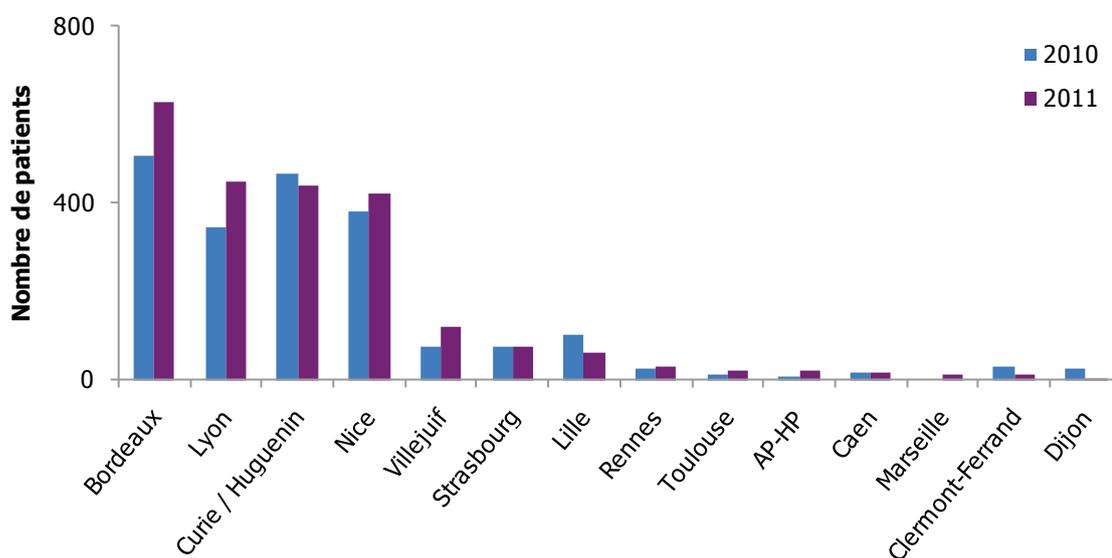
- Niveau d'activité par plateforme

La recherche de translocations spécifiques a été réalisée dans 14 plateformes pour un nombre médian de 44 patients (Tableau 15). Les plateformes de Bordeaux, Curie et Nice et Lyon réalisent à elles-seules 84 % de l'activité (Fig. 41).

**Tableau 15. Activité des plateformes pour la recherche de translocations diverses**

	Translocations diverses
<b>Nombre de plateformes</b>	14
<b>Nombre médian de patients</b>	44
<b>Nombre minimal de patients</b>	4
<b>Nombre maximal de patients</b>	628

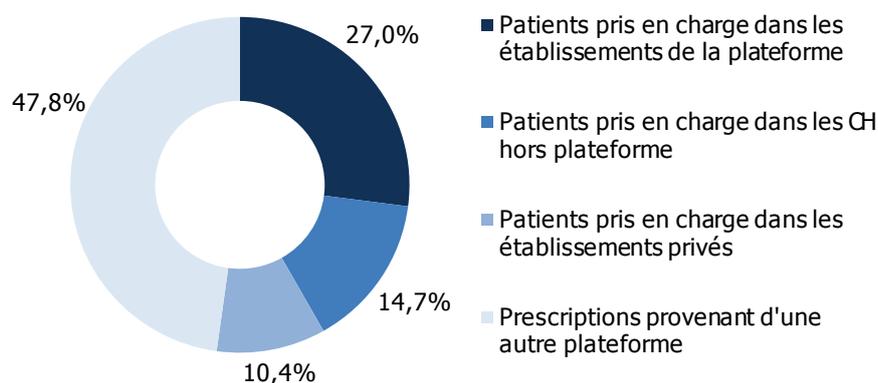
**Figure 41. Évolution du nombre de recherches de translocations dans les sarcomes**



- Origine des prescriptions

La moitié des prescriptions proviennent d'autres plateformes, mettant ainsi en évidence une activité de recours très importante pour ce test réalisé par un petit nombre de plateformes (Fig. 42).

**Figure 42. Origine des prescriptions pour la recherche de translocations dans les sarcomes**

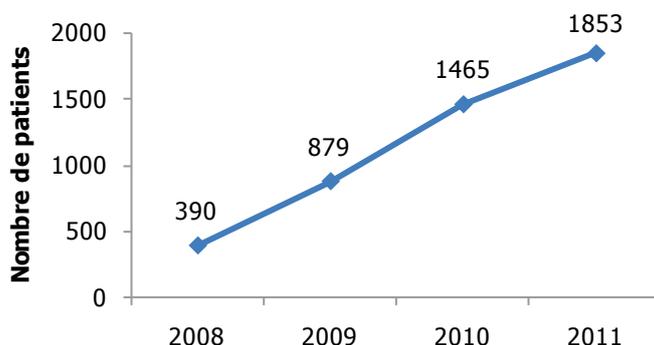


### 1.5.2. Recherche de l'amplification *MDM2/CDK4* :

- Activité au niveau national

Avec 1 853 patients ayant bénéficié d'un test, le nombre de recherches de l'amplification *MDM2/CDK4* a augmenté de 27 % en un an (Fig. 43). L'activité pour ce test augmente ainsi régulièrement depuis 2008.

**Figure 43. Évolution du nombre de recherches de l'amplification *MDM2/CDK4***



- Taux d'amplifications et de résultats non interprétables

L'amplification *MDM2/CDK4* a été retrouvée dans 35,2 % des tumeurs testées. Le pourcentage de résultats non interprétables est de 8,9 % et est compris entre 0 % (0/59) et 37,8 % (17/45) selon les laboratoires.

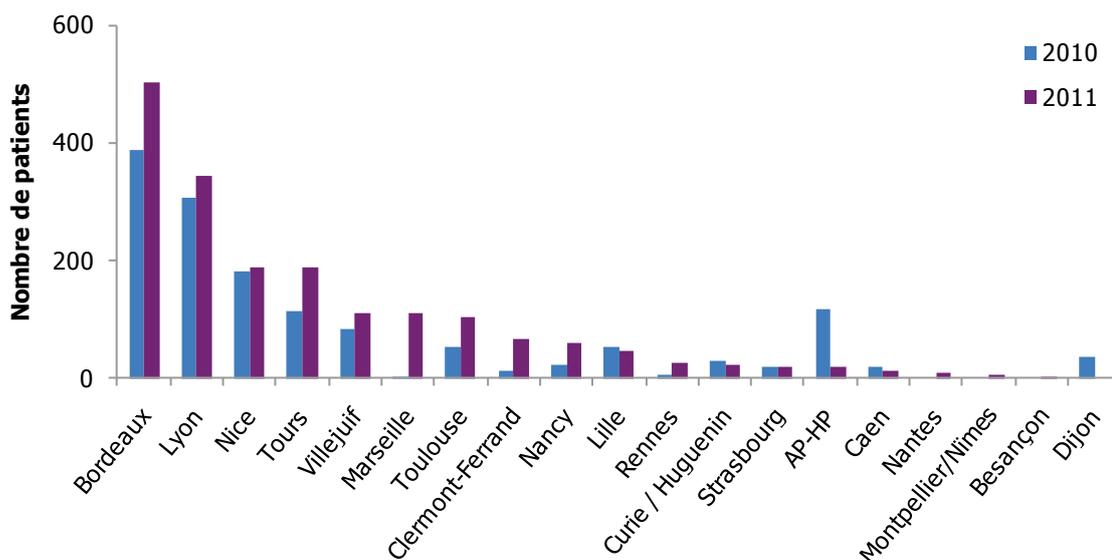
- Niveau d'activité par plateforme

La recherche d'amplification de *MDM2/CDK4* a été réalisée par 17 plateformes pour un nombre médian de 53 patients (Tableau 16). Les plateformes de Bordeaux, Lyon, Nice et Tours réalisent les deux tiers de l'activité nationale (Fig. 44).

**Tableau 16. Activité des plateformes pour la recherche d'amplification de *MDM2/CDK4***

	<b>Amplification <i>MDM2/CDK4</i></b>
<b>Nombre de plateformes</b>	18
<b>Nombre médian de patients</b>	53
<b>Nombre minimal de patients</b>	4
<b>Nombre maximal de patients</b>	503

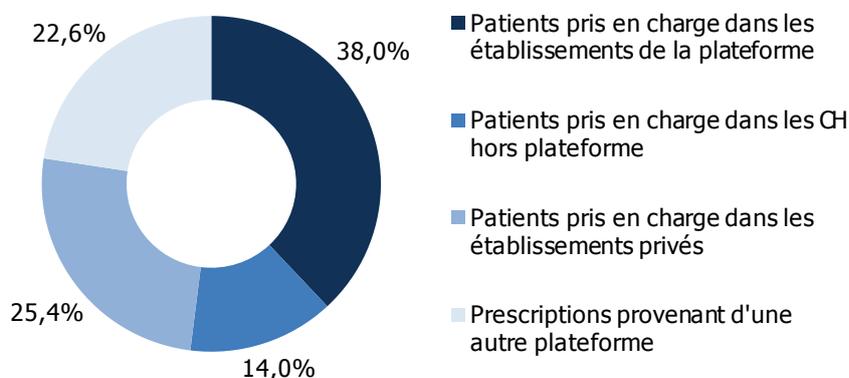
**Figure 44. Évolution du nombre de recherches d'amplifications de *MDM2/CDK4* dans les sarcomes par plateforme**



- Origine des prescriptions

Le test *MDM2/CDK4* est effectué pour 22,6 % sur des prélèvements provenant d'autres plateformes, mettant ainsi en évidence une forte activité de recours (Fig. 45).

**Figure 45. Origine des prescriptions pour la recherche de l'amplification *MDM2/CDK4* dans les sarcomes**



## 1.6. Tumeurs cérébrales

### 1.6.1. Amplification de *MYCN* dans les neuroblastomes

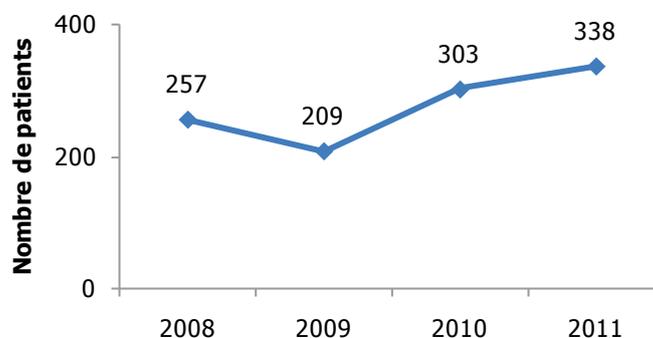
Le neuroblastome est une tumeur maligne des cellules de la crête neurale donnant naissance au système nerveux sympathique qui s'observe chez l'enfant. Il représente environ 10 % des tumeurs solides de l'enfant de moins de 15 ans. Dans 90 % des cas, le neuroblastome est diagnostiqué avant l'âge de 5 ans.

Le pronostic varie en 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 et les patients pour qui une amplification de *MYCN* est avérée font l'objet d'une intensification thérapeutique.

- Activité au niveau national

En 2011, la recherche d'amplifications de *MYCN* a été effectuée pour 338 patients (Fig. 46). L'activité pour ce test n'a pas évolué depuis 2010. Pour 96 de ces patients, les analyses ont été réalisées par CGH array en 2011.

**Figure 46. Évolution du nombre de recherches d'amplifications de *MYCN* dans les neuroblastomes**



- Taux d'amplification et de résultats non interprétables

Une amplification du gène *MYCN* a été identifiée pour 12,4 % des patients et le taux de résultats non interprétables était de 1,6 %.

- Niveau d'activité par plateforme

Cet examen a été effectué par 8 plateformes pour une activité médiane de 15 patients (Tableau 17). L'Institut Gustave Roussy (IGR), l'Institut Curie et la plateforme de Lyon totalisent 90 % de l'activité nationale.

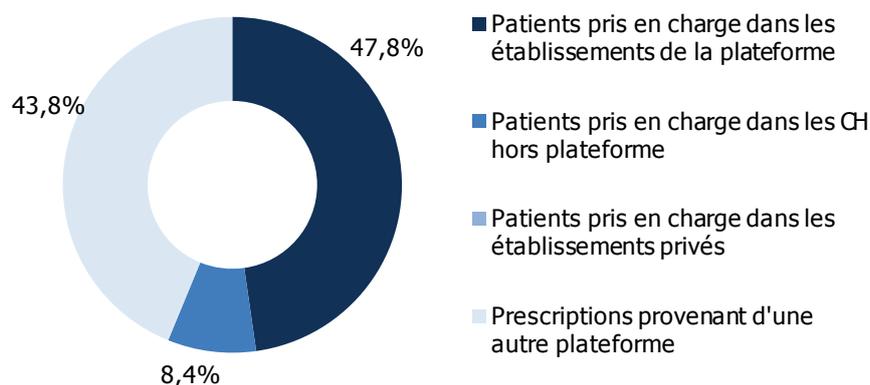
**Tableau 17. Activité des plateformes pour la recherche d'amplification de *MYCN***

	<b>Amplification <i>MYCN</i></b>
<b>Nombre de plateformes</b>	9
<b>Nombre médian de patients</b>	5
<b>Nombre minimal de patients</b>	2
<b>Nombre maximal de patients</b>	137

- Origine des prescriptions

43,8 % des examens sont effectués pour d'autres plateformes, ce qui met en évidence la centralisation de cette activité au sein des plateformes de Lyon, de l'IGR et de l'Institut Curie pour l'ensemble des patients du territoire (Fig. 47).

**Figure 47. Origine des prescriptions pour la recherche d'amplifications de *MYCN***



### 1.6.2. Codéletion de 1p/19q et mutation d'*IDH 1* et 2 dans les gliomes

Les tumeurs cérébrales primitives sont représentées majoritairement par les gliomes. La classification actuellement la plus utilisée est celle de l'OMS, qui classe les gliomes selon leur cellule originelle probable. On peut ainsi distinguer les astrocytomes, les oligodendrogliomes et les épendymomes. Parmi eux, les glioblastomes correspondent au grade IV de la classification établie par l'OMS et présentent une 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 codéletion 1p/19q constitue un argument fort en faveur d'un diagnostic histologique d'oligodendrogliome, ainsi qu'un facteur pronostique favorable. Par ailleurs, la mutation des gènes *IDH1* et *IDH2* est très fortement corrélée à la codéletion 1p/19q et constitue également un facteur pronostique favorable. De plus, les tumeurs ayant une mutation sur l'un de ces deux gènes sont associées à une chimiosensibilité accrue<sup>9</sup>. L'activité pour la recherche de mutations d'*IDH 1* et 2 n'était pas recensée avant 2010.

- Activité au niveau national

La codéletion 1p/19q a été recherchée pour 989 patients en 2011 (Fig. 48) et est stable depuis plusieurs 2009. La recherche de mutations des gènes *IDH 1* et 2 a été effectuée pour 587 patients, soit une multiplication par deux de l'activité par rapport à 2010.

<sup>9</sup> Houillier C et al. Neurology. 2010 Oct ;75(17) :1560-6

**Figure 48. Évolution du nombre de recherches de la codélation 1p/19q et de mutations d'IDH 1 et 2**



- Taux d'anomalies et de résultats non interprétables

Le taux de codélation 1p/19q est de 29,6 % (37,9 % en 2010). Une mutation a été retrouvée sur les gènes *IDH 1* ou *2* chez 37,6 % des patients testés [14,5 % ; 55,1 %].

Le pourcentage de résultats non interprétables est de 5,0 % et varie entre 0 % (0/46) et 24 % (12/50). La principale raison évoquée est la dégradation de l'ADN dans les prélèvements.

- Niveau d'activité par plateforme

La recherche de la codélation de 1p/19q a été réalisée par 19 plateformes, pour un nombre médian de 40 patients (Tableau 18). Le test *IDH* a été réalisé par 9 plateformes, pour un nombre médian de 57 patients par plateforme.

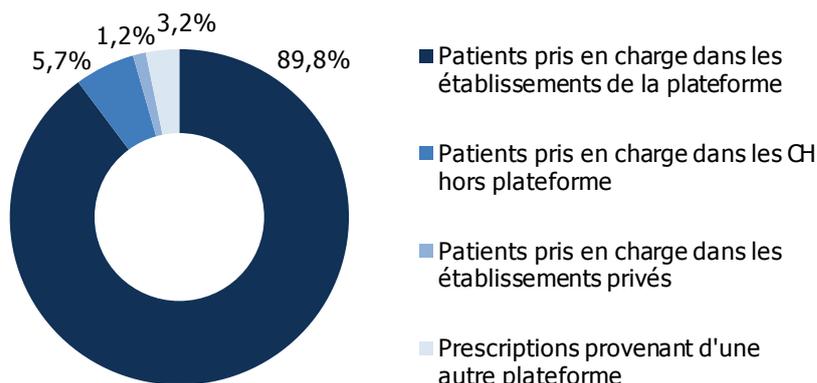
**Tableau 18. Activité des plateformes pour la recherche la codélation 1p/19q et de mutations d'IDH 1 et 2**

	Codélation 1p/19q	Mutations d'IDH1 et IDH2
<b>Nombre de plateformes</b>	19	9
<b>Nombre médian de patients</b>	40	57
<b>Nombre minimal de patients</b>	3	3
<b>Nombre maximal de patients</b>	228	156

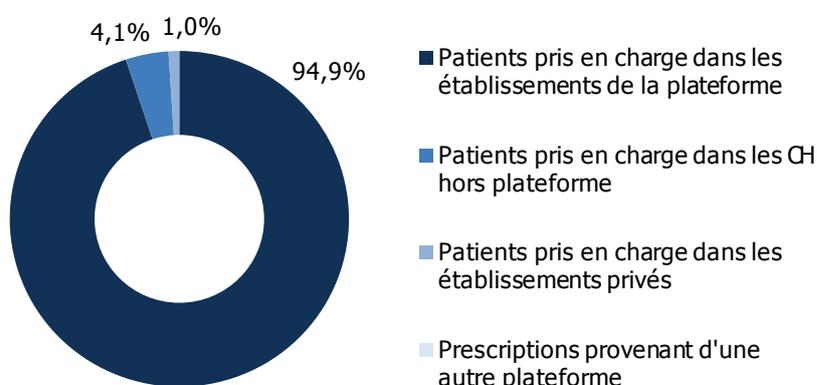
- Origine des prescriptions

La recherche de la codélation 1p/19q a été réalisée à 89,8 % pour des prescriptions provenant des établissements des plateformes (Fig. 49). Il n'y a donc pas d'activité de recours pour les six régions où le test n'est pas réalisé (Bourgogne, Centre, Champagne-Ardenne, Franche-Comté, Lorraine, Pays de la Loire). L'activité *IDH* a été réalisée presque exclusivement pour des patients pris en charge dans les établissements des plateformes (Fig. 50). Bien que le test *IDH* ne soit réalisé que par un petit nombre de plateformes, aucune activité de recours n'a été rapportée.

**Figure 49. Origine des prescriptions pour la recherche de la codélation 1p/19q pour les gliomes**



**Figure 50. Origine des prescriptions pour la recherche de mutations d'IDH 1 et 2 dans les gliomes**



### 1.6.3. Méthylation de *MGMT* dans les glioblastomes

Le gène *MGMT* code pour la protéine de réparation MGMT dont la fonction est de réparer les erreurs de réplication de l'ADN. La présence de la protéine MGMT dans les cellules normales permet de les protéger vis-à-vis des carcinogènes exogènes.

Parmi les tumeurs du système nerveux central, on dénombre environ 2 400 cas de glioblastomes par an. Le traitement des patients atteints de cette pathologie repose sur la radiothérapie avec un traitement concomitant, puis adjuvant de témozolomide. La méthylation du gène *MGMT* est un facteur de chimiosensibilité au témozolomide (agent alkylant) des glioblastomes<sup>10</sup> (meilleure chimiosensibilité des tumeurs avec méthylation du promoteur du gène *MGMT*) : la médiane de survie globale des patients avec méthylation est de 23,4 mois, avec 13,8 % de survivants à cinq ans contre 12,6 mois et 8,3 % de survie pour les non méthylés<sup>11</sup>. Depuis, d'autres études ont confirmé ce résultat et la méthylation du promoteur de *MGMT* peut être considérée comme un facteur prédictif important de réponse au traitement standard des glioblastomes nouvellement diagnostiqués. Il n'existe toutefois pas de traitement alternatif pour les patients dont la tumeur n'est pas méthylée.

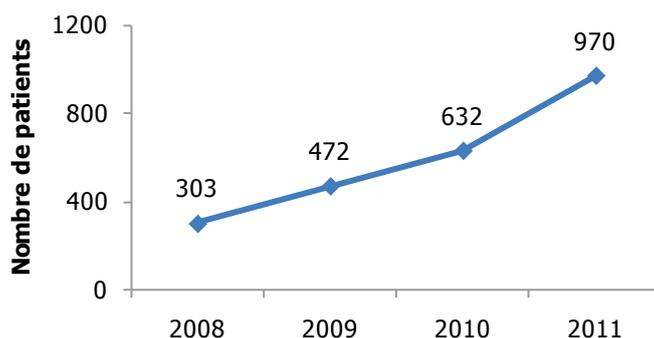
- Activité au niveau national

En 2011, 970 patients ont bénéficié d'une recherche de méthylation de *MGMT*, contre 632 en 2010 (+54 %) (Fig. 51). On observe une augmentation régulière de l'activité pour ce test depuis 2008.

<sup>10</sup> Hegi ME et al. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4189-99.

<sup>11</sup> Stupp R et al. *Lancet Oncol* 2009 ; 10 :459-66

**Figure 51. Évolution du nombre de prescriptions pour la recherche de méthylation de *MGMT***



- Taux de méthylation et de résultats non interprétables

En 2011, 43,0 % des tumeurs étudiées présentaient une méthylation du gène *MGMT* [35,8 % ; 60,7 %]. Le pourcentage de patients avec un résultat non interprétable est de 3,2 % [0 % ; 15 %], contre 1,5 % en 2010.

- Niveau d'activité par plateforme

Cet examen est réalisé par 11 plateformes, avec une activité médiane de 45 patients par plateforme [8;128] (Tableau 19).

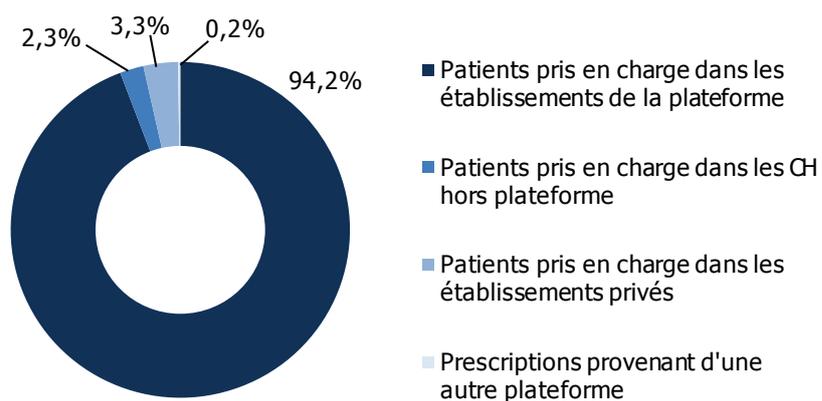
**Tableau 19. Activité des plateformes pour la recherche de la méthylation de *MGMT***

	Méthylation <i>MGMT</i>
<b>Nombre de plateformes</b>	11
<b>Nombre médian de patients</b>	63
<b>Nombre minimal de patients</b>	2
<b>Nombre maximal de patients</b>	239

- Origine des prescriptions

La quasi-totalité de l'activité est réalisée par les établissements des plateformes (Fig. 52). L'activité de recours est presque inexistante, montrant que la couverture nationale de ce test est encore très incomplète. En effet, on dénombre 10 régions françaises où ce test n'est pas du tout réalisé.

**Figure 52. Origine des prescriptions pour la recherche de méthylation de *MGMT***



## 2. Hémopathies

### 2.1. Leucémie myéloïde chronique (LMC)

#### 2.1.1. Détection du transcrit de fusion *BCR-ABL* – prescription d’imatinib, de dasatinib et de nilotinib

La leucémie myéloïde chronique (LMC) est une maladie de la cellule souche hématopoïétique responsable d’une prolifération de la lignée myéloïde. 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).

L’imatinib est un inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) ciblant directement la protéine de fusion BCR-ABL qui a révolutionné la prise en charge de la LMC depuis le début des années 2000. Il constitue le traitement standard des patients porteurs d’une translocation *BCR-ABL*. Il a pu être montré que la survie globale sous imatinib était de 88 % après 6 ans<sup>12</sup>. Depuis décembre 2010, le dasatinib et le nilotinib disposent également d’une AMM pour le traitement en première ligne des patients porteurs d’une translocation *BCR-ABL*.

La mise en évidence du transcrit *BCR-ABL* au moment du diagnostic permet tout d’abord d’estimer la réponse au traitement par des ITK, puis de suivre la maladie résiduelle. Une diminution ou une augmentation de ce taux met en évidence précocement une résistance au traitement, permettant ainsi d’adapter celui-ci le plus rapidement possible. La quantification de BCR-ABL doit donc être effectuée à intervalles réguliers pendant toute la durée du traitement.

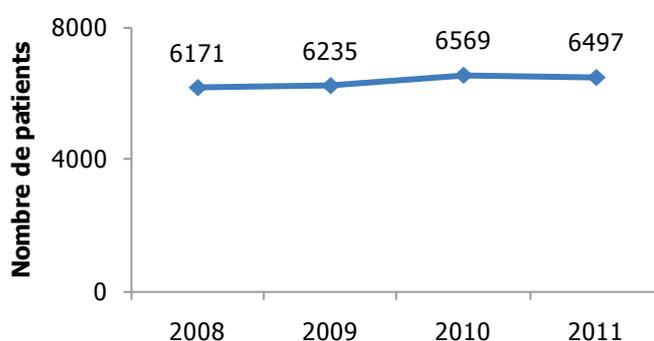
Des mutations ponctuelles ont été décrites dans le domaine tyrosine kinase de la protéine ABL, induisant une résistance aux ITK. En cas de résistance primaire ou secondaire au traitement, la détection précoce de ces mutations permet d’adapter le dosage ou de proposer un traitement par un autre inhibiteur de tyrosine kinase. Le type de mutation trouvé peut orienter le choix du traitement de seconde ligne, afin de prescrire une molécule efficace contre la forme mutée de *BCR-ABL* du patient<sup>13</sup>.

##### 2.1.1.1. Détection du transcrit de fusion *BCR-ABL*

- Activité au niveau national

En 2011, la détection de *BCR-ABL* a été effectuée chez 6 497<sup>14</sup> patients. L’expression du transcrit *BCR-ABL* déterminant à elle seule la prescription d’un ITK, sa recherche est effectuée très tôt dans le processus diagnostique de suspicion d’une LAL ou d’une LMC. Le nombre d’examen réalisés est relativement stable depuis 2008 (Fig. 53).

Figure 53. Évolution du nombre de recherches de translocations de *BCR-ABL* dans les leucémies<sup>16</sup>



<sup>12</sup> Hochhaus et al, Leukemia 2009 ; 23(6) : 1054-61

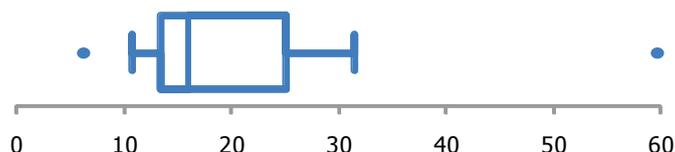
<sup>13</sup> Preudhomme et al, NEJM 2010 ; 363(26) :2511-21

<sup>14</sup> Estimations à partir des données fournies, toutes les plateformes n’ayant pas renseigné le nombre de patients

- Taux de positivité du test et de résultats non interprétables

Un transcrit de *BCR-ABL* a été détecté chez 18,9 % des patients (résultat obtenu sur la base de 5 500 patients) et varie entre 6,1 % (10/163 patients) et 59,6 % (159/267) selon les laboratoires (Fig. 54). On peut estimer qu'environ 1 500 patients atteints de leucémie ont été identifiés comme porteurs d'une translocation de *BCR-ABL* et peuvent bénéficier d'un traitement par ITK. Le pourcentage de détection de transcrits de *BCR-ABL* reste relativement stable d'une année sur l'autre, puisqu'il était de 22,6 % en 2010 et de 20,2 % en 2009.

**Figure 54. Répartition des taux de translocation *BCR-ABL* par laboratoire (%)**



Le pourcentage de résultats non interprétables est de 1,7 % [0 % ; 6,1 %]. Les trois-quarts des laboratoires effectuant le test ont un taux de résultats non interprétables inférieur à 1 %. La principale raison évoquée est la dégradation de l'ARN dans les échantillons.

- Niveau d'activité par plateforme

La recherche de translocation de *BCR-ABL* a été réalisée par toutes les plateformes pour un nombre médian de 165 patients [13 ; 1377] (Tableau 20).

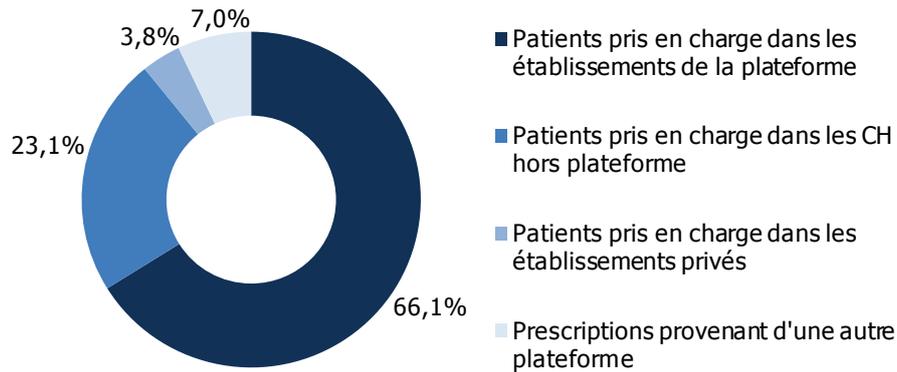
**Tableau 20. Activité des plateformes pour la détection de *BCR-ABL***

	Détection de <i>BCR-ABL</i>
<b>Nombre de plateformes</b>	27
<b>Nombre médian de patients</b>	165
<b>Nombre minimal de patients</b>	13
<b>Nombre maximal de patients</b>	1377

- Origine des prescriptions

66 % des prescriptions proviennent des établissements des plateformes et 23 % de CH. Cette proportion a peu évolué depuis l'année précédente (Fig. 55).

**Figure 55. Origine des prescriptions pour la recherche de translocation *BCR-ABL* dans les leucémies**

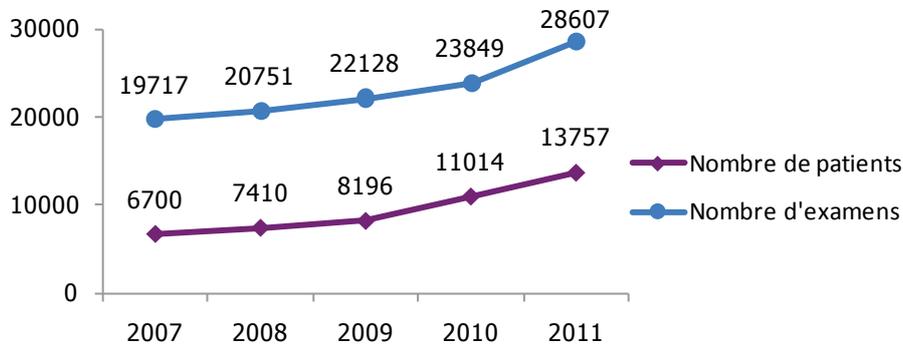


#### 2.1.1.2. Quantification de *BCR-ABL*

- Activité au niveau national

En 2011, 28 607 examens ont été effectués pour un total de 13 757 patients<sup>15</sup>, ce qui correspond à une moyenne de 2,1 tests par patient et par an (Fig. 56). Comme la plupart des patients restent sous traitement par ITK pendant plusieurs années et font l'objet d'un suivi régulier tout au long de leur vie, le nombre de prescriptions de cet examen est amené à augmenter régulièrement.

**Figure 56. Évolution du nombre de quantifications de *BCR-ABL* dans les leucémies<sup>11</sup>**



- Niveau d'activité par plateforme

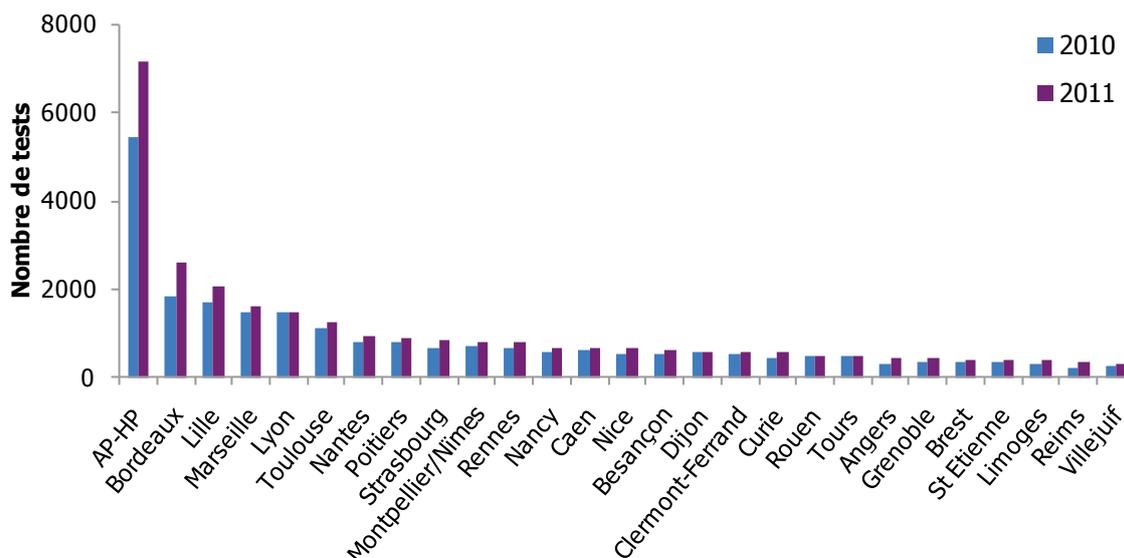
Cet examen a été réalisé par toutes les plateformes pour une activité médiane de 221 patients [87 ; 4076] (Tableau 21). Le nombre de tests réalisé par les plateformes a peu évolué entre 2010 et 2011, mais on constate une forte augmentation du nombre de patients à Marseille, Lyon et Lille (Fig. 57).

<sup>15</sup> Estimations à partir des données fournies, toutes les plateformes n'ayant pas renseigné le nombre de patients

**Tableau 21. Activité des plateformes pour la quantification de *BCR-ABL***

	Quantification de <i>BCR-ABL</i>
<b>Nombre de plateformes</b>	27
<b>Nombre médian de patients</b>	221
<b>Nombre minimal de patients</b>	87
<b>Nombre maximal de patients</b>	4076

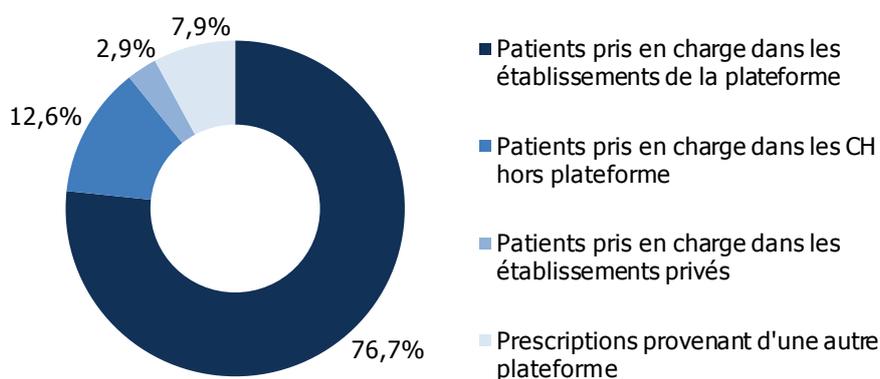
**Figure 57. Évolution du nombre de tests pour la quantification de *BCR-ABL***



▪ Origine des prescriptions

La quantification de *BCR-ABL* est réalisée à 23 % pour des patients pris en charge dans des établissements extérieurs aux plateformes (Fig. 58). L'origine des prescriptions de tests *BCR-ABL* n'a pas évolué par rapport à 2010.

**Figure 58. Origine des prescriptions pour la quantification de *BCR-ABL* dans les leucémies**

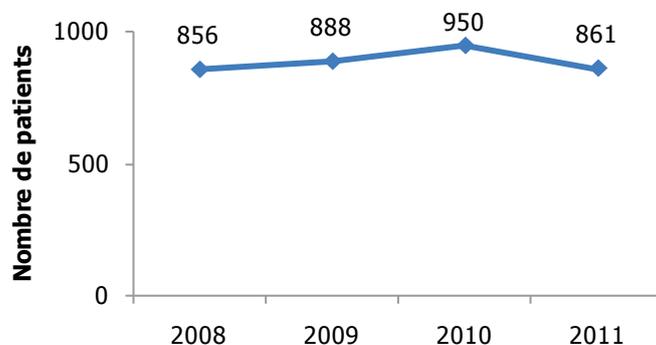


### 2.1.1.3. Recherche de mutations d'ABL

- Activité au niveau national

L'activité pour la recherche de mutations d'ABL a légèrement diminué en 2011 (-10 %) pour revenir au niveau des années précédentes (Fig. 59).

**Figure 59. Évolution du nombre de recherches de mutations d'ABL dans les leucémies**



- Taux de mutations et de résultats non interprétables

Le taux de mutations identifiées est de 23,4 %. Il était de 28 % en 2010 et de 27 % en 2009. Le pourcentage de patients avec un résultat non interprétable est de 5,4 % et varie entre 0 % (0/80) et 22,7 % (10/44). Il était de 4,2 % en 2010. Les principales raisons évoquées sont la qualité et la quantité d'ARN dans les échantillons.

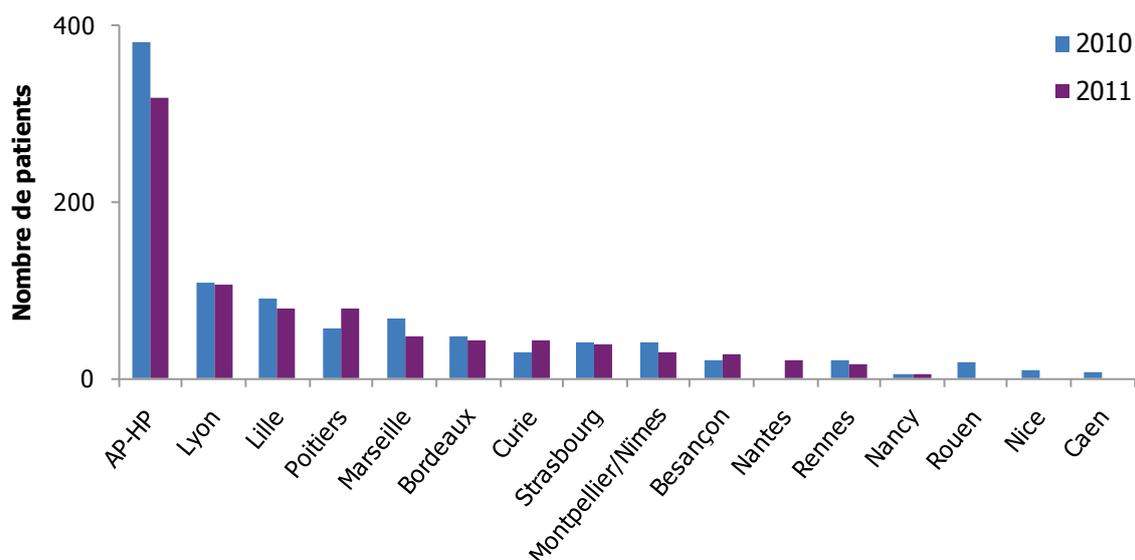
- Niveau d'activité par plateforme

Cet examen a été réalisé par 13 plateformes (15 en 2010) avec un nombre médian de 44 patients par plateforme [6 ; 319] (Tableau 22). Le nombre de laboratoires réalisant ce test a diminué, mettant en évidence la concentration de cette activité dans quelques plateformes, notamment à l'AP-HP qui réalise à elle-seule 40 % de l'activité nationale (Fig. 60).

**Tableau 22. Activité des plateformes pour la recherche de mutations d'ABL**

	Mutations ABL
<b>Nombre de plateformes</b>	13
<b>Nombre médian de patients</b>	44
<b>Nombre minimal de patients</b>	6
<b>Nombre maximal de patients</b>	319

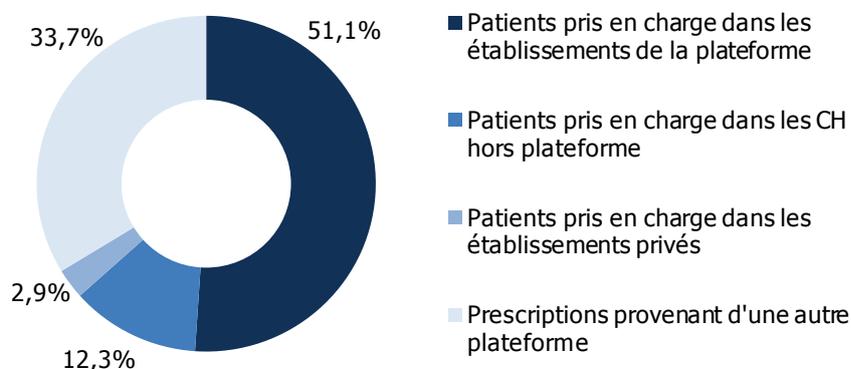
**Figure 60. Évolution de l'activité *ABL* dans les leucémies par plateforme**



- Origine des prescriptions

La moitié des prescriptions proviennent des établissements des plateformes, et 15 % d'établissements de la région hors plateforme (Fig. 61). L'activité de recours pour ce test est importante puisqu'un tiers de l'activité est réalisée pour des patients pris en charge dans d'autres régions.

**Figure 61. Origine des prescriptions pour la recherche des mutations d'*ABL* dans les leucémies**



### 2.1.2. Anomalies chromosomiques

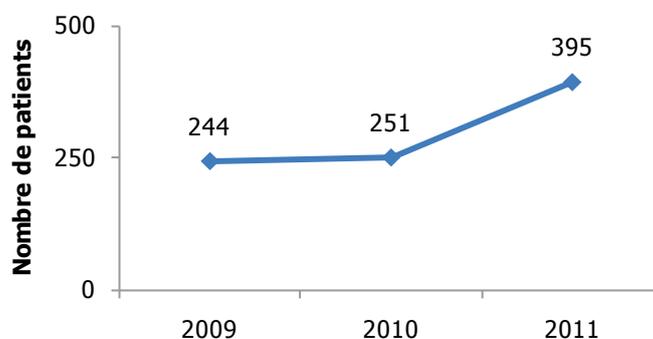
Le diagnostic des hémopathies repose sur des examens morphologiques et immunocytochimiques, mais il doit être complété par des analyses cytogénétiques ou moléculaires pour rechercher des réarrangements chromosomiques.

Les analyses par FISH sont toujours ciblées sur une anomalie précise et nécessitent une orientation diagnostique préalable, mais permettent de détecter des anomalies cryptiques non détectables par un caryotype conventionnel. La recherche d'anomalies chromosomiques par FISH ainsi que le caryotype oncologique sont inscrits à la NABM depuis 2007 et sont ainsi réalisables par tous les laboratoires de biologie médicale.

- Activité au niveau national

En 2011, 1 230 patients ont bénéficié d'une recherche d'anomalies chromosomiques par caryotype standard. Parmi eux, 251 patients ont bénéficié d'une recherche d'anomalies de structure (hors BCR-ABL) par FISH, soit une augmentation de 57 % depuis 2010 (Fig. 62).

**Figure 62. Évolution du nombre de recherches d'anomalies de structure dans les LMC**



- Niveau d'activité par plateforme

Des caryotypes ont été réalisés pour le diagnostic des LMC par 26 plateformes en 2011, pour une médiane de 34 patients testés (Tableau 23). La recherche d'anomalies spécifiques par FISH a été réalisée par 20 plateformes, pour une médiane de 6 patients (Tableau 23). Parmi les 20 plateformes effectuant ce test, seules 4 ont une activité supérieure à 20 patients.

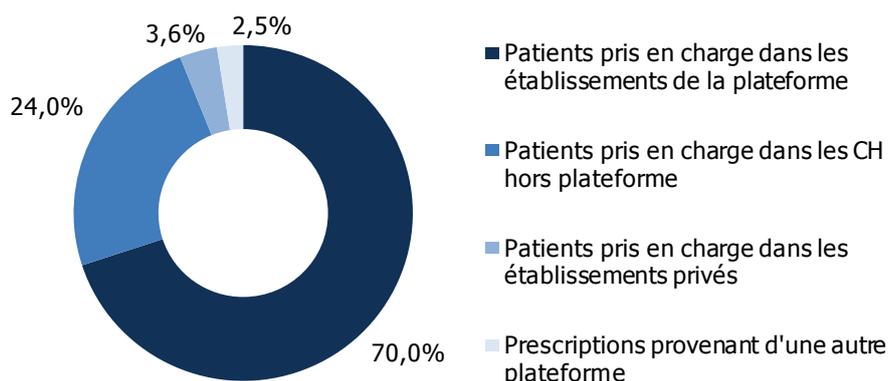
**Tableau 23. Activité des plateformes pour la recherche d'anomalies chromosomiques**

	<b>Caryotype standard</b>	<b>FISH</b>
<b>Nombre de plateformes</b>	26	20
<b>Nombre médian de patients</b>	34	6
<b>Nombre minimal de patients</b>	7	1
<b>Nombre maximal de patients</b>	150	178

- Origine des prescriptions

Les patients ayant bénéficié d'une recherche d'anomalie chromosomique par caryotype sont majoritairement pris en charge dans les établissements des plateformes (70 %) et 24 % des prescriptions proviennent des CH de la région (Fig. 63). Concernant les analyses par FISH, 85 % des prescriptions émanent des établissements des plateformes tandis que l'activité de recours pour ce test est très faible.

**Figure 63. Origine des prescriptions pour les caryotypes standards dans les LMC**



## 2.2. Leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) et leucémies aiguës myélocyaires (LAM)

### 2.2.1. Anomalies chromosomiques

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, 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;p13) avec fusion *E2A-PBX* et t(12;21)(p13;q22) avec fusion *ETV6-CBF-alpha (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 t(12;21) et une hyperdiploïdie à plus de 50 chromosomes sont associées à un pronostic favorable.

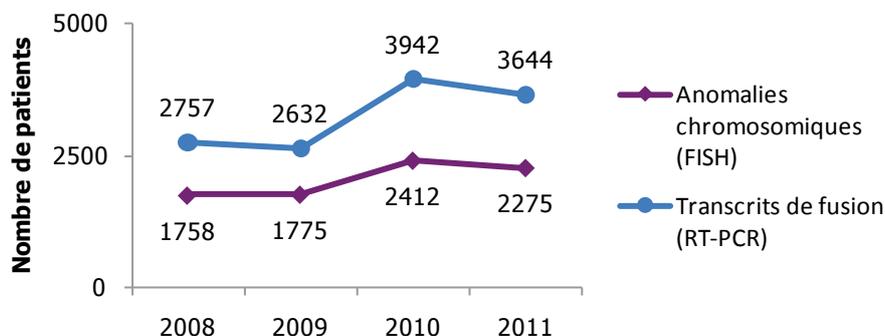
Les leucémies aiguës myéloblastiques (LAM) sont des proliférations clonales aiguës ou subaiguës, développées à partir des précurseurs hématopoïétiques (blastés) des lignées myéloblastique, érythroblastique ou mégacaryocytaire, et ce, à tous les stades de maturation de ces précurseurs. La classification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

Le recours au caryotype standard permet de mettre en évidence des modifications du nombre de chromosomes (hypoploïdies, hyperploïdies, pseudodiploïdies), ainsi que des anomalies de structure. Certaines de ces anomalies constituent un facteur pronostique essentiel conditionnant la prise en charge des patients. La recherche d'anomalies chromosomiques peut aussi être réalisée et/ou complétée par des techniques plus ciblées comme la FISH ou la RT-PCR, mais ces techniques ne permettent pas d'analyser l'ensemble du génome. La recherche d'anomalies chromosomiques par FISH ainsi que le caryotype oncologique sont inscrits à la NABM depuis 2007 et sont donc réalisables par tous les laboratoires de biologie médicale.

- Activité au niveau national

Un caryotype standard a été réalisé pour 3 998 patients diagnostiqués pour une LAL/LAM (Tableau 24). En 2011, 3 644 patients ont bénéficié d'une recherche d'anomalies chromosomiques par RT-PCR et 2 275 par FISH (Fig. 64). Ceci marque une petite diminution d'activité depuis 2010.

**Figure 64. Évolution du nombre de recherches d'anomalies chromosomiques dans les LAL/LAM**



- Niveau d'activité par plateforme

L'examen par caryotype a été réalisé par 26 plateformes en 2011. Le nombre médian de patients est de 135 dans le cadre d'un diagnostic des LAL/LAM [52 ; 483] (Tableau 24).

La détection d'anomalies chromosomiques par FISH a été réalisée par 26 plateformes et la détection de transcrits de fusion par RT-PCR par 24 plateformes (Tableau 24). Toutes les plateformes ont effectué le test avec au moins l'une des deux techniques. Le nombre médian de patients testés est de 66 pour la FISH et de 52 pour la RT-PCR.

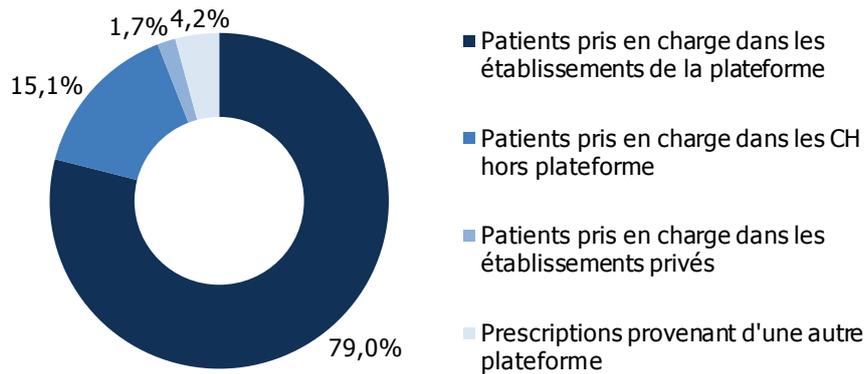
**Tableau 24. Activité des plateformes pour la recherche d'anomalies chromosomiques**

	Caryotype standard	FISH	RT-PCR
<b>Nombre de plateformes</b>	26	26	24
<b>Nombre médian de patients</b>	3898	2275	3644
<b>Nb. Médian de patients</b>	135	66	52
<b>Nombre minimal de patients</b>	52	12	9
<b>Nombre maximal de patients</b>	483	293	1943

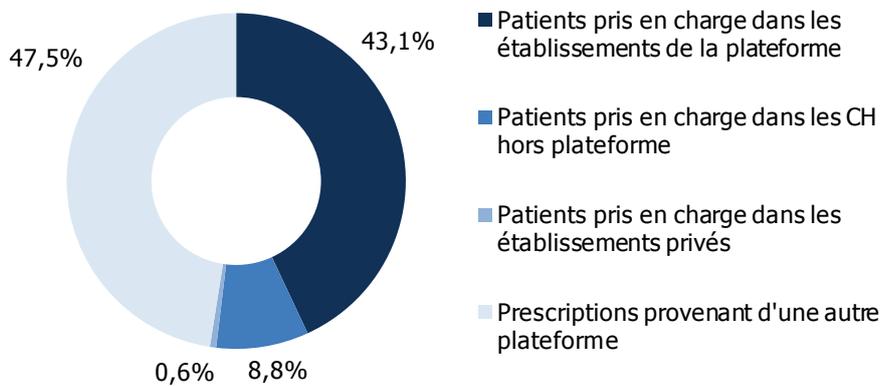
- Origine des prescriptions

La majorité des prescriptions de caryotypes proviennent des établissements des plateformes : 79 % pour les LAL/LAM. Les autres prescriptions sont essentiellement pour des patients pris en charge dans les CH de la région (Fig. 65). On observe une distribution comparable des prescriptions pour les examens réalisés par FISH. À l'inverse, l'origine des prescriptions d'analyses par RT-PCR est plus variée puisque 47,5 % d'entre-elles sont issues d'établissements extrarégionaux (Fig. 66). Ceci s'explique principalement par la concentration d'une part importante de cette activité au sein de la plateforme lilloise qui réalise un tiers de l'activité nationale.

**Figure 65. Origine des prescriptions pour les caryotypes standards dans les LAL/LAM**



**Figure 66. Origine des prescriptions pour la recherche d'anomalies chromosomiques par RT-PCR dans les LAL/LAM**



### 2.2.2. Quantification de transcrits de fusion spécifiques pour le suivi

Le gène *WT1* est un facteur de transcription impliqué dans le développement des lymphocytes souvent surexprimé dans les leucémies. Il est désormais établi qu'une surexpression de ce gène est un facteur de mauvais pronostic dans les LAM. Une étude clinique<sup>16</sup> a aussi mis en évidence un intérêt à suivre l'évolution de l'expression de *WT1* suite à un protocole thérapeutique à base d'anthracycline et de cytarabine dans les LAL et LAM. En effet, ces travaux ont montré que lorsque le niveau d'expression de *WT1* est peu modifié par le traitement (baisse d'expression inférieure à un facteur 2), le risque de rechute est multiplié par deux.

La quantification d'autres transcrits de fusion spécifique au moment du diagnostic de LAL, de LAM ou de LMC, permet également de suivre la maladie résiduelle par FISH ou par RQ-PCR et de prédire le risque de rechute, permettant ainsi d'adapter le traitement le plus précocement possible.

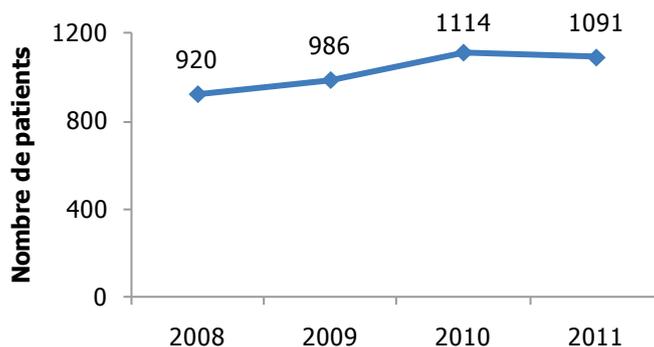
#### 2.2.2.1. Quantification d'anomalies chromosomiques

- Activité au niveau national

En 2011, 1 091 patients ont bénéficié d'une quantification d'anomalies chromosomiques, soit un niveau comparable à 2010 (Fig. 67).

<sup>16</sup> Cilloni D *et al.* J Clin Oncol 2009 ;27 (5) :5195-5201

**Figure 67. Évolution du nombre de quantifications d'anomalies chromosomiques**



- Niveau d'activité par plateforme

La quantification d'anomalies chromosomiques a été réalisée par 20 plateformes pour un nombre médian de 47 patients [9 ; 173] (Tableau 25).

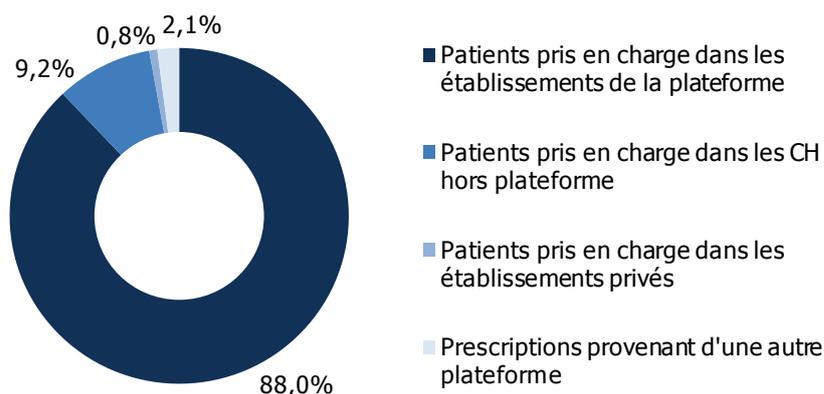
**Tableau 25. Activité des plateformes pour la quantification d'anomalies chromosomiques**

	Quantification d'anomalies chromosomiques
<b>Nombre de plateformes</b>	20
<b>Nombre médian de patients</b>	47
<b>Nombre minimal de patients</b>	9
<b>Nombre maximal de patients</b>	173

- Origine des prescriptions

La plus grande part des prescriptions (88 %) provient des établissements des plateformes (Fig. 68). Bien qu'en augmentation, la part des prescriptions issues de CH reste faible (9,2 %).

**Figure 68. Origine des prescriptions pour la quantification d'anomalies chromosomiques**



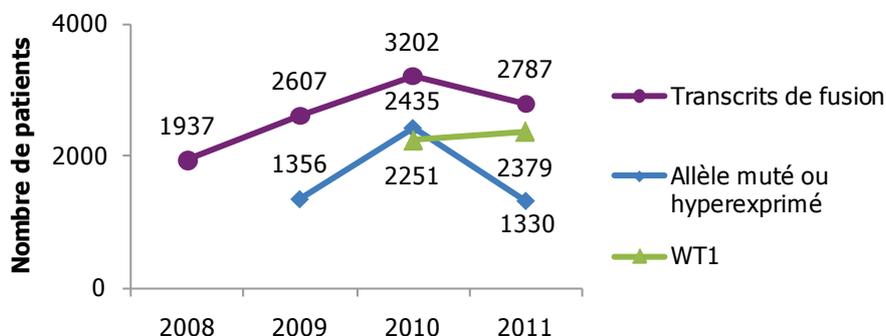
#### 2.2.2.2. Quantification de divers transcrits

- Activité au niveau national

Le suivi de la maladie résiduelle a été effectué pour un total de 6 496 patients en 2011 contre 7 888 en 2010 : 2 379 pour la quantification de WT1 ; 1 330 pour la quantification d'un allèle muté ou d'un gène hyperexprimé ; 2 787 pour la

quantification de transcrits de fusion (Fig. 69). Après plusieurs années d'augmentation d'activité, le nombre d'examen réalisé a diminué en 2011.

**Figure 69. Évolution du nombre de patients ayant bénéficié d'une quantification de divers transcrits dans les hémopathies<sup>17</sup>**



- Niveau d'activité par plateforme

Ces examens sont réalisés par un nombre variable de plateformes : 13 pour la quantification de *WT1*, 20 pour la quantification de transcrits de fusion spécifiques et 10 pour la quantification d'un allèle muté ou hyperexprimé (Tableau 26). Le nombre de tests réalisés par chaque plateforme est très variable. Deux plateformes – Lille et l'AP-HP – effectuent la plus grande part de l'activité nationale : 76 % pour *WT1*, 55 % pour les transcrits de fusion et 48 % pour la quantification d'un allèle muté ou hyperexprimé.

**Tableau 26. Activité des plateformes pour la quantification de divers transcrits de fusion**

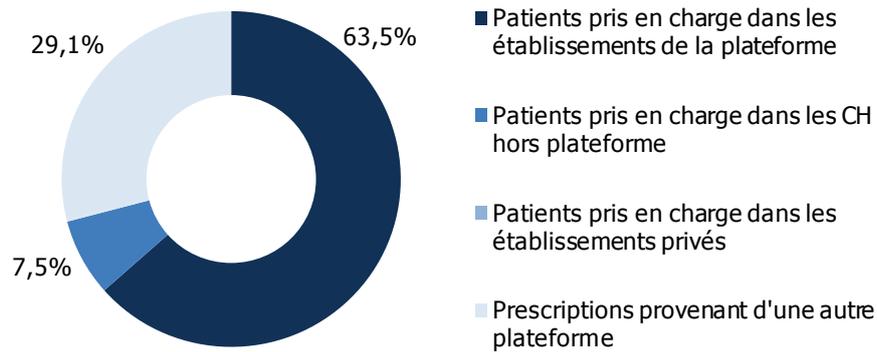
	Quantification de <i>WT1</i>	Quantification de divers transcrits de fusion	Quantification d'un allèle muté ou d'un gène hyperexprimé
<b>Nombre de plateformes</b>	13	20	10
<b>Nombre médian de patients</b>	28	56	27
<b>Nombre minimal de patients</b>	2	12	3
<b>Nombre maximal de patients</b>	966	1371	639

- Origine des prescriptions

La répartition des prescriptions est similaire pour ces trois tests : 63 % des prescriptions proviennent de patients pris en charge dans les établissements des plateformes, 8 % sont issues de CH et 29 % émanent d'établissements dépendant d'autres plateformes (Fig. 70).

<sup>17</sup> Estimations à partir des données fournies, toutes les plateformes n'ayant pas renseigné le nombre de patients

**Figure 70. Origine des prescriptions pour la quantification de divers transcrits**



### 2.2.3. Quantification du réarrangement des gènes du TCR ou des Ig dans les LAL

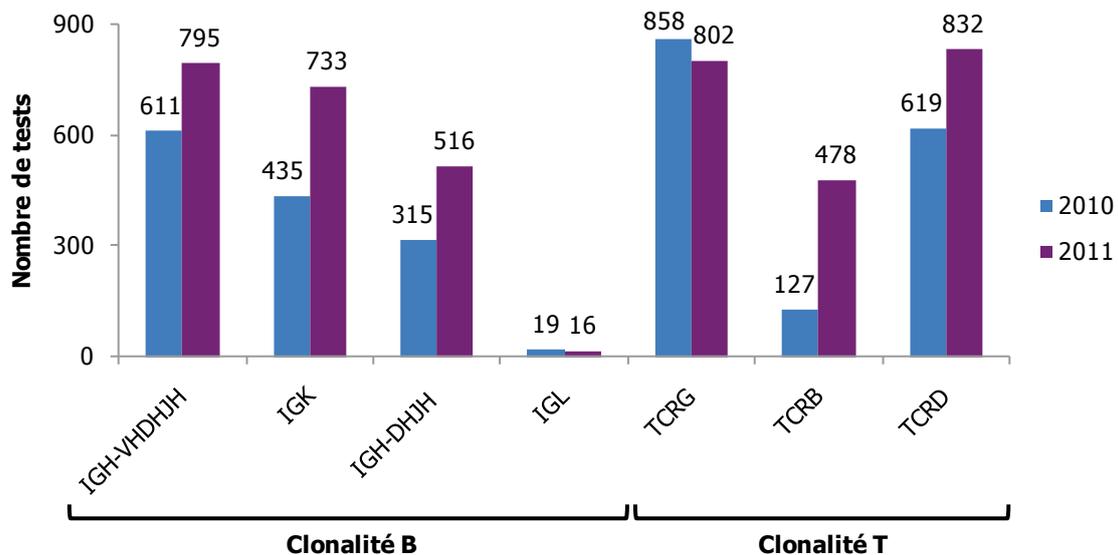
Les transcrits de fusion n'étant pas toujours retrouvés au diagnostic, le suivi de la maladie résiduelle dans les LAL se fait également par analyse du réarrangement des gènes du TCR ou des Ig, la région de jonction de ces réarrangements étant unique pour chaque clone tumoral, donc pour chaque patient.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

#### 2.2.3.1. Recherche de la clonalité B/T

- Activité au niveau national

Une recherche de clonalité B/T a été effectuée pour un total de 910 patients en 2011, contre 655 en 2010, soit une augmentation de 46 % (Fig. 71).

**Figure 71. Évolution du nombre de recherches de clonalité B/T dans les LAL**



- Niveau d'activité par plateforme

La recherche de clonalité dans les LAL est effectuée par 7 plateformes, avec une activité médiane de 45 patients par plateforme (Tableau 27). La plateforme de l'AP-HP réalise à elle-seule la moitié de l'activité nationale.

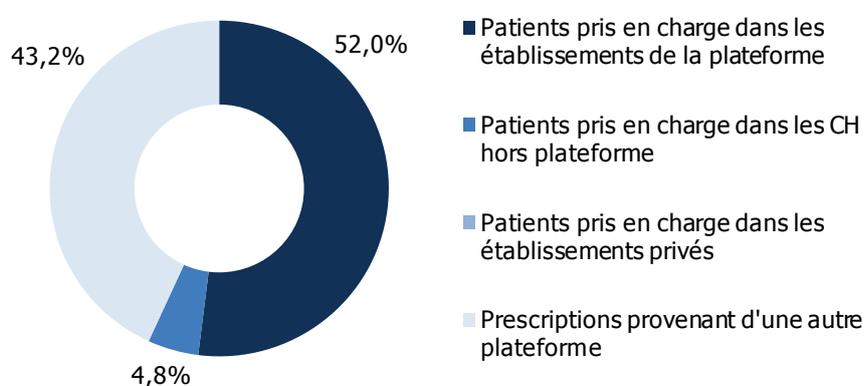
**Tableau 27. Activité des plateformes pour la recherche de clonalité B/T**

	Clonalité B/T
<b>Nombre de plateformes</b>	7
<b>Nombre médian de patients</b>	45
<b>Nombre minimal de patients</b>	8
<b>Nombre maximal de patients</b>	531

- Origine des prescriptions

L'activité de recours pour ce test est très importante puisque près de la moitié des examens ont été réalisés pour des patients pris en charge dans d'autres régions (Fig. 72).

**Figure 72. Origine des prescriptions pour la recherche de la clonalité B/T**

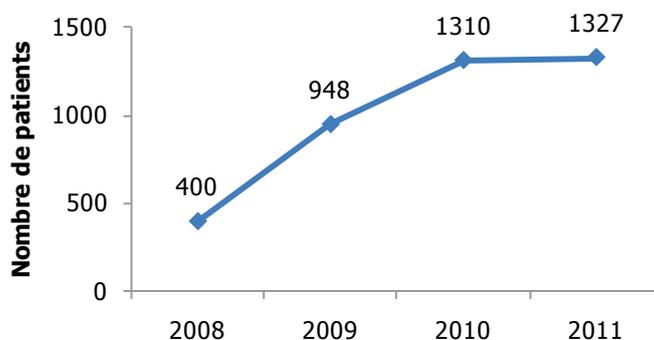


#### 2.2.3.2. Quantification d'IGH-TCR

- Activité au niveau national

En 2011, 1 327 patients ont bénéficié d'une quantification d'IGH-TCR (Fig. 73). Après plusieurs années de hausse d'activité, le nombre de patients pour ce test s'est stabilisé en 2011.

**Figure 73. Évolution du nombre de quantifications d'IGH-TCR**



- Niveau d'activité par plateforme

La quantification d'IGH-TCR est effectuée par 5 plateformes pour un nombre médian de 86 patients (Tableau 28). Les plateformes de l'AP-HP et de Lille totalisent 90 % des tests réalisés, avec respectivement 965 et 206 patients. Les trois autres plateformes ont effectué cet examen pour moins de 100 patients dans l'année.

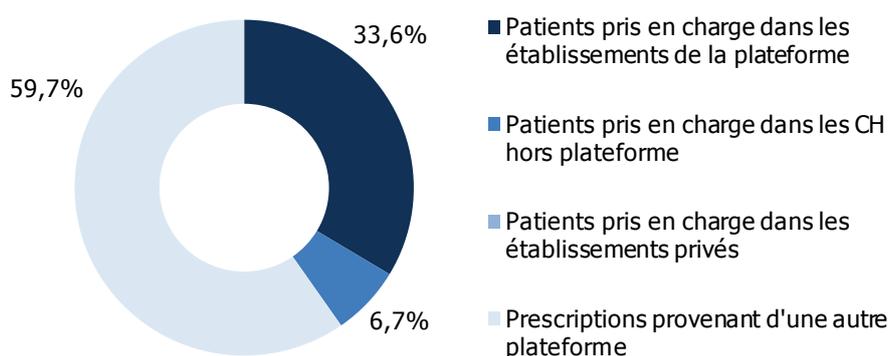
**Tableau 28. Activité des plateformes pour la quantification d'IGH-TCR**

	Quantification IGH-TCR
<b>Nombre de plateformes</b>	5
<b>Nombre médian de patients</b>	86
<b>Nombre minimal de patients</b>	31
<b>Nombre maximal de patients</b>	965

- Origine des prescriptions

Un tiers des prescriptions de quantification d'IGH-TCR sont issues des établissements des plateformes (Fig. 74). On note une forte activité de recours pour ce test, avec un total de 60 % de prescriptions provenant d'autres plateformes.

**Figure 74. Origine des prescriptions quantification d'IGH-TCR**



#### 2.2.4. Mutations spécifiques (*FLT3*, *NPM*, *CEBPA*)

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.

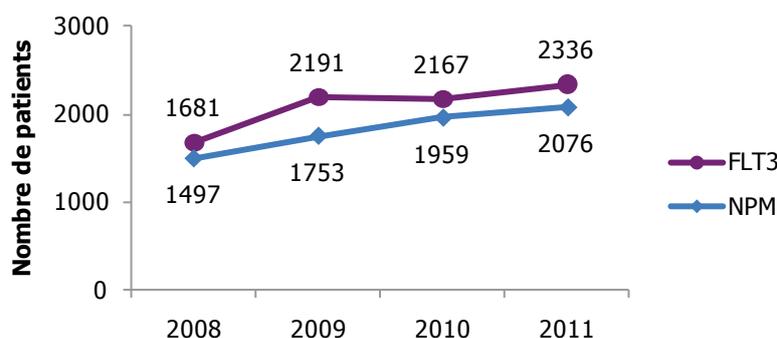
D'autres mutations à valeur pronostique ont été mises en évidence comme la mutation de *WT1* ou celle de *CEBPA*. Le gène *CEBPA* est muté dans environ 5 % à 10 % des LAM et sa mutation est de bon pronostic pour les personnes atteintes d'une LAM.

### 2.2.4.1. Mutations de *FLT3* et *NPM*

- Activité au niveau national

En 2011, 2 336 patients ont bénéficié d'une recherche de mutation de *FLT3*, soit un niveau comparable aux années précédentes (Fig. 75). L'activité pour le test *NPM* a augmenté régulièrement depuis 2008 mais semble se stabiliser. On compte désormais presque autant de tests *NPM* que de tests *FLT3*, suggérant que la plupart des patients bénéficient maintenant des deux tests.

**Figure 75. Évolution du nombre de recherches de mutations de *FLT3* et *NPM* dans les LAM**



- Taux de mutations et de résultats non interprétables

Le taux de mutations pour le gène *FLT3* est de 19,8 % et varie entre 9 % (15/167 patients) et 41 % (16/39). Le taux de mutations pour le gène *NPM* est de 26,3 % et est compris entre 13 % (9/65) et 50 % (6/12).

Le pourcentage de patients avec un résultat non interprétable est de 0,3 % pour le test *FLT3* [0 % ; 7,7 %] et de 0,2 % pour le test *NPM* [0 % ; 7,9 %]. La principale cause évoquée par les laboratoires pour expliquer les résultats non interprétables est un manque de matériel.

- Niveau d'activité par plateforme

Le recherche de mutations *FLT3* et *NPM* a été effectuée par 25 et 24 plateformes respectivement. L'activité médiane est de 57 patients pour le test *FLT3* et 56 patients pour le test *NPM* (Tableau 29). Les plateformes de Lille et de l'AP-HP ont une activité très importante et totalisent 32 % et 16 % de l'activité nationale pour ces deux tests respectivement. Il faut noter que la plateforme lilloise est le centre référent pour les leucémies aiguës myéloblastiques du groupe ALFA.

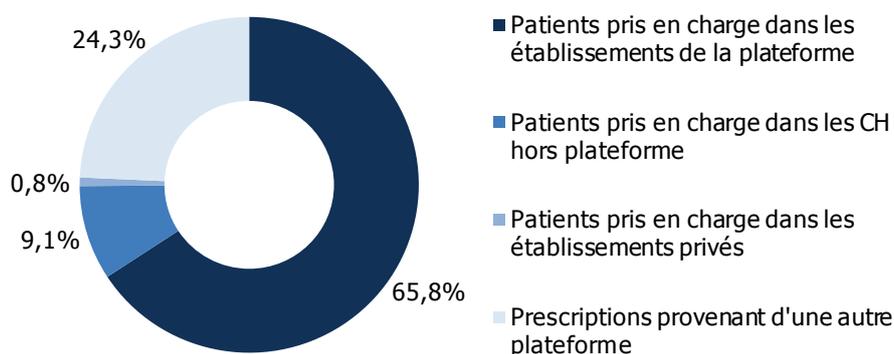
**Tableau 29. Activité des plateformes pour la recherche de mutations de *FLT3* et *NPM***

	Mutations <i>FLT3</i>	Mutations <i>NPM</i>
<b>Nombre de plateformes</b>	25	24
<b>Nombre médian de patients</b>	57	56
<b>Nombre minimal de patients</b>	13	7
<b>Nombre maximal de patients</b>	750	559

- Origine des prescriptions

La recherche de *FLT3* et de *NPM* est effectuée aux deux-tiers pour des patients pris en charge au sein des établissements des plateformes (Fig. 76). Environ un quart des prescriptions proviennent d'autres plateformes, montrant qu'il existe une importante activité de recours pour ces tests.

**Figure 76. Origine des prescriptions pour la recherche de mutations de *FLT3* et de *NPM***

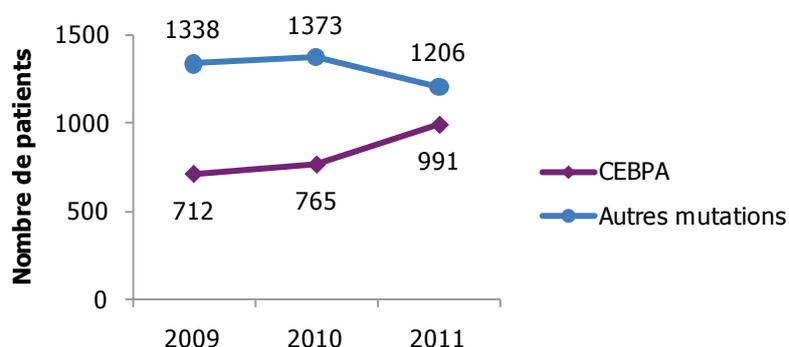


#### 2.2.4.2. Mutations de *CEBPA* et autres

- Activité au niveau national

En 2011, 991 patients ont bénéficié d'une recherche de mutation de *CEBPA*, soit une augmentation de 30 % (Fig. 77). La recherche d'autre mutation a quant à elle diminuée de 12 % en un an.

**Figure 77. Évolution du nombre de recherches de mutations de *CEBPA* et d'autres mutations**



- Taux de mutations et de résultats non interprétables

Une mutation de *CEBPA* a été identifiée chez 9,1 % des patients, avec un pourcentage de résultats non interprétables de 0,4 %.

- Niveau d'activité par plateforme

La recherche de mutations de *CEBPA* a été réalisée par 12 plateformes, pour une activité médiane de 38 patients (Tableau 30). La plateforme de Lille a effectué ce test pour 547 patients sur un total national de 991, tandis que les autres plateformes ont effectué cet examen pour 13 à 69 patients en 2011. Une recherche d'autres mutations a été effectuée par 10 plateformes pour une activité médiane de 40 patients [7 ; 723] (Tableau 30).

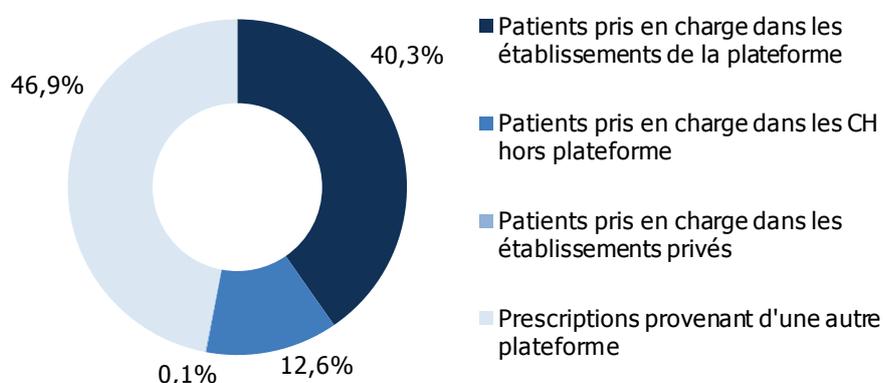
**Tableau 30. Activité des plateformes pour la recherche de mutations de *CEBPA* et d'autres mutations**

	Mutations <i>CEBPA</i>	Autres mutations
<b>Nombre de plateformes</b>	12	10
<b>Nombre médian de patients</b>	38	40
<b>Nombre minimal de patients</b>	13	7
<b>Nombre maximal de patients</b>	547	723

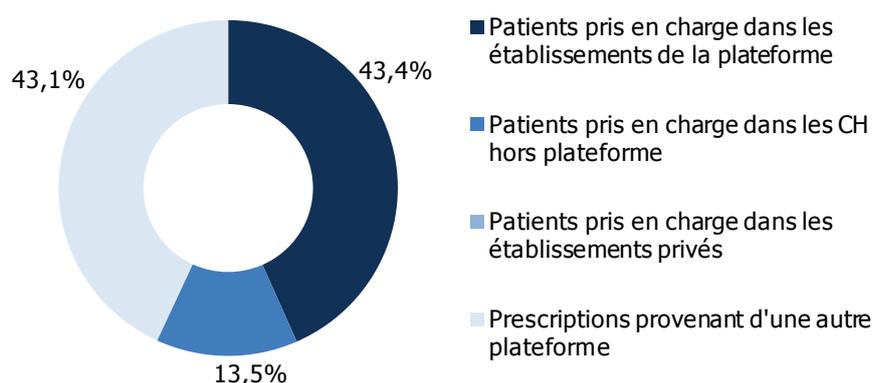
- Origine des prescriptions

Une part importante des prescriptions provient d'autres plateformes (46,9 % pour *CEBPA* et 43,1 % pour les autres mutations), montrant qu'il s'agit d'une activité de recours importante (Fig. 78 et 79).

**Figure 78. Origine des prescriptions pour la recherche de mutations de *CEBPA***



**Figure 79. Origine des prescriptions pour la recherche d'autres mutations**



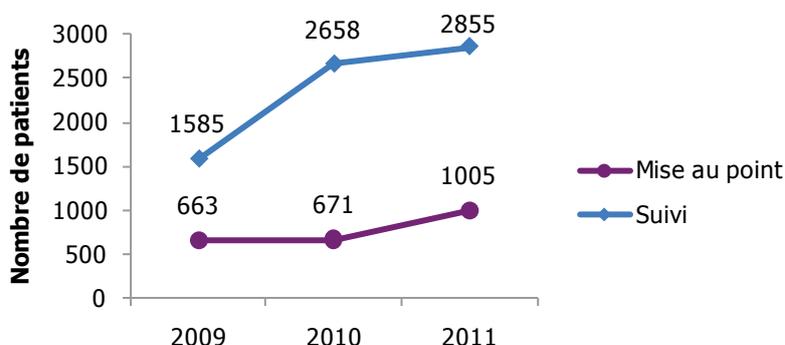
### 2.2.5. Leucémies : chimérisme postgreffe

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.

- Activité au niveau national

La mise au point a été effectuée pour 1 005 patients en 2011, soit une augmentation de 50 % depuis 2010 (Fig. 80). Le nombre de prescriptions pour le suivi du chimérisme postgreffe continue d'augmenter mais à un rythme plus faible, passant de 2 658 patients en 2010 à 2 855 en 2011. Les patients ayant bénéficié d'un suivi ont eu en moyenne 3 examens au cours de l'année.

**Figure 80. Évolution du nombre de prescriptions pour le chimérisme postgreffe**



- Niveau d'activité par plateforme

Les activités de mise au point et de suivi du chimérisme ont été réalisées par 10 et 13 plateformes respectivement, pour un nombre médian de 50 et 96 patients (Tableau 31).

**Tableau 31. Activité des plateformes pour le chimérisme postgreffe**

	Chimérisme postgreffe	
	Mise au point	Suivi
<b>Nombre de plateformes</b>	11	13
<b>Nombre médian de patients</b>	50	96
<b>Nombre minimal de patients</b>	29	19
<b>Nombre maximal de patients</b>	431	1472

### 2.3. Leucémies lymphoïdes chroniques (LLC) – anomalies chromosomiques

Les LLC se caractérisent par une accumulation de la lignée lymphoïde avec un taux anormalement élevé de lymphocytes dans le sang. Les lymphocytes atteints sont pour leur grande majorité des lymphocytes de type B, peu différents des cellules normales.

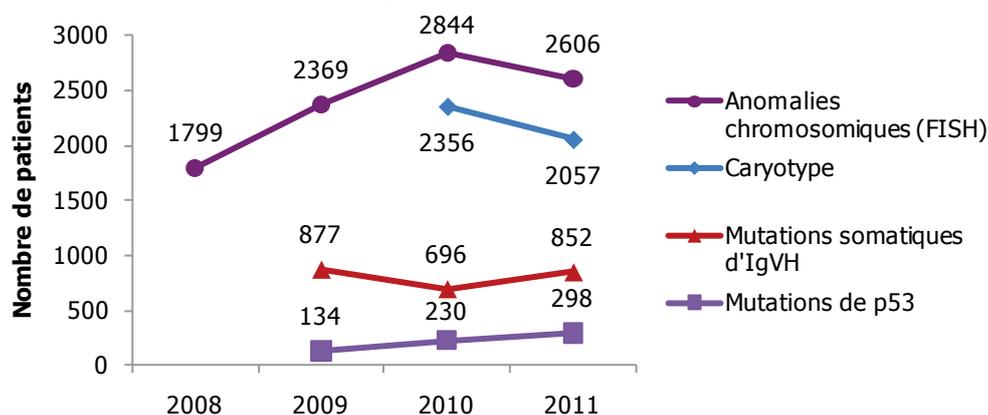
Le démarrage d'un traitement dépend du stade de la maladie et les critères pronostiques orientent vers une simple surveillance ou la prescription d'une chimiothérapie. Les anomalies cytogénétiques s'imposent comme des critères pronostiques majeurs. Ainsi la délétion 13q est considérée de bon pronostic alors que les délétions 11q (gène *ATM*) ou 17p (gène *p53*) sont corrélées à un mauvais pronostic. La recherche de ces anomalies chromosomiques par FISH s'avère nécessaire pour mettre en évidence des anomalies cryptiques qui n'ont pu être détectées par caryotype conventionnel. De plus, il a été montré que la présence d'une mutation ponctuelle dans le gène *p53*, sans délétion du gène, avait également une valeur pronostique défavorable.

D'autre part, les cellules leucémiques de 50 % des patients présentent des hypermutations somatiques dans les régions variables réarrangées des chaînes lourdes des immunoglobulines (IgVH). L'étude de ce statut mutationnel permet de répartir les patients en deux groupes à l'évolution bien distincte. Les patients mutés ont une évolution favorable et une faible probabilité de développer une maladie agressive, alors que les patients non mutés sont à risque de présenter une pathologie évolutive.

- Activité au niveau national

Un caryotype standard a été réalisé pour 2 057 patients diagnostiqués pour une LLC en 2011 (Fig. 81). Le nombre de patients pour qui une recherche d'anomalies chromosomiques par FISH a été réalisée s'est stabilisé et 2 606 patients ont bénéficié de ce test en 2011 (Fig. 81). Le nombre de recherches de mutations somatiques d'*IgVH* est de 852 et le nombre de recherches de mutations de *p53* est de 298.

**Figure 81. Évolution du nombre de recherches d'anomalies chromosomiques et de mutations d'*IgVH* et de *p53* dans les LLC.**



- Niveau d'activité par plateforme

L'examen par caryotype a été réalisé par 26 plateformes pour une médiane de 78 patients (Tableau 32). Toutes les plateformes effectuent désormais la recherche d'anomalies chromosomiques par FISH dans les LLC, pour un nombre médian de 81 patients. Quinze plateformes réalisent aussi la recherche de mutations somatiques d'*IgVH* et 8 la recherche de mutations de *p53*.

**Tableau 32. Activité des plateformes pour la recherche d'anomalies chromosomiques**

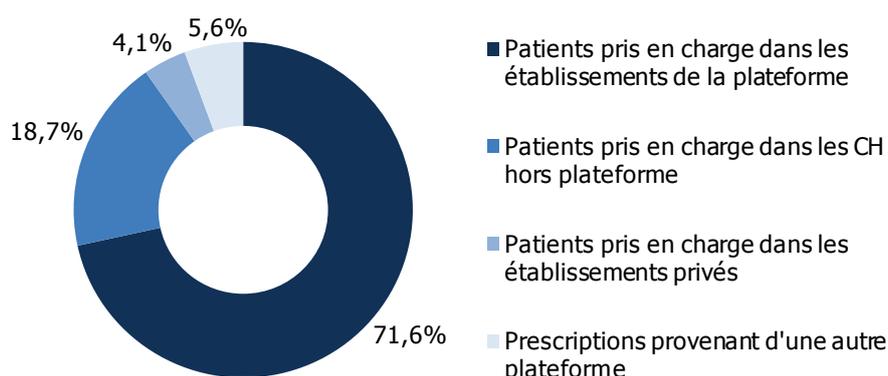
	Caryotype standard	FISH	Mutations somatiques <i>IgVH</i>	Mutation <i>p53</i>
<b>Nombre de plateformes</b>	26	27	15	8
<b>Nombre médian de patients</b>	78	81	32	37
<b>Nombre minimal de patients</b>	5	14	4	1
<b>Nombre maximal de patients</b>	329	349	335	80

- Origine des prescriptions

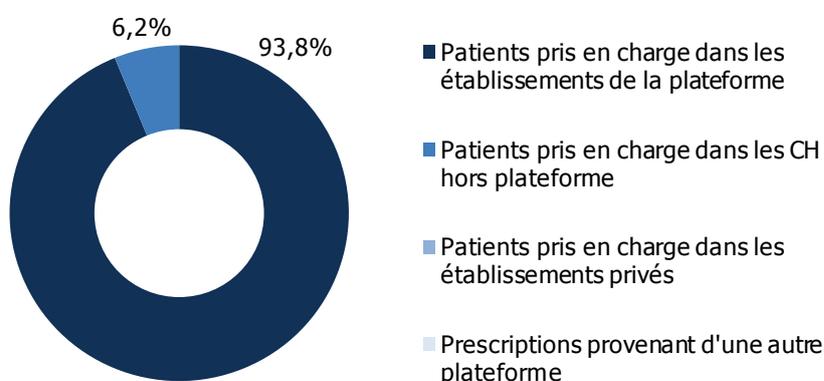
La répartition des prescriptions est similaire pour la recherche d'anomalies chromosomiques par caryotype et par FISH ainsi que pour la recherche de mutations somatiques d'*IgVH* : 72 % des prescriptions proviennent des établissements des plateformes et 19 % des CH hors plateformes (Fig. 82). Bien que le test *IgVH* ne soit réalisé que par 15 plateformes, la proportion de prescriptions extérieures pour ce test n'est que de 6 %.

Concernant la recherche de mutations de *p53*, la quasi-totalité des examens est réalisée pour des patients issus des établissements des plateformes (Fig. 83). La couverture du territoire pour ces examens reste donc très incomplète. Ceci peut toutefois s'expliquer par l'existence de techniques alternatives : par exemple, l'expression de la protéine ZAP-70 dans les cellules leucémiques est corrélée au statut mutationnel d'*IgVH* chez plus de 90 % des patients. La mesure de l'expression de cette protéine peut être effectuée par immunohistochimie ou par cytométrie de flux.

**Figure 82. Origine des prescriptions pour la recherche d'anomalies chromosomiques dans les LLC**



**Figure 83. Origine des prescriptions pour la recherche de mutations de *p53* dans les LLC**



## 2.4. Syndromes myéloprolifératifs (SMP) hors LMC

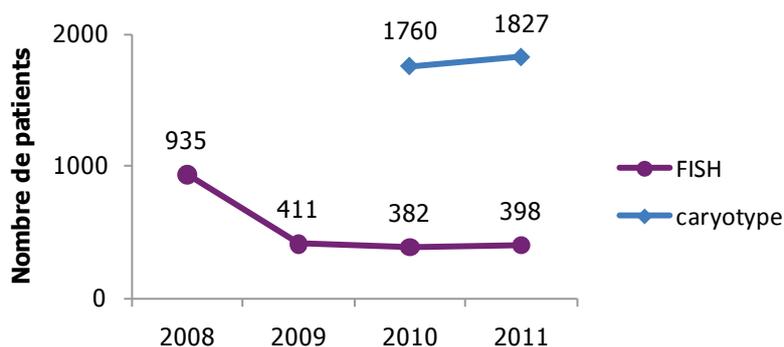
### 2.4.1. Anomalies chromosomiques

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 *PDGF*  $\alpha$  et  $\beta$  et la région 8p11, les syndromes myéloprolifératifs difficiles à classer et les syndromes myéloprolifératifs-myélodysplasiques. La recherche d'anomalies chromosomiques par FISH est effectuée chez les patients pour qui un diagnostic de syndrome myéloprolifératif est suspecté.

- Activité au niveau national

En 2011, 1 827 patients ont bénéficié d'un caryotype dans le cadre d'un diagnostic de syndrome myéloprolifératif et 398 patients ont bénéficié d'une recherche d'anomalies chromosomiques par FISH (Fig. 84). L'activité pour ces deux tests reste stable d'une année sur l'autre.

**Figure 84. Évolution du nombre de recherches d'anomalies chromosomiques dans les SMP**



- Niveau d'activité par plateforme

En 2011, 26 plateformes ont réalisé la recherche d'anomalies chromosomiques par caryotype pour une médiane de 50 patients (Tableau 33). La recherche d'anomalies chromosomiques par FISH a été effectuée par 25 plateformes (Tableau 33). La moitié des plateformes ont réalisé ces examens pour moins de 10 patients.

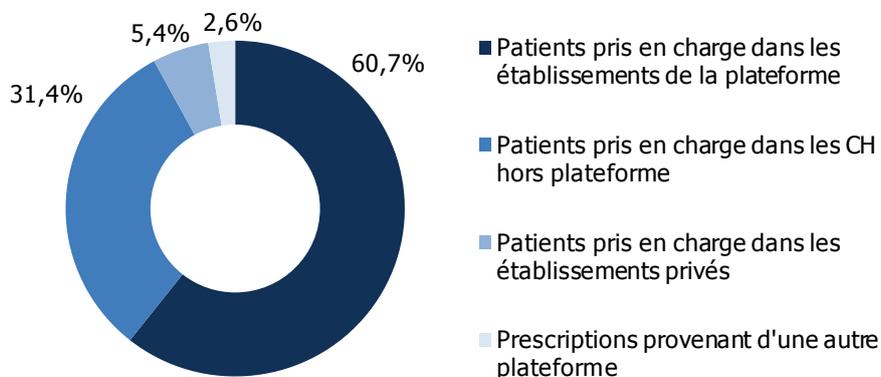
**Tableau 33. Activité des plateformes pour la recherche d'anomalies chromosomiques**

	<b>Caryotype standard</b>	<b>FISH</b>
<b>Nombre de plateformes</b>	26	25
<b>Nombre médian de patients</b>	50	11
<b>Nombre minimal de patients</b>	22	1
<b>Nombre maximal de patients</b>	226	53

- Origine des prescriptions

La majorité des caryotypes (61 %) ont été réalisés pour des patients pris en charge dans les établissements des plateformes (Fig. 85). Les autres prescriptions concernent essentiellement des patients pris en charge dans les CH. Les prescriptions de diagnostic par FISH proviennent principalement des établissements des plateformes (72 %) et 20 % proviennent des CH hors plateformes. La répartition des prescriptions n'a pas évolué depuis 2010.

**Figure 85. Origine des prescriptions pour la recherche d'anomalies chromosomiques dans les SMP**



## 2.4.2. Mutation *JAK2 V617F*

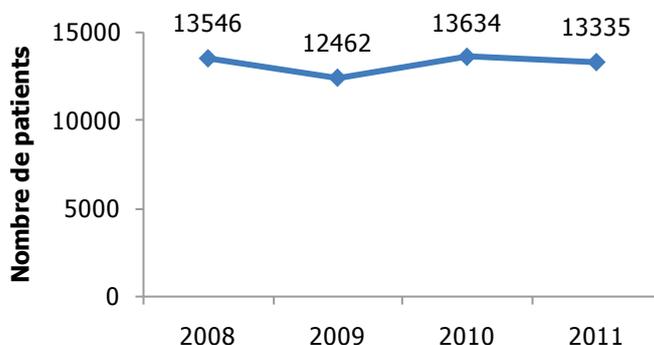
La présence de la mutation *JAK2 V617F* est spécifique des syndromes myéloprolifératifs : elle est retrouvée dans 65 à 97 % des polyglobulies de Vaquez, 23 à 57 % des thrombocythémies essentielles, 35 à 95 % des myélofibroses, mais n'est jamais retrouvée dans les LMC. La présence de cette mutation constitue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

Il n'existe pas encore de thérapies disponibles ciblant la mutation *JAK2 V617F*, mais plusieurs sont en phase de développement clinique.

- Activité au niveau national

La mutation *JAK2 V617F* a été recherchée pour 13 335 patients en 2011. L'activité pour ce marqueur reste stable depuis 2008 (Fig. 86).

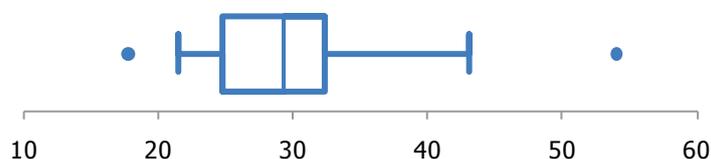
**Figure 86. Évolution du nombre de recherches de la mutation *JAK2 V617F***



- Taux de mutations et de résultats non interprétables

La mutation *JAK2 V617F* a été identifiée pour environ 29 % des patients testés [17,7 % ; 54,0 %], soit 3 865 patients (Fig. 87). Le pourcentage de résultats non interprétables est très faible, de seulement 0,3%.

**Figure 87. Répartition des taux de mutations *JAK2 V617F* par laboratoire (%)**



- Niveau d'activité par plateforme

La recherche de la mutation *JAK2 V617F* est réalisée par 26 plateformes pour un nombre médian de 397 patients (Tableau 34).

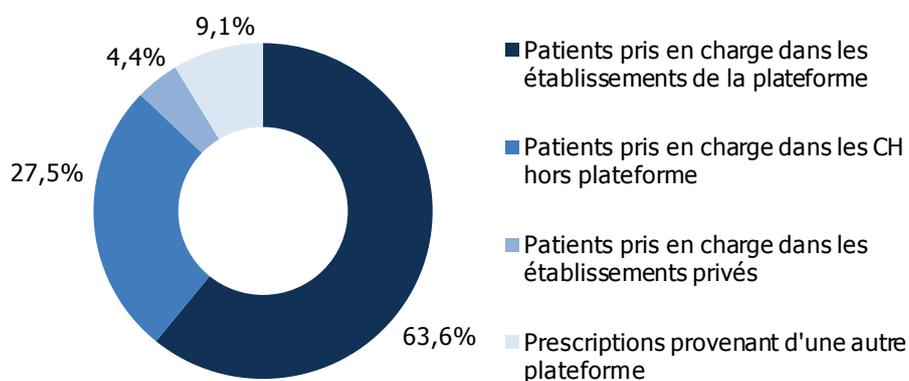
**Tableau 34. Activité des plateformes pour la recherche de mutations de *JAK2***

	<b>Mutations <i>JAK2 V617F</i></b>
<b>Nombre de plateformes</b>	26
<b>Nombre médian de patients</b>	397
<b>Nombre minimal de patients</b>	72
<b>Nombre maximal de patients</b>	1704

- Origine des prescriptions

La recherche de la mutation *JAK2 V617F* est effectuée à 27,5 % pour des patients pris en charge dans des CH, et 4,4 % des prescriptions proviennent d'établissements privés (Fig. 88) ; 9,1 % des tests réalisés le sont pour des patients pris en charge dans d'autres plateformes.

**Figure 88. Origine des prescriptions pour la recherche de la mutation *JAK2 V617F***



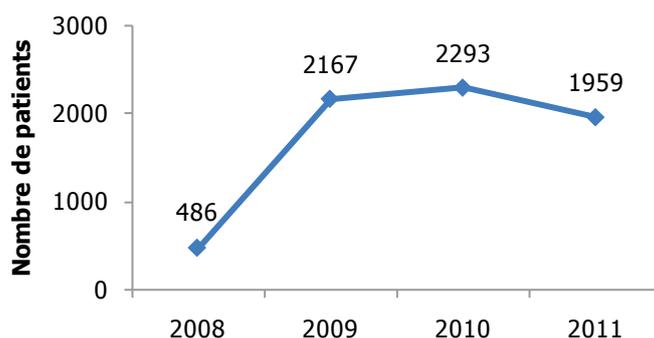
### 2.4.3. Autres mutations

La recherche de mutations autres que *JAK2 V617F*, comme par exemple des mutations dans l'exon 12 de *JAK2*, de *MPL* ou de *FIP1L1* permet d'affirmer le diagnostic de SMP lorsque la mutation *JAK2V617F* n'est pas mise en évidence, surtout chez des patients jeunes, avant traitement par chimiothérapie.

- Activité au niveau national

La recherche d'autres mutations (notamment *JAK2* exon 12 et *FIP1L1*) a été réalisée pour 1 959 patients en 2011 (Fig. 89). Le niveau d'activité pour ce test est légèrement en retrait en 2011 comparé aux deux années précédentes.

**Figure 89. Évolution du nombre de recherches d'autres mutations dans les SMP**



- Niveau d'activité par plateforme

Cet examen est réalisé par 15 plateformes pour une activité médiane de 86 patients [13 ; 560] (Tableau 35).

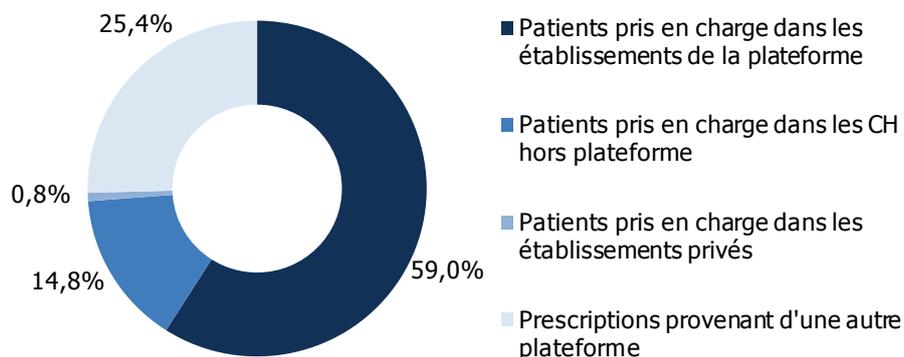
**Tableau 35. Activité des plateformes pour la recherche d'autres mutations**

	Autres mutations
<b>Nombre de plateformes</b>	15
<b>Nombre médian de patients</b>	66
<b>Nombre minimal de patients</b>	13
<b>Nombre maximal de patients</b>	560

- Origine des prescriptions

La part des prescriptions issues des établissements des plateformes est de 59 % (Fig. 90). Un quart des prescriptions proviennent d'autres plateformes, ce qui signifie qu'il existe une importante activité de recours pour ce test.

**Figure 90. Origine des prescriptions pour la recherche d'autres mutations dans les SMP**



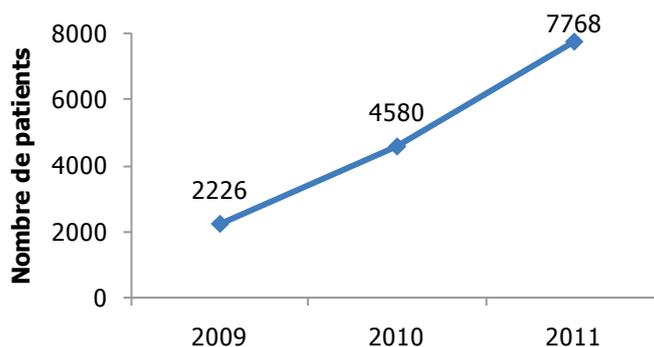
#### 2.4.4. Quantification de JAK2

La quantification répétée de *JAK2 V617F* au cours du traitement permet de suivre l'évolution du clone tumoral.

- Activité au niveau national

En 2011, 7 768 patients ont bénéficié d'une quantification de JAK2, soit 70 % de plus qu'en 2010 (Fig. 91). L'examen a été réalisé en moyenne une fois par patient en 2011.

**Figure 91. Évolution du nombre de quantifications de JAK2 dans les SMP**



- Niveau d'activité par plateforme

La quantification de JAK2 a été réalisée par 21 plateformes en 2011, contre 17 en 2010 (Tableau 36). Le nombre médian est de 135 patients testés [7 ; 3026].

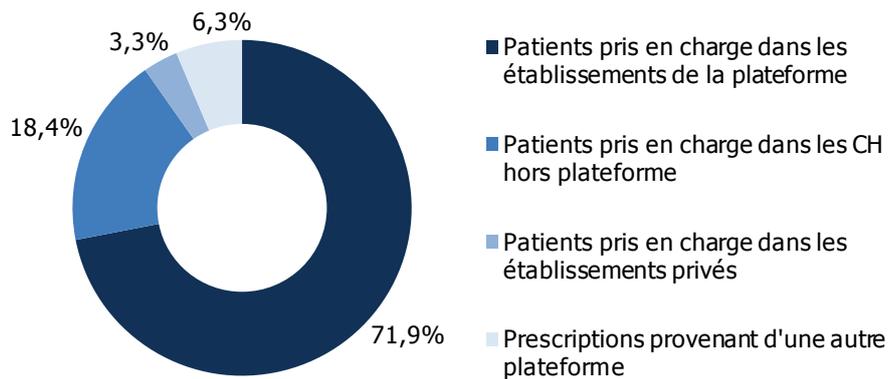
**Tableau 36. Activité des plateformes pour la quantification de JAK2**

	Quantification JAK2
<b>Nombre de plateformes</b>	21
<b>Nombre médian de patients</b>	135
<b>Nombre minimal de patients</b>	7
<b>Nombre maximal de patients</b>	3026

- Origine des prescriptions

La majorité des prescriptions de quantification de JAK2 proviennent des établissements des plateformes (72 %) (Fig. 92). La part des prescriptions extrarégionales est en augmentation, passant de 2,8 % à 6,3 % entre 2010 et 2011. L'augmentation du nombre de plateformes réalisant ce test, ainsi que l'accroissement de l'activité de recours montrent que la couverture du territoire pour ce test a progressé.

**Figure 92. Origine des prescriptions pour la quantification de JAK2 dans les SMP**



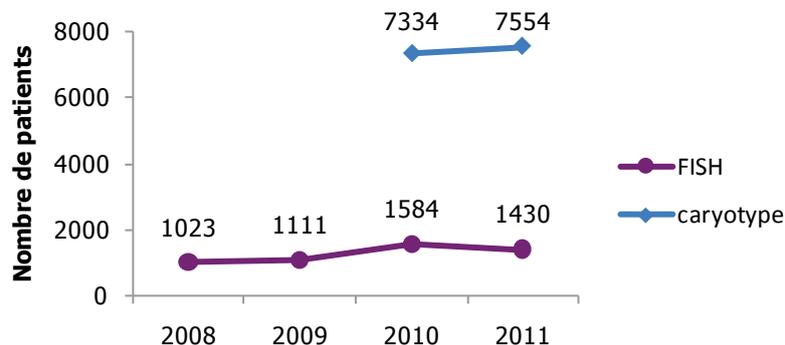
## 2.5. Syndrome myélosplasique (SMD) – anomalies chromosomiques

Les syndromes myélosplasiques (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. La recherche de mutations (*RAS*, *p53*, *FLT3*, *AML1*, etc.) dans les SMD ne permet pas d'apporter d'information pronostique indépendante ou d'orienter vers un traitement spécifique et n'est pas justifiée en routine<sup>18</sup>. La recherche d'anomalies chromosomiques est réalisée lorsqu'il y a suspicion de syndrome myélosplasique.

- Activité au niveau national

En 2011, 7 554 patients potentiellement atteints d'un syndrome myélosplasique ont bénéficié d'une recherche d'anomalie chromosomique par caryotype (Fig. 93) tandis que des anomalies chromosomiques spécifiques ont été recherchées par FISH pour 1 430 patients. Ces données indiquent une activité stable pour ces deux tests.

**Figure 93. Évolution du nombre de recherches d'anomalies chromosomiques dans les SMD**



<sup>18</sup> Consensus Français sur les syndromes myélosplasiques (SMD) : diagnostic, classifications, traitement. Mise à jour Juillet 2008 par le Groupe francophone des myélosplasies (GFM)

- Niveau d'activité par plateforme

Les caryotypes ont été réalisés par 26 plateformes tandis que 25 plateformes ont effectué des analyses par FISH. Le nombre médian de patients par plateforme est de 252 [84 ; 933] pour les caryotypes et de 37 [5 ; 180] pour la FISH (Tableau 37).

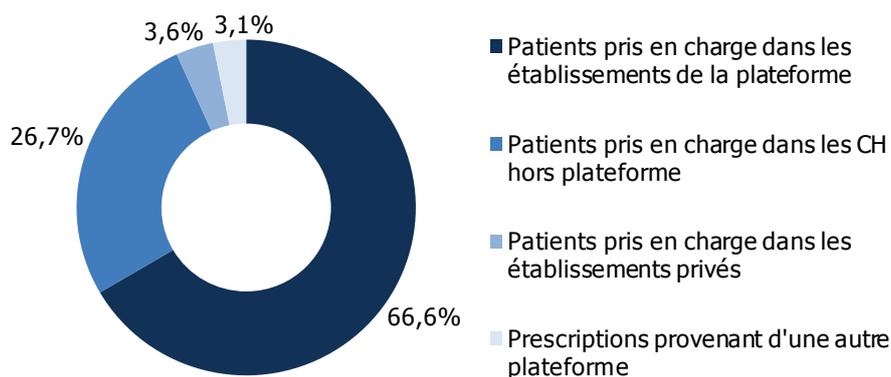
**Tableau 37. Activité des plateformes pour la recherche d'anomalies chromosomiques**

	<b>Caryotype standard</b>	<b>FISH</b>
<b>Nombre de plateformes</b>	26	25
<b>Nombre médian de patients</b>	252	37
<b>Nombre minimal de patients</b>	84	5
<b>Nombre maximal de patients</b>	933	180

- Origine des prescriptions

La recherche d'anomalies chromosomiques a profité principalement aux patients pris en charge dans les établissements des plateformes (66,6 %) tandis que 33,4 % proviennent d'établissements extérieurs aux plateformes (Fig. 94).

**Figure 94. Origine des prescriptions pour la recherche d'anomalies chromosomiques dans les SMD**



## 2.5. Myélome multiple et syndromes lymphoprolifératifs – anomalies chromosomiques

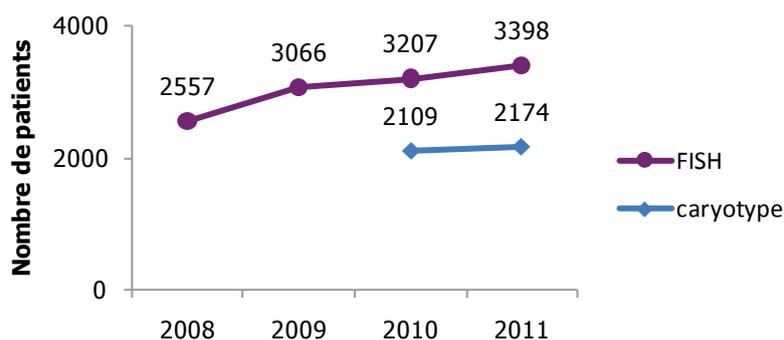
Le myélome multiple (MM) est une hémopathie maligne caractérisée par une prolifération plasmocytaire monoclonale envahissant la moelle hématopoïétique. Le pronostic du myélome multiple est mauvais. Il existe cependant des disparités importantes avec des formes peu actives et d'autres formes très agressives avec décès rapide.

Les marqueurs de mauvais pronostic sont à rechercher pour adapter l'attitude thérapeutique et 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, ce qui nécessite une expertise spécifique.

- Activité au niveau national

En 2011, la recherche d'anomalies chromosomique par caryotype a été réalisée pour 2 174 patients atteints de myélome multiple et 3 398 analyses ont été réalisées par FISH, soit un niveau d'activité comparable à celui de 2010 (Fig. 95).

**Figure 95. Évolution du nombre de recherches d'anomalies chromosomiques**



- Niveau d'activité par plateforme

Des caryotypes ont été réalisés par 24 plateformes pour une médiane de 59 patients [1 ; 246] (Tableau 38). La recherche d'anomalies chromosomiques spécifiques a été effectuée par 20 plateformes pour une médiane de 55 patients [1 ; 2111]. On observe cependant de grandes disparités : la plateforme de Nantes réalise à elle-seule 62 % de l'activité nationale pour la FISH tandis que 4 plateformes effectuent moins de 10 examens par an.

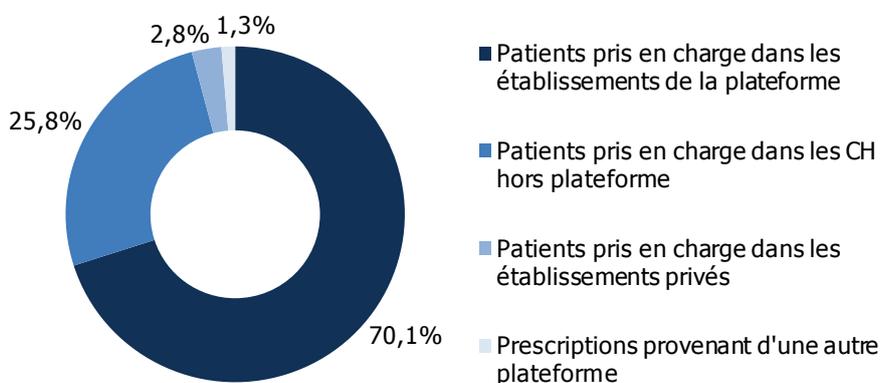
**Tableau 38. Activité des plateformes pour la recherche d'anomalies chromosomiques**

	<b>Caryotype standard</b>	<b>FISH</b>
<b>Nombre de plateformes</b>	24	20
<b>Nombre médian de patients</b>	59	55
<b>Nombre minimal de patients</b>	1	1
<b>Nombre maximal de patients</b>	246	2111

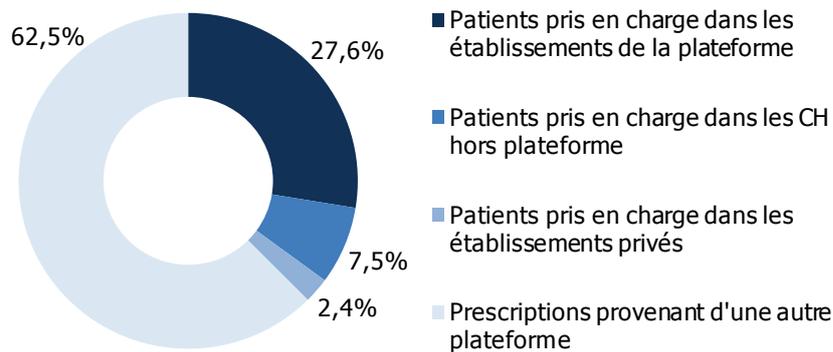
- Origine des prescriptions

Les caryotypes sont réalisés majoritairement pour des patients pris en charge dans les établissements des plateformes (70,1 % des prescriptions) tandis que 25,8 % des prescriptions proviennent des CH (Fig. 96). À l'inverse, concernant la recherche d'anomalies chromosomiques par FISH, on note une très forte activité de recours (62,5 % des examens) qui s'explique par la concentration de l'activité dans la plateforme de Nantes (Fig. 97).

**Figure 96. Origine des prescriptions de caryotypes**



**Figure 97. Origine des prescriptions pour la recherche d'anomalies chromosomiques par FISH**



## 2.6. Lymphomes

### 2.6.1. détection d'anomalies chromosomiques

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 lymphoïde (ganglion, rate) ou autre (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  $t(11;14)(q13;q32)$ , observée dans la plupart des lymphomes du manteau, entraîne le réarrangement des gènes *CCND1-JH*, induisant une surexpression du gène de la cycline D1.
- 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.

D'autres translocations spécifiques de certains lymphomes sont également décrites :

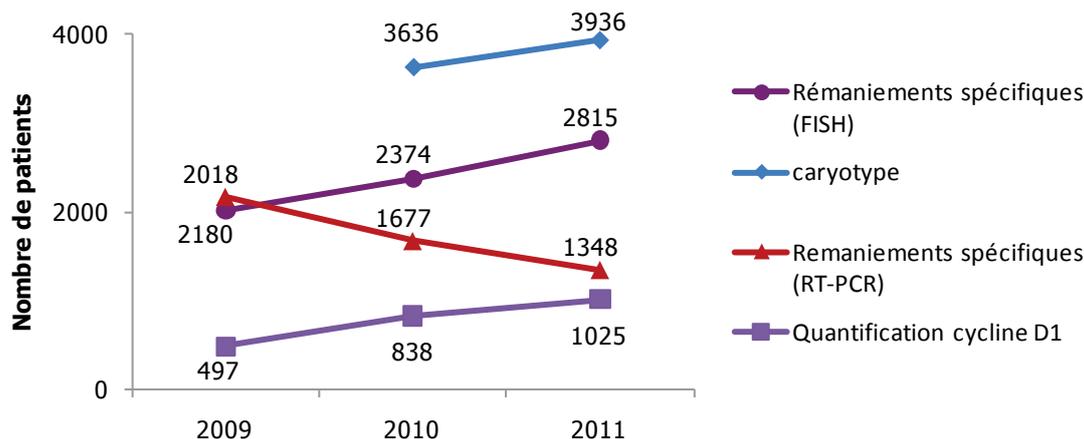
- la translocation  $t(8;14)(q24;q32)$  et ses variantes : le réarrangement du locus MYC (bande 8q24) est constant dans le lymphome de Burkitt et fait partie de la définition de cette entité.
- la translocation  $t(14;18)(q21;q32)$  est détectable dans plus de 90 % des lymphomes folliculaires et 20 % des lymphomes B diffus à grandes cellules. Le réarrangement *BCL2-JH*, résultant de cette translocation entraîne la surexpression de BCL2.
- la translocation  $t(11;18)(q21;q21)$  entraînant la jonction *API2-MALT1* se voit dans les lymphomes du tissu lymphoïde associé aux muqueuses (MALT).

La recherche d'anomalies chromosomiques spécifiques peut être réalisée par un caryotype standard, par FISH ou par RT-PCR. Le choix de la technique utilisée pour la mise en évidence des translocations spécifiques dans les lymphomes dépend en particulier de la nature de l'altération et du nombre de points de cassure. Ainsi, la translocation  $t(2;5)$  dans le lymphome anaplasique à grandes cellules est mise en évidence par PCR après reverse transcription alors que la recherche de la translocation  $t(8;14)$  dans le lymphome de Burkitt se fait plus aisément sur FISH interphasique. Les anomalies peuvent aussi être recherchées de manière indirecte en mesurant la surexpression de BCL2 ou de la cycline D1.

- Activité au niveau national

En 2011, 3 936 patients<sup>19</sup> ont bénéficié d'une recherche d'anomalies chromosomiques par caryotype (Fig. 98). De plus, 2 815 patients ont bénéficié d'une recherche d'anomalies chromosomiques par FISH, 1 348 patients d'une recherche de remaniements spécifiques par RT-PCR et 1 025 patients d'une quantification de la cycline D1 (Fig. 98). On observe une baisse régulière d'activité pour la recherche de remaniements spécifiques par RT-PCR qui peut s'expliquer par le développement des tests par FISH, mais aussi par la recherche de marqueurs indirects tels que la surexpression de la cycline D1.

**Figure 98. Évolution du nombre de recherches d'anomalies chromosomiques dans les lymphomes**



- Taux d'anomalies et de résultats non interprétables

Des anomalies chromosomiques ont été trouvées dans 49,3 % des lymphomes analysés (estimation obtenue sur une base de 1 300 patients) [25,0 % ; 71,9 %].

- Niveau d'activité par plateforme

La recherche d'anomalies chromosomiques spécifiques est réalisée par l'ensemble des plateformes : 19 plateformes ont recours aux deux techniques, 6 plateformes utilisent uniquement la FISH, et 1 plateforme n'utilise que de la RT-PCR. Le nombre médian de patients ayant bénéficié d'un test est de 81 par plateforme pour la recherche d'anomalies par FISH et de 52 pour les analyses par RT-PCR (Tableau 39). La quantification de la cycline D1 a été effectuée par 15 plateformes pour un nombre médian de 59 patients.

**Tableau 39. Activité des plateformes pour la recherche d'anomalies chromosomiques**

	Caryotype standard	Remaniements spécifiques par FISH	Remaniements spécifiques par RT-PCR	Quantification de la cycline D1
<b>Nombre de plateformes</b>	26	25	20	15
<b>Nombre médian de patients</b>	144	81	52	59
<b>Nombre minimal de patients</b>	23	14	3	9
<b>Nombre maximal de patients</b>	420	451	187	245

- Origine des prescriptions

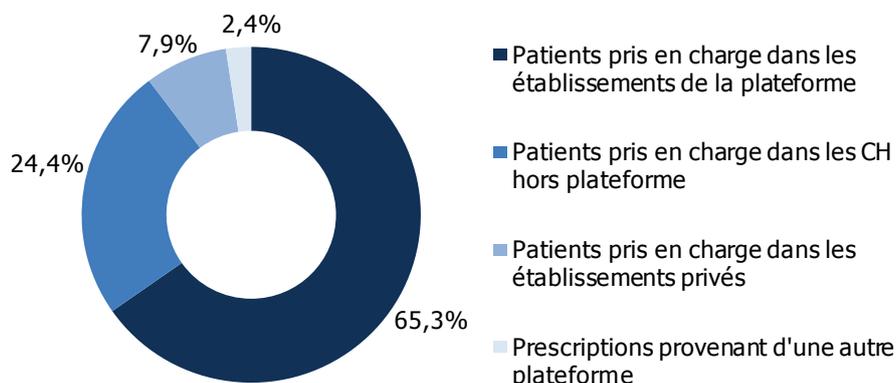
L'origine des prescriptions a peu évolué depuis 2010 : la majorité des prescriptions pour la recherche d'anomalies chromosomiques provient des établissements des plateformes, et ce quelle que soit la technique utilisée (99. 89). Par

<sup>19</sup> Estimations à partir des données fournies, toutes les plateformes n'ayant pas renseigné le nombre de patients

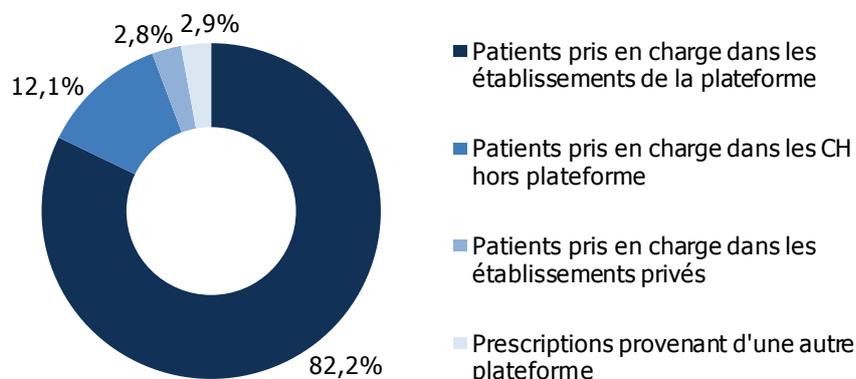
ailleurs, un quart des patients ayant bénéficié de ces tests sont pris en charge dans des CH hors plateformes et 7,9 % dans des établissements privés.

Les examens de quantification de la cycline D1 sont pour leur part très majoritairement réalisés pour les patients pris en charge dans les établissements des plateformes (82,2 %) et seules 17,8 % des prescriptions sont extérieures (Fig. 100). Cette répartition des prescriptions n'a pas évolué depuis 2010.

**Figure 99. Origine des prescriptions pour la recherche d'anomalies chromosomiques dans les lymphomes**



**Figure 100. Origine des prescriptions pour la quantification de la cycline D1 dans les lymphomes**



### 2.6.2. Recherche de la clonalité B/T

L'évaluation de la clonalité B/T permet de distinguer une lymphoprolifération réactionnelle polyclonale d'une lymphoprolifération maligne monoclonale quand 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 T (TCR) à l'antigène 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.

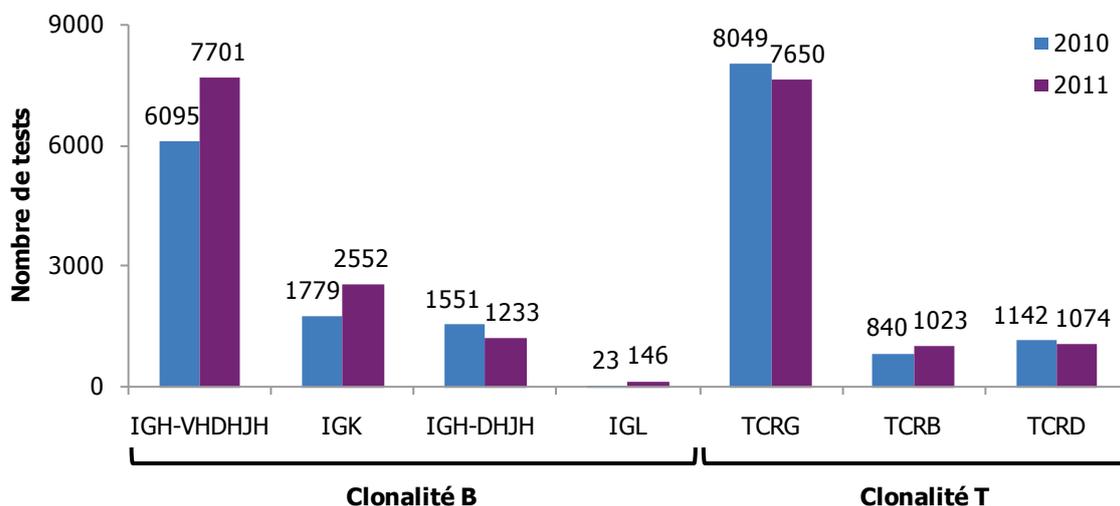
Les techniques principalement utilisées ont fait l'objet d'un projet européen Biomed-2 d'harmonisation des techniques moléculaires et sont basées sur des PCR multiplexes<sup>20</sup>.

<sup>20</sup> van Krieken JH *et al.* Leukemia. 2007 Feb;21(2):201-6

- Activité au niveau national

Le nombre de recherches de réarrangements des gènes du TCR ou des immunoglobulines a augmenté de 10 % entre 2009 et 2010, passant de 19 479 tests à 21 379. Ces chiffres masquent toutefois des disparités entre les marqueurs recherchés : l'activité pour la recherche de la clonalité T est stable tandis qu'on observe une augmentation assez importante du nombre de recherches d'IGH-VHDHJH et d'IGK pour la clonalité B (Fig. 101).

**Figure 101. Évolution du nombre de recherches de clonalité B/T pour les lymphomes**



- Niveau d'activité par plateforme

Les deux tests les plus courants ont été réalisés par 19 plateformes, avec une médiane de 126 tests pour la clonalité B et de 208 tests pour la clonalité T (Tableau 40). Les plateformes de l'AP-HP et de Bordeaux réalisent à elles-seules environ la moitié de l'activité pour la recherche de clonalité.

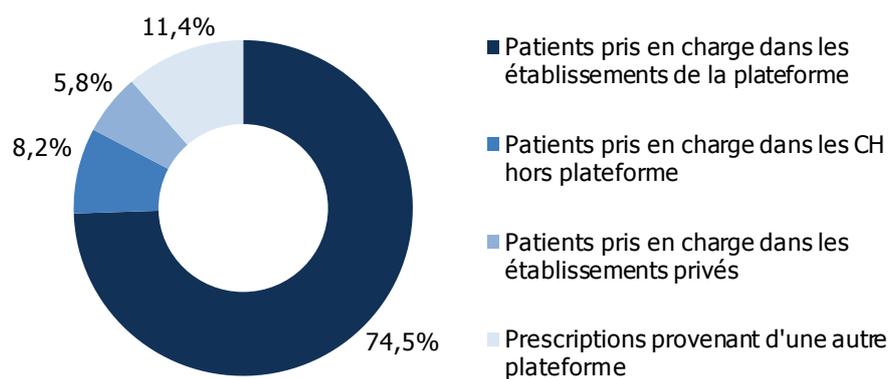
**Tableau 40. Activité des plateformes pour la recherche de clonalité**

	Clonalité B – test IGH-VHDHJH	Clonalité T – test TCRG
<b>Nombre de plateformes</b>	19	19
<b>Nombre médian de patients</b>	126	208
<b>Nombre minimal de tests</b>	3	38
<b>Nombre maximal de tests</b>	3089	2527

- Origine des prescriptions

La majorité des prescriptions proviennent des établissements des plateformes (74,5 %) (Fig. 102). La principale évolution depuis 2010 concerne l'augmentation de l'activité de recours, qui représente désormais 11,4 % des examens réalisés. Compte tenu du nombre de plateformes réalisant ces tests, cet examen n'est probablement pas réalisé pour l'ensemble des patients du territoire. En cas d'incertitude pour poser un diagnostic de lymphome, des techniques alternatives, comme la cytométrie de flux, sont employées dans certaines régions.

**Figure 102. Origine des prescriptions pour la recherche de clonalité B/T**



### 3. Pharmacogénétique constitutionnelle

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.

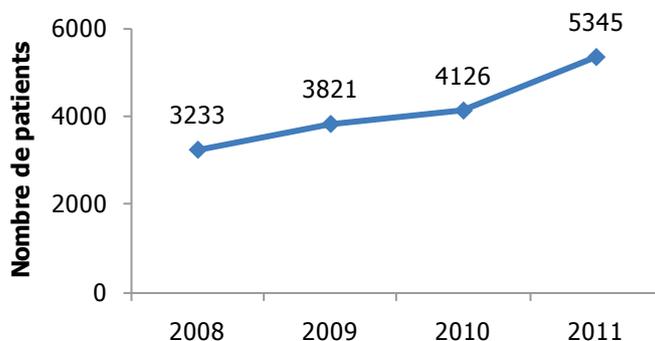
On peut citer à titre d'exemple :

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

- Activité au niveau national

En 2011, 5 345 patients ont bénéficié d'un examen de pharmacogénétique constitutionnelle, contre 4 126 en 2010, soit une augmentation d'activité de 30 % (Fig. 103). Les tests pharmacogénétiques concernent principalement la recherche de mutations de *DPYD* (2 500 patients) et l'étude du polymorphisme d'*UGT1A1* (1 600 patients).

**Figure 103. Évolution du nombre de prescriptions pour la pharmacogénétique constitutionnelle**



- Niveau d'activité par plateforme

Ces examens ont été réalisés par 7 plateformes, avec une activité médiane de 137 patients [27 ; 3937] (Tableau 41). En 2011, 74 % de ces examens ont été réalisés dans la plateforme d'Angers contre 91 % en 2010. À ce jour, la plateforme d'Angers reste prépondérante bien que cette activité se développe dans d'autres plateformes et que deux plateformes ont recensé une activité de pharmacogénétique pour la première fois en 2011 (AP-HP et Bordeaux).

**Tableau 41. Activité des plateformes pour la pharmacogénétique constitutionnelle**

	Pharmacogénétique constitutionnelle
<b>Nombre de plateformes</b>	7
<b>Nombre médian de patients</b>	137
<b>Nombre minimal de patients</b>	27
<b>Nombre maximal de patients</b>	3937

- Origine des prescriptions

Environ 40 % de l'activité de la plateforme d'Angers est réalisée pour des prélèvements extrarégionaux. À l'inverse, les autres plateformes ayant mis en place des tests de pharmacogénétique effectuent actuellement cette activité uniquement pour des patients de leur région.

## 4. Hybridation génomique comparative (CGH Array)

La CGH Array est une technique basée sur l'utilisation de puces à ADN et qui permet de suivre l'évolution du nombre de copies de séquences d'ADN sur tout le génome. Elle permet ainsi de détecter l'apparition d'amplifications/délétions dans les tumeurs et les métastases. Cette technique est principalement utilisée pour préciser le diagnostic des leucémies et des tumeurs cérébrales et contribue également au suivi de l'évolution de la maladie. Elle est encore relativement confinée dans les laboratoires de recherche, mais elle commence à s'introduire dans les laboratoires hospitaliers pour le diagnostic des remaniements chromosomiques.

- Activité nationale

En 2011, 504 patients ont bénéficié d'une analyse par CGH Array pour des hémopathies et 662 patients pour les tumeurs solides (Tableau 42).

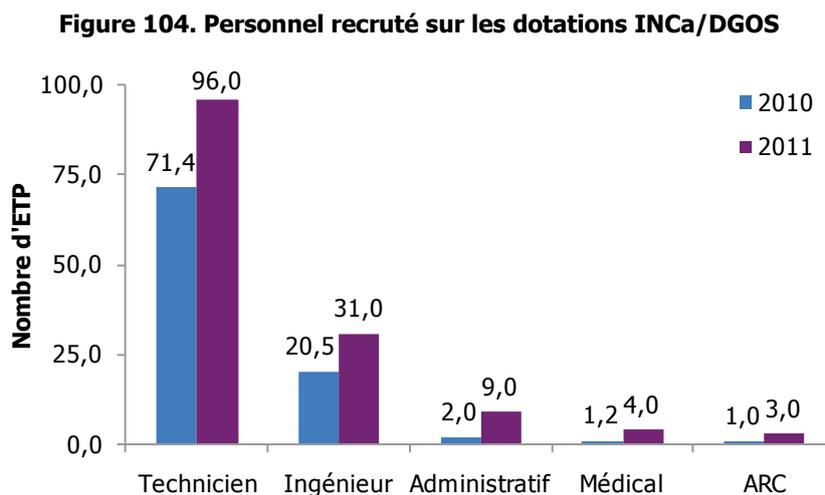
Cette activité a été réalisée par 8 plateformes en 2011 (Tableau 42) : 6 plateformes y ont eu recours pour les hémopathies (AP-HP, Institut Curie, Toulouse, Lille, Nice, Angers) et 5 pour les tumeurs solides (AP-HP, Bordeaux, Institut Curie, IGR et Nice).

**Tableau 42. Activité des plateformes pour la CGH Array**

	<b>Hémopathies</b>	<b>Tumeurs solides</b>
<b>Nombre de plateformes</b>	6	5
<b>Nombre médian de patients</b>	504	662
<b>Nb. Médian de patients</b>	45	48
<b>Nombre minimal de patients</b>	13	14
<b>Nombre maximal de patients</b>	296	296

## PERSONNEL RECRUTÉ SUR LES DOTATIONS ALLOUÉES PAR L'INCa ET LA DGOS

Les dotations reçues par les plateformes depuis leur création sont détaillées en annexe 2. Celles-ci ont permis, entre autres, le recrutement de 143 ETP de personnel non médical. La majorité de ces recrutements concerne des techniciens (96 ETP). Des ingénieurs (31 ETP) et des personnels administratifs ont aussi pu être recrutés (9 ETP) (Fig. 104). Les dotations allouées ont permis de recruter en moyenne 3,5 techniciens et 1 ingénieur par plateforme.



## CONCLUSION

Le nombre annuel d'examens réalisés au sein des plateformes est résumé dans le tableau 43. Le volume d'activité global a légèrement augmenté en 2011 : 155 000 patients ont bénéficié d'un test moléculaire en 2011, contre 144 000 en 2010, soit une augmentation de 8 %. Les plateformes disposent d'un catalogue de 60 tests dont 9 déterminants pour l'accès à des thérapies ciblées disposant d'une autorisation de mise sur le marché. Aucun nouveau test n'a été inscrit au catalogue pour la pratique clinique en 2011 et l'augmentation d'activité observée est concentrée sur des tests dont le recours n'était pas encore généralisé ou pour lesquels la demande augmente régulièrement.

En revanche, l'INCa a mis en place en 2011 un programme visant à la détection prospective des biomarqueurs émergents. Ce programme a pour but d'anticiper l'arrivée de nouvelles thérapies ciblées dans le cancer du poumon, le cancer colorectal et le mélanome. Il s'agit pour tous les patients ayant bénéficié d'un test *EGFR* dans le cancer du poumon, de rechercher également des altérations des gènes *KRAS*, *BRAF*, *PI3KCA*, *HER2* et *ALK* ; pour les patients atteints d'un cancer colorectal d'étudier les gènes *KRAS*, *BRAF* et le statut MSI et pour les patients avec un mélanome de rechercher les mutations des gènes *BRAF* et *KIT*. Ainsi, 4 543 patients atteints d'un cancer du poumon ont bénéficié d'une recherche de translocation d'*ALK* en 2011 et 3 479 patients atteints de mélanome ont bénéficié d'une recherche de mutation de *BRAFV600* en 2011. Ces deux molécules sont désormais disponibles pour tous les patients par le biais d'une AMM ou d'une ATU de cohorte.

La liste des biomarqueurs utilisés en pratique clinique est amenée à augmenter régulièrement en raison du nombre croissant de thérapies ciblées en cours de développement pour des populations de patients définies en fonction des caractéristiques moléculaires de leur tumeur. Cette augmentation régulière du nombre de tests à réaliser pour chaque patient va rapidement conduire les plateformes à se tourner vers des technologies permettant de multiplexer les analyses, dans une approche « tout en un ». Ainsi, l'arrivée des nouvelles technologies de séquençage (NGS) pourrait répondre à ces besoins dans un avenir proche. À cet effet, l'INCa a débuté en 2012 une évaluation des besoins et des contraintes liées à l'arrivée du NGS dans les laboratoires. Ces évolutions vont se traduire par de profondes réorganisations au sein des laboratoires et vont leur imposer d'acquérir de nouvelles compétences spécifiques pour la préparation des échantillons et l'analyse des résultats.

Les données présentées dans ce rapport montrent que les plateformes de génétique moléculaire effectuent bien les tests moléculaires pour l'ensemble des patients du territoire. Ainsi, 34 % des quantifications de *BCR-ABL* dans les LMC, 71 % des recherches de mutations de *KRAS* dans le cancer colorectal ou encore 61 % des recherches de mutations d'*EGFR* dans le cancer du poumon sont effectuées pour des patients pris en charge dans des CH et des établissements privés.

Par ailleurs, pour les tests concernant un nombre restreint de patients, des plateformes de génétique moléculaire réalisent des examens pour des prescriptions extrarégionales et effectuent ainsi une activité de recours. Les exemples sont multiples : on peut citer notamment la recherche des mutations d'*ABL* dans les LMC, des mutations de *KIT* ou de *PDGFRA* dans les GIST, de l'amplification de *MYCN* dans les neuroblastomes et d'anomalies chromosomiques dans les sarcomes (Tableau 43). Comme il l'est rappelé dans la charte des plateformes de génétique moléculaire, celles-ci n'ont pas vocation à réaliser l'ensemble des tests moléculaires, mais elles doivent s'assurer que les patients de leur région ont effectivement accès à ces tests par le biais d'une plateforme ayant une activité de recours. La réalisation d'un volume minimum d'activité présente un double intérêt tant au niveau de la qualité qu'au niveau médico-économique. Chaque test nécessite une expertise spécifique requérant une pratique suffisante et régulière. D'autre part, les études médico-économiques effectuées dans le cadre du STIC Rubih en onco-hématologie ont montré que le coût d'un test moléculaire était inversement corrélé au niveau d'activité du laboratoire<sup>21</sup>. On continue à observer néanmoins des volumes d'activité très faibles pour certaines plateformes et certains tests plus rares, ce qui doit conduire à optimiser encore le dispositif. De plus, un effort doit également être mené pour rationaliser l'activité et éviter les redondances au sein des laboratoires d'une même plateforme.

Afin de d'accompagner les plateformes dans une démarche d'amélioration continue de la qualité, l'INCa développe également un programme d'assurance qualité basé sur deux axes principaux :

- la publication de documents définissant les bonnes pratiques ;

---

<sup>21</sup> *Évaluation de la structuration et organisation en réseaux régionaux des activités de biologie innovantes en onco-hématologie ou Réseau de Biologie Innovatrice en onco-Hématologie : RuBIH*, collection Rapports & synthèses, INCa, Boulogne-Billancourt, décembre 2010

- l'organisation de campagnes de contrôle qualité pour les tests ayant un impact thérapeutique majeur pour les patients. L'INCa a lancé en 2011 un appel d'offres pour la mise en place de campagnes de contrôle qualité pour les tests les plus couramment réalisés. Ce programme concerne la quantification de *BCR-ABL* dans les leucémies, la recherche de mutations d'*EGFR* dans le cancer du poumon et la recherche de mutations de *KRAS* dans le cancer colorectal. Le lancement de ce programme fin 2011 doit permettre la réalisation des campagnes d'évaluation externe de la qualité en 2012. Un second appel d'offres a été lancé en 2012 pour la réalisation d'une campagne de contrôle qualité pour la recherche de mutations de *BRAF* dans les mélanomes.

Ces actions ont vocation à accompagner les plateformes de génétique moléculaire vers l'accréditation selon la norme ISO 15189 qui sera obligatoire à terme, de par l'ordonnance portant réforme de la biologie médicale du 13 janvier 2010.

**Tableau 43. Récapitulatif de l'activité des plateformes en 2010 et 2011**

Localisation tumorale	Biomarqueur	Nb. de patients (nb. d'examens) en 2010	Nb. de patients (nb. d'examens) en 2011	Couverture du territoire
<b>Tumeurs solides</b>				
Cancer du sein	Amplification <i>HER2</i>	7 798	8 545	Niveau régional
Cancer de l'estomac	Amplification <i>HER2</i>	330	443	Couverture incomplète / Examen de recours
Cancer colorectal	Mutation <i>KRAS</i>	16 581	17 003	Niveau régional
	Mutation <i>BRAF</i>	Nd	12 500	
GIST	Mutation <i>KIT</i>	982	944	Examen de recours
	Mutation <i>PDGFRA</i>	891	880	
Syndrome de Lynch (HNPCC)	Test MSI	6 174	8 393	Niveau régional
	Méthylation <i>MLH1</i>	134	325	Couverture incomplète
Mélanome	Mutation de <i>BRAF</i>	nd	3 479	Niveau régional
	Mutation de <i>KIT</i>	nd	1 936	Couverture incomplète
Cancer du poumon	Mutation <i>EGFR</i>	16 834	20 750	Niveau régional
	Mutation <i>KRAS</i>	nd	17 153	Niveau régional
	Mutation <i>BRAF</i>	nd	10 017	Niveau régional
	Mutation <i>PI3KCA</i>	nd	5 329	Couverture incomplète
	Mutation <i>HER2</i>	nd	7 731	Couverture incomplète
	Translocation <i>ALK</i>	nd	4 543	Couverture incomplète
Sarcomes	Translocations diverses	2 069	2 309	Examen de recours
	Amplification <i>MDM2/CDK4</i>	1 465	1 853	
Neuroblastome	Amplification <i>MYCN</i>	303	338	Examen de recours
Gliomes	Codélétion 1p/19q	1 050	989	Examen de recours
	Mutations <i>IDH 1 et 2</i>	234	587	Couverture incomplète
Glioblastomes	Méthylation de <i>MGMT</i>	632	970	Couverture incomplète

Localisation tumorale	Biomarqueur	Nb. de patients (nb. d'examens) en 2010	Nb. de patients (nb. d'examens) en 2011	Couverture du territoire
<b>Hémopathies</b>				
LMC	<i>BCR-ABL</i> diagnostic	6 569	6 497	Niveau régional  Niveau régional / examen de recours Niveau régional Niveau régional
	Quantification <i>BCR-ABL</i>	11 014 (23 849)	13 757 (28 607)	
	Mutations <i>ABL</i>	950	861	
	Caryotype	nd	1 230	
	Anomalies chromosomiques en FISH	251	395	
LAL / LAM	Caryotype	8 522**	3 898**	Niveau régional
	Anomalies chromosomiques en FISH	2 412	2 275	Niveau régional
	Détection de transcrits de fusion par RT-PCR	3 942	3 644	Niveau régional
	Quantification anomalies chromosomiques	1 114	1 091	Niveau régional
	Quantification transcrits de fusion	3 202*	2 787*	Examen de recours
LAL / LAM	Quantification d'un allèle muté ou hyperexprimé	2 435*	1 330	Examen de recours
	Quantification <i>WT1</i>	2 251	2 379	Examen de recours
LAL	Clonalité B/T	655	910	Examen de recours
	Quantification IGH - TCR	1 310	1 327	
LAM	Mutation <i>FLT3</i>	2 167	2 336	Examen de recours
	Mutation <i>NPM</i>	1 959	2 076	
	Mutation <i>CEBPA</i>	765	991	
	Mutations autres gènes	1 373	1 206	
Leucémies	Chimérisme postgreffe - mise au point	671	1 005	Examen de recours
	Chimérisme postgreffe - suivi	2 658	2 855	
LLC	Caryotype	2 356	2 057	Niveau régional
	Anomalies chromosomiques en FISH	2 374	2 815	Niveau régional
	Mutation somatiques d'IgVH	696	852	Couverture nationale incomplète mais techniques alternatives non moléculaires
	Mutations de <i>p53</i>	230	298	Couverture incomplète

Localisation tumorale	Biomarqueur	Nb. de patients (nb. d'examens) en 2010	Nb. de patients (nb. d'examens) en 2011	Couverture du territoire
<b>Hémopathies</b>				
SMP	Caryotype	1 760	1 827	Niveau régional
	Anomalies chromosomiques en FISH	382	398	Niveau régional
	Mutation <i>JAK2 V612F</i>	13 634	13 335	Niveau régional
	Autres mutations	2 293	1 959	Niveau régional / examen de recours
	Quantification <i>JAK2</i>	4 580	7 768	Niveau régional / examen de recours
SMD	Caryotype	7 334	7 554	Niveau régional
	Anomalies chromosomiques en FISH	1 584	1 430	
Myélome multiple	Caryotype	2 109	2 174	Niveau régional / examen de recours
	Anomalies chromosomiques en FISH	3 207	3 398	
Lymphome non Hodgkinien	Caryotype	3 636	3 936	Niveau régional
	Anomalies chromosomiques en FISH	2 374	2 815	Niveau régional
	Remaniements spécifiques par RT-PCR	1 677	1 348	Niveau régional
	Quantification cycline D1	838	1 025	Niveau régional
	Clonalité B/T	11 797* (19 479)	10 670 (21 379)	Couverture nationale incomplète mais techniques alternatives non moléculaires
<b>Autres tests</b>				
Pharmacogénétique constitutionnelle	Mutations <i>DPYD, UGT1A1, TPMT,...</i>	4 126	5 345	Couverture incomplète
Hémopathies	CGH Array	764	504	Couverture incomplète
Tumeurs solides	CGH Array	333	662	Couverture incomplète

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

\*\* en 2010, cet item regroupait toutes les leucémies

## 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 : Laurent Martin

### **Bretagne**

CHU de Brest

Coordonnateur : Valérie Ugo

CHU - CLCC de Rennes

Coordonnateurs : Thierry Fest et Nathalie

Rioux-Leclercq

### **Centre**

CHRU de Tours – CH d'Orléans

Coordonnateur : Jean-Christophe Pagès

### **Champagne Ardenne**

CHU - CLCC de Reims

Coordonnateur : Christine Clavel

### **Franche-Comté**

CHU de Besançon

Coordonnateur : Christiane Mougin

### **Haute-Normandie**

CHU - CLCC de Rouen

Coordonnateur : Jean-Christophe Sabourin

### **Île-de-France**

Institut Gustave Roussy

Coordonnateur : Jean-Michel Bidart

Institut Curie – Centre René Huguenin – CH de Versailles

Coordonnateurs : Olivier Delattre et Ivan Bièche

AP-HP

Coordonnateurs : Michel Marty, Pierre Laurent-Puig, Thierry Molina, Nathalie Rheims

### **Languedoc Roussillon**

CHU - CLCC de Montpellier - CHU de Nîmes

Coordonnateur : Thierry Maudelonde

### **Limousin**

CHU de Limoges

Coordonnateurs : François Labrousse et Jean Feuillard

### **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 : Marc Denis

CHU - CLCC d'Angers

Coordonnateur : Alain Morel

### **Poitou-Charentes**

CHU de Poitiers

Coordonnateurs : Lucie Karayan-Tapon

### **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

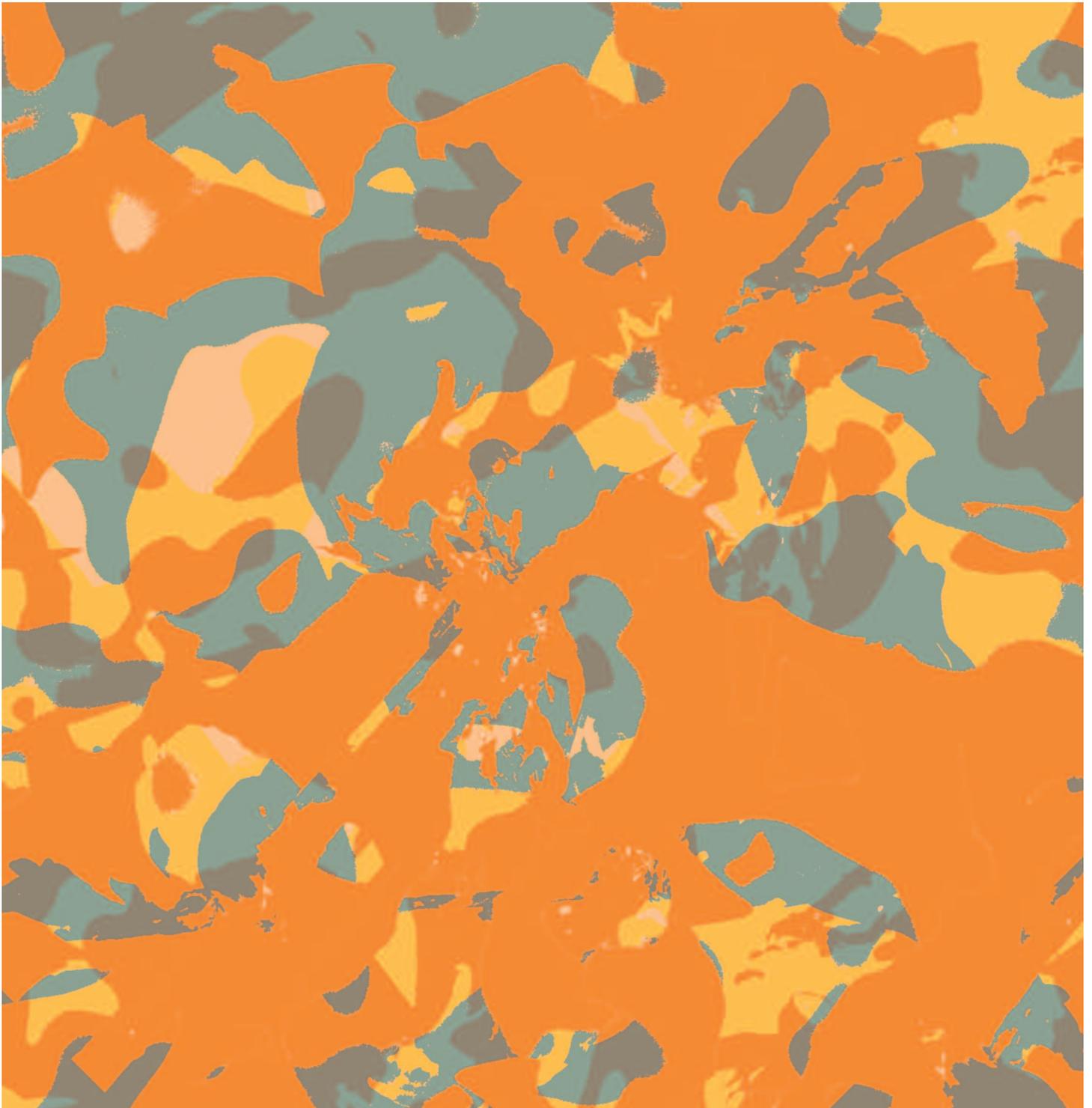
CHU de Saint-Etienne

Coordonnateur : Lydia Campos

## ANNEXE 2. FINANCEMENTS REÇUS

Financements PLFSS renouvelables					
Plateforme	DGOS 2007 et 2008	DGOS 2010	DGOS 2011	DGOS 2012	TOTAL DGOS
CHU-CLCC de Strasbourg ; CH de Colmar ; CH de Mulhouse	120 000 €	133 000 €	199 000 €	53 000 €	505 000 €
CHU-CLCC de Bordeaux	210 000 €	290 000 €	446 000 €	194 500 €	1 140 500 €
CHU-CLCC de Clermont-Ferrand	120 000 €	107 500 €	156 000 €	66 000 €	449 500 €
CHU-CLCC de Caen	40 000 €	91 000 €	125 500 €	55 500 €	312 000 €
CHU-CLCC de Dijon	120 000 €	114 000 €	240 000 €	60 500 €	534 500 €
CHU-CLCC de Rennes	150 000 €	168 000 €	452 333 €	180 000 €	950 333 €
CHU de Brest	100 000 €	56 000 €	174 000 €	65 500 €	395 500 €
CHRU de Tours ; CH d'Orléans	60 000 €	104 000 €	198 000 €	84 000 €	456 000 €
CHU-CLCC de Reims	60 000 €	63 500 €	164 000 €	40 000 €	327 500 €
CHU de Besançon	120 000 €	83 000 €	138 000 €	57 500 €	398 500 €
CHU-CLCC de Rouen	120 000 €	135 000 €	231 000 €	70 000 €	556 000 €
AP-HP	510 000 €	850 000 €	1 456 000 €	939 500 e	3 755 500 €
Institut Gustave Roussy	160 000 €	69 500 €	104 500 €	78 500 €	412 500 €
Institut Curie ; CLCC de Saint Cloud ; CH de Versailles	225 000 €	161 000 €	242 000 €	44 500 €	672 500 €
CHU-CLC C de Montpellier ; CH de Nîmes	130 000 €	173 000 €	274 000 €	179 000 €	756 000 €
CHU de Limoges	60 000 €	53 000 €	57 000 €	45 000 €	215 000 €
CHU-CLCC de Nancy	135 000 €	137 500 €	232 000 €	93 000 €	597 500 €
CHU-CLCC de Toulouse	210 000 €	202 000 €	359 333 €	136 500 €	907 833 €
CHRU-CLCC de Lille	330 000 €	367 500 €	506 334 €	261 500 €	1 465 334 €
CHU-CLCC de Marseille	210 000 €	248 500 €	381 000 €	242 000 €	1 081 500 €
CHU-CLCC de Nice	100 000 €	115 500 €	129 000 €	78 000 €	422 500 €
CHU-CLCC de Nantes	130 000 €	130 000 €	239 000 €	99 000 €	598 000 €
CLCC d'Angers	100 000 €	108 500 €	93 000 €	51 000 €	352 500 €
CHU de Poitiers	60 000 €	153 000 €	220 000 €	65 000 €	498 000 €
CHU de Grenoble	120 000 €	61 000 €	161 000 €	84 500 €	426 500 €
CHU-CLCC de Lyon	295 000 €	259 500 €	432 000 €	134 000 €	1 120 500 €
CHU de Saint-Etienne	40 000 €	65 500 €	90 000 €	26 500 €	222 000 €
<b>TOTAL</b>	<b>4 035 000 €</b>	<b>4 500 000 €</b>	<b>7 500 000 €</b>	<b>3 484 000 €</b>	<b>19 519 000 €</b>

Subventions INCa pour une durée de 12 mois						
Plateforme	AAP INCa 2006 et 2007	KRAS 2008	EGFR 2009	Biomarqueurs émergents 2011	Biomarqueurs émergents 2012	
CHU-CLCC de Strasbourg ; CH de Colmar ; CH de Mulhouse	155 625 €	70 500 €	43 500 €	96 450 €	68 000 €	
CHU-CLCC de Bordeaux	206 500 €	138 500 €	90 000 €	263 280 €	190 500 €	
CHU-CLCC de Clermont-Ferrand	100 000 €	59 000 €	33 000 €	93 000 €	74 000 €	
CHU-CLCC de Caen	80 000 €	47 000 €	36 000 €	78 180 €	42 500 €	
CHU-CLCC de Dijon	200 000 €	59 000 €	45 000 €	122 430 €	87 000 €	
CHU-CLCC de Rennes	200 000 €	118 000 €	79 000 €	198 300 €	152 500 €	
CHU de Brest	150 000 €	35 500 €	22 500 €	92 550 €	55 000 €	
CHRU de Tours ; CH d'Orléans	100 000 €	70 500 €	40 000 €	77 000 €	77 000 €	
CHU-CLCC de Reims	125 000 €	47 000 €	37 500 €	76 130 €	48 000 €	
CHU de Besançon	150 000 €	35 500 €	30 000 €	72 080 €	46 500 €	
CHU-CLCC de Rouen	222 000 €	94 500 €	80 000 €	109 250 €	92 000 €	
AP-HP	600 000 €	395 000 €	300 000 €	533 855 €	489 500 €	
Institut Gustave Roussy	150 000 €	47 000 €	60 000 €	86 950 €	88 500 €	
Institut Curie ; CLCC de Saint Cloud ; CH de Versailles	250 000 €	94 000 €	50 000 €	158 600 €	64 500 €	
CHU-CLC C de Montpellier ; CH de Nîmes	100 000 €	118 000 €	50 000 €	152 950 €	143 000 €	
CHU de Limoges	0 €	35 500 €	16 500 €	35 925 €	31 000 €	
CHU-CLCC de Nancy	200 000 €	94 500 €	60 000 €	144 550 €	91 500 €	
CHU-CLCC de Toulouse	100 000 €	118 000 €	70 000 €	106 800 €	98 000 €	
CHRU-CLCC de Lille	300 000 €	138 500 €	132 000 €	183 980 €	138 500 €	
CHU-CLCC de Marseille	300 000 €	138 500 €	100 000 €	245 530 €	186 500 €	
CHU-CLCC de Nice	140 000 €	70 500 €	40 000 €	66 075 €	67 500 €	
CHU-CLCC de Nantes	91 500 €	47 000 €	60 000 €	105 900 €	83 000 €	
CLCC d'Angers	50 000 €	118 000 €	30 000 €	64 350 €	66 500 €	
CHU de Poitiers	100 000 €	59 000 €	40 000 €	98 000 €	71 500 €	
CHU de Grenoble	142 650 €	47 000 €	47 000 €	79 540 €	67 000 €	
CHU-CLCC de Lyon	300 000 €	138 500 €	72 000 €	196 650 €	148 500 €	
CHU de Saint-Etienne	70 000 €	35 500 €	30 000 €	49 800 €	32 000 €	
<b>TOTAL</b>	<b>4 651 275 €</b>	<b>2 469 500 €</b>	<b>1 694 000 €</b>	<b>3 587 105 €</b>	<b>2 800 000 €</b>	



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

Pour plus d'informations  
[www.e-cancer.fr](http://www.e-cancer.fr)

Toutes les informations  
sur le Plan cancer 2009-2013  
[www.plan-cancer.gouv.fr](http://www.plan-cancer.gouv.fr)

RÉF : BILPTFMOL12

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  
[diffusion@institutcancer.fr](mailto:diffusion@institutcancer.fr)