



JANVIER 2016

APPUI À LA DÉCISION

# ACCÈS AUX TESTS MOLÉCULAIRES EGFR, RAS ET BRAF

/Résultats d'une enquête  
dans 5 régions françaises

## ACCÈS AUX TESTS MOLÉCULAIRES EGFR, RAS ET BRAF /RÉSULTATS D'UNE ENQUÊTE DANS 5 RÉGIONS FRANÇAISES

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

Depuis 2003, la lutte contre le cancer en France est structurée autour de plans nationaux visant à mobiliser tous les acteurs autour de la prévention, du dépistage, des soins, de la recherche et de l'accompagnement du patient et de ses proches. Le Plan cancer 2003-2007 a dressé une première stratégie globale de lutte contre le cancer ; le deuxième (2009-2013) a introduit la notion de prise en charge personnalisée.

Le Plan cancer 2014-2019 a pour ambitions de donner à chacun, partout en France, les mêmes chances de guérir et de mettre plus rapidement encore les innovations au service des malades. Il comprend 17 objectifs regroupés autour de quatre grandes priorités de santé :



- Guérir plus de personnes malades
- Préserver la continuité et la qualité de vie
- Investir dans la prévention et la recherche
- Optimiser le pilotage et les organisations

Le Plan cancer s'inscrit dans la mise en œuvre de la Stratégie nationale de santé et de l'Agenda stratégique pour la recherche, le transfert et l'innovation « France-Europe 2020 ».

Ce guide répond à l'**Action 6.2 : Conforter l'accès aux tests moléculaires**

« S'assurer avec l'aide des ARS que l'ensemble des patients sur le territoire national (incluant les DOM), ont effectivement accès aux tests moléculaires de génétique constitutionnelle et de génétique tumorale, quels que soient les praticiens et établissements qui les prennent en charge. Plus particulièrement en ce qui concerne les DOM, assurer la continuité territoriale par des partenariats avec des plateformes métropolitaines. »

Pour en savoir plus et télécharger le Plan cancer : [e-cancer.fr](http://e-cancer.fr)

Ce document doit être cité comme suit : ©Accès aux tests moléculaires EGFR, RAS et BRAF /Résultats d'une enquête dans 5 régions françaises, appui à la décision, INCa, janvier 2016

Ce document est publié par l'Institut national du cancer qui en détient les droits. Les informations figurant dans ce document peuvent être réutilisées dès lors que : (1) leur réutilisation entre dans le champ d'application de la loi N°78-753 du 17 juillet 1978 ; (2) ces informations ne sont pas altérées et leur sens dénaturé ; (3) leur source et la date de leur dernière mise à jour sont mentionnées.

Ce document est téléchargeable sur [e-cancer.fr](http://e-cancer.fr)

**Ont participé à l'élaboration de ce document :**

- Etienne LONCHAMP, INCa
- Frédérique NOWAK, INCa
- Danièle LEGRAND, ARS Ile-de-France
- Annick MORVAN, ARS Ile-de-France
- Marie-Laure NEVEUX, ARS Ile-de-France
- Arnaud JOAN-GRANGE, ARS Aquitaine
- Béatrice JACQUEME, ARS PACA
- Philippe VAGNER, ARS Languedoc-Roussillon
- Catherine MALBOS, ARS Rhône-Alpes
- Annick GALVIN, ARS Rhône-Alpes

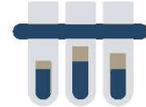
# TABLE DES MATIÈRES

<b>MÉTHODE</b> .....	<b>9</b>
1. ENQUÊTE PLATEFORMES .....	<b>9</b>
2. ENQUÊTE ÉTABLISSEMENTS.....	<b>10</b>
<b>RÉSULTATS</b> .....	<b>11</b>
1. PARTICIPATION AUX ENQUÊTES .....	<b>11</b>
2. ACCÈS AUX TESTS MOLÉCULAIRES .....	<b>13</b>
2.1. CANCER COLORECTAL.....	<b>13</b>
2.2. CANCER DU POUMON .....	<b>15</b>
2.3. MÉLANOMES.....	<b>17</b>
3. UTILISATION DES RÉSULTATS DES TESTS POUR LE CHOIX DE LA LIGNE DE TRAITEMENT EN COURS .....	<b>19</b>
4. CIRCUITS DE PRESCRIPTION DES TESTS .....	<b>20</b>
5. DÉLAI DE RÉALISATION DES TESTS MOLÉCULAIRES.....	<b>21</b>
5.1. DÉLAI DE RÉCEPTION DES PRÉLÈVEMENTS.....	<b>22</b>
5.2. DÉLAI DE RÉALISATION DES TESTS .....	<b>23</b>
5.3. DÉLAI DE RETOUR DES RÉSULTATS AU CLINICIEN .....	<b>24</b>
ANNEXE 1 : ACTIVITÉ POUR LA RECHERCHE DE MARQUEURS PRÉDICTIFS DE LA RÉPONSE À UNE THÉRAPIE CIBLÉE .....	<b>28</b>
ANNEXE 2 : RÉPARTITION DES 28 PLATEFORMES DE GÉNÉTIQUE MOLÉCULAIRES.....	<b>29</b>
ANNEXE 3 : RÉPARTITION DES PATIENTS SELON LE TYPE D'ÉTABLISSEMENT .....	<b>30</b>
ANNEXE 4 : QUESTIONNAIRE PLATEFORMES.....	<b>31</b>
ANNEXE 5 : QUESTIONNAIRE ÉTABLISSEMENTS .....	<b>32</b>

**58%** des établissements autorisés à l'utilisation de chimiothérapies ont répondu à l'enquête



**91%** des patients pour lesquels un test moléculaire est recommandé en ont effectivement bénéficié, au sein des établissements participants



**57%** des tests sont prescrits au moment du diagnostic, pour des patients dont la tumeur est à un stade métastatique



**18 jours** : délai médian de réalisation des tests déterminant l'accès à une thérapie ciblée



**4 jours** : délai supplémentaire nécessaire pour l'envoi des résultats des tests dans les établissements extérieurs aux plateformes de génétique moléculaire



Dans les établissements ayant participé à l'enquête, on n'observe pas d'hétérogénéité des pratiques entre régions ou selon le type d'hôpital prescripteur



## LEXIQUE

<b>ACP</b>	Anatomocytopathologie
<b>AMM</b>	Autorisation de mise sur le marché
<b>AP-HP</b>	Assistance publique – Hôpitaux de Paris
<b>ARS</b>	Agence Régionale de Santé
<b>CH</b>	Centre hospitalier
<b>CHU</b>	Centre hospitalier universitaire
<b>CLCC</b>	Centre de lutte contre le cancer
<b>DCC</b>	Dossier communicant de cancérologie
<b>GIST</b>	Gastro-intestinal stromal tumor/tumeur stromale gastro-intestinale
<b>NGS</b>	Next generation sequencing / séquençage de nouvelle génération
<b>PMSI</b>	Programme médicalisé des systèmes d'information
<b>RCP</b>	Réunion de concertation pluridisciplinaire

# 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 en France. On compte 28 plateformes de génétique moléculaire des cancers réparties sur l'ensemble du territoire (Annexe 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 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 par une plateforme avec laquelle il existe des liens organisés.

En 2014, les plateformes de génétique moléculaires ont réalisé 117 000 tests déterminant l'accès à une thérapie ciblée pour 70 000 patients (Annexe 2). En particulier, plus de 20 000 patients avec un cancer du poumon ont bénéficié d'une recherche de mutation d'*EGFR*, 22 000 patients avec un cancer colorectal ont eu accès au test *RAS* et une recherche de mutation de *BRAF* a été effectuée pour 5 000 patients porteurs d'un mélanome. Ces tests conditionnent la prescription de thérapies ciblées et sont donc indispensables pour permettre aux patients un accès à ces innovations thérapeutiques. Le volume global de tests réalisé au niveau national est en adéquation avec les estimations du nombre de patients au stade métastatique, et donc susceptibles de recevoir une thérapie ciblée. Ainsi, les données d'activité suggèrent que l'organisation mise en place permet de répondre à ce besoin sanitaire, sans pouvoir toutefois évaluer de manière précise si tous les patients qui en ont besoin ont effectivement accès aux tests moléculaires.

Afin de répondre à cette question, l'INCa et 5 agences régionales de santé (ARS) partenaires (Aquitaine, Ile-de-France, Languedoc-Roussillon, PACA, Rhône-Alpes) ont réalisé en 2014 la première enquête prospective de terrain permettant de répondre plus particulièrement aux deux questions suivantes :

- **Accès aux tests moléculaires** : les tests moléculaires déterminant l'accès à une thérapie ciblée sont-ils effectués pour tous les patients en ayant besoin, indépendamment de l'établissement ou de la région où ils sont pris en charge ?
- **Délai de retour des résultats** : les tests sont-ils réalisés dans un délai compatible avec la prise en charge thérapeutique des patients ?

En pratique, ce travail s'est décliné en deux enquêtes distinctes :

- **Enquête plateformes** : la première enquête a été réalisée au sein des plateformes de génétique moléculaire des 5 régions participantes entre juin et juillet 2014. L'objectif principal de cette enquête était de mesurer précisément le délai de réalisation des examens moléculaires au sein de chaque plateforme. Elle a également permis de mieux caractériser les circuits des prescriptions et de cartographier le territoire couvert par chaque plateforme.
- **Enquête établissement** : la seconde enquête a été réalisée entre septembre et décembre 2014 dans l'ensemble des établissements autorisés à l'activité de chimiothérapie des 5 régions participantes. Elle avait pour objectif principal d'évaluer si les tests moléculaires étaient prescrits à tous les patients en ayant besoin. Elle a aussi permis de mieux préciser les pratiques des cliniciens pour la prescription des tests en fonction du profil des patients et de compléter les mesures de délais effectuées dans la première enquête en évaluant l'ensemble du processus, de la prescription jusqu'au retour du résultat au clinicien.

Les enquêtes ont été réalisées pour trois tests guidant l'accès à une thérapie ciblée :

- Test EGFR dans le cancer du poumon (recherche d'une mutation activatrice de l'EGFR) ;
- Test RAS dans le cancer colorectal (recherche d'une mutation de KRAS et de NRAS) ;
- Test BRAF dans le mélanome (recherche d'une mutation BRAFV600).

Le choix s'est porté sur ces trois tests car ils concernent un nombre élevé de patients. Par ailleurs, la prise en charge des patients atteints de ces pathologies est répartie entre les différents types d'établissements traitant le cancer (CHU, CLCC, CH, établissements privés), ce qui a permis de couvrir l'ensemble des établissements concernés (Annexe 3).

Cette enquête s'inscrit dans le cadre de l'action 6.2 du Plan cancer 2014-2019 « conforter l'accès aux tests moléculaires » qui stipule en particulier de s'assurer « avec l'aide des ARS que l'ensemble des patients sur le territoire national ont effectivement accès aux tests moléculaires de génétique constitutionnelle et de génétique tumorale, quels que soient les praticiens et les établissements ».

# MÉTHODE

Les deux enquêtes ont été élaborées et pilotées par un groupe de travail réunissant les 5 ARS et l'INCa. La gestion technique des enquêtes et l'extraction des données ont été mises en œuvre par l'ARS Ile-de-France. L'analyse des résultats s'est faite en collaboration avec l'INCa.

## 1. ENQUÊTE PLATEFORMES

La première enquête a été réalisée dans les plateformes des 5 régions participantes : AP-HP, Bordeaux, Grenoble, Gustave Roussy, Institut Curie, Lyon, Marseille, Montpellier, Nice et Saint-Étienne (Tableau 1). L'enquête a été réalisée de façon prospective, sur une période de 4 semaines à compter du 16/06/2014. Le recueil des données a concerné l'ensemble des patients pour lesquels a été réalisé un test *EGFR* dans le cancer du poumon, un test RAS dans le cancer colorectal, ou un test BRAF dans le mélanome.

Les réponses ont été complétées sur un formulaire en ligne (Annexe 1) portant sur :

- l'origine géographique des patients ayant bénéficié d'un test moléculaire, les cabinets d'anatomopathologie et les établissements prescripteurs ;
- les délais entre la prescription du test, la réception du prélèvement et l'envoi du compte rendu. Concernant le test RAS, la recherche de mutations pouvant être effectuée en deux temps, les dates de rendu de résultat pouvaient être renseignées pour la recherche de mutations fréquentes, puis, éventuellement pour la recherche de mutations complémentaires (mutations rares de *KRAS* et *NRAS*).

Tableau 1. Liste des plateformes ayant participé à l'enquête		
Région	Plateforme	Établissements auxquels sont rattachés les sites de la plateforme
<b>Aquitaine</b>	Bordeaux	CHU de Bordeaux Institut Bergonié
<b>Ile-de-France</b>	AP-HP	Avicenne Bichat-Beaujon Cochin HEGP Ambroise Paré Mondor Paul Brousse – Bicêtre Pitié-Salpêtrière Saint-Antoine Saint-Louis Tenon Saint-Louis
	Institut Curie	Institut Curie
	Gustave Roussy	Gustave Roussy
<b>Languedoc-Roussillon</b>	Montpellier-Nîmes	CHU de Montpellier Institut de cancérologie de Montpellier CHU de Nîmes
<b>PACA</b>	Marseille	AP-HM Institut Paoli Calmettes (IPC)
	Nice	CHU de Nice Centre Antoine Lacassagne
<b>Rhône-Alpes</b>	Grenoble	CHU de Grenoble
	Lyon	Hospices civils de Lyon (HCL) Centre Léon Bérard
	Saint-Étienne	CHU de Saint-Étienne

## 2. ENQUÊTE ÉTABLISSEMENTS

La seconde enquête a été réalisée de façon prospective dans tous les établissements autorisés pour la chimiothérapie dans les 5 régions concernées et pour les 3 pathologies ciblées, soit 213 établissements en tout. Le recueil des données a débuté le 08/09/2014 sur une période d'un mois pour chaque patient vu en consultation :

- Au stade métastatique, pour lequel un traitement par chimiothérapie ou une thérapie ciblée était en cours ou a été initié pendant la période de recueil. Ces patients sont ceux pour lesquels la prescription d'un test moléculaire est recommandée. Il s'agit ainsi d'approcher la question de l'égalité d'accès aux tests moléculaires innovants.

ET/OU

- Pour lequel un test moléculaire a été prescrit pendant la période de recueil. Pour ces patients, le recours aux examens moléculaires n'est pas déterminant car les thérapies ciblées disponibles s'adressent uniquement aux patients au stade métastatique. Le recueil d'information pour les patients ayant bénéficié d'un test moléculaire doit toutefois permettre de mieux caractériser les pratiques des professionnels vis-à-vis de ces tests et de mettre en évidence d'éventuelles sur-prescriptions.

Les réponses ont été complétées sur un formulaire en ligne (Annexe 2) portant notamment sur :

- Le profil du patient : type de cancer, avancement de la maladie...
- L'utilisation des résultats des tests pour le choix de la ligne de traitement en cours ;
- Le délai de réalisation des analyses lorsqu'un test a été effectué pendant la période de recueil. Cet indicateur avait pour objectif de compléter les données recueillies dans l'enquête « plateformes » afin d'évaluer le délai de retour des résultats au clinicien, non mesurable dans les plateformes.

Dans les établissements ayant une faible activité, la période de recueil des données a été prolongée pendant 3 mois maximum, ou jusqu'à obtenir un minimum de 30 patients. Les réponses ont été saisies sur un formulaire en ligne (Annexe 2).

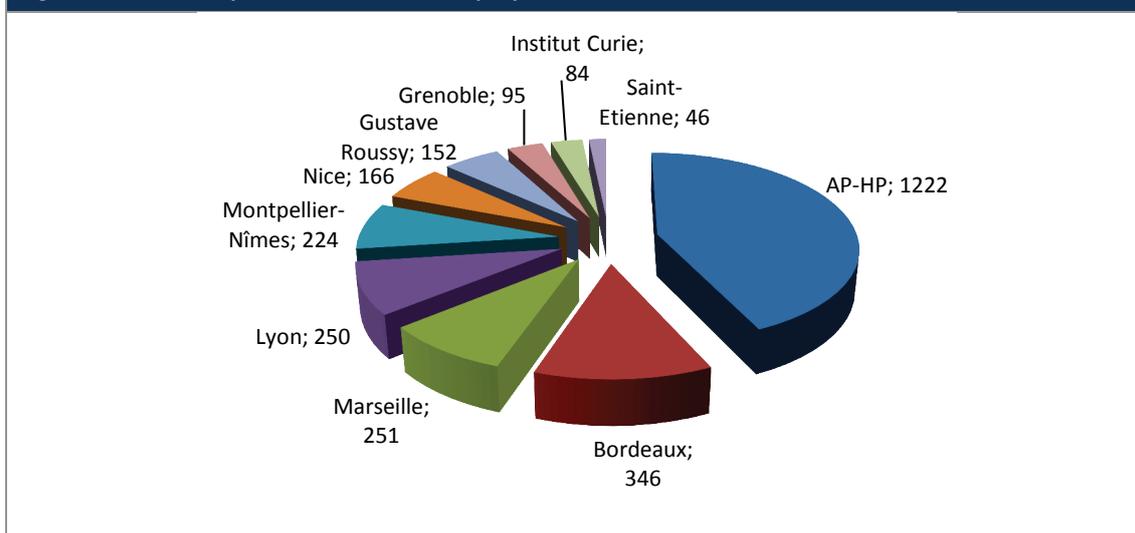
En vue d'obtenir la meilleure participation possible à l'enquête, les directeurs des établissements concernés ont été sollicités par chaque ARS. Par ailleurs, il appartenait aux ARS et aux établissements de diffuser l'information par la méthode la plus adaptée en fonction des organisations locales (médecins prescripteurs, coordonnateurs de RCP, comités de coordination de cancérologie (3C), réseaux régionaux de cancérologie).

# RÉSULTATS

## 1. PARTICIPATION AUX ENQUÊTES

L'enquête réalisée au sein des plateformes de génétique moléculaire a permis d'obtenir les données concernant 2 802 patients. L'enquête réalisée dans les établissements a permis d'inclure les données concernant 5 217 patients, dont 710 ont bénéficié d'un test moléculaire pendant la période de recueil. L'ensemble des 10 plateformes de génétique moléculaire concernées ont répondu à l'enquête, avec un nombre de patients inclus compris entre 46 et 1 222 (Figure 1). Cela représente 11 % de l'activité annuelle de ces plateformes dans les trois localisations tumorales concernées et les écarts de participation sont principalement le reflet de la taille respective de chaque plateforme. Ces 10 plateformes représentent la moitié de l'activité réalisée en France pour ces 3 tests.

Figure 1. Nombre de patients inclus dans chaque plateforme



Concernant l'enquête réalisée dans les établissements autorisés à la chimiothérapie, 213 établissements ont été sollicités et des réponses ont été obtenues de 124 d'entre eux, soit un taux de réponse global de 58 %. On note une forte disparité du taux de participation selon les régions concernées : de 25 % en Aquitaine à 85 % en région PACA (Figure 2). La participation la plus élevée a été observée dans les établissements dont dépendent les plateformes de génétique moléculaire des cancers (CHU/CLCC) avec 74 % d'établissements répondeurs, contre 60 % dans les centres hospitaliers (CH) et 53 % dans les établissements privés (Figure 2). Ainsi, malgré un taux de participation aux enquêtes relativement important, les réponses ne couvrent pas de façon exhaustive l'ensemble du territoire. Ceci soulève la question de la représentativité des réponses observées et de la situation dans les établissements non répondeurs.

Les CHU/CLCC ne représentaient que 17 % des établissements sollicités pour l'enquête (Figure 3). Le taux de participation étant plus élevé pour ce type d'établissements, ils ne représentent que 10 % des hôpitaux n'ayant pas participé à l'enquête. À l'inverse, on observe une proportion plus forte d'établissements privés parmi les non-répondeurs à l'enquête. La surreprésentation des établissements privés est toutefois très limitée puisque ceux-ci représentent 52 % des établissements n'ayant pas répondu, contre 45 % de l'ensemble des établissements sollicités. Il est à noter également que pour l'enquête, tous les établissements autorisés à la chimiothérapie ont été sollicités, sans prise en compte de leur spécialisation. Ainsi, il y a parmi les non-répondeurs quelques établissements qui ne prennent pas en charge de patients pour les 3 types de cancers concernés par cette enquête.

Figure 2. Participation des établissements à l'enquête

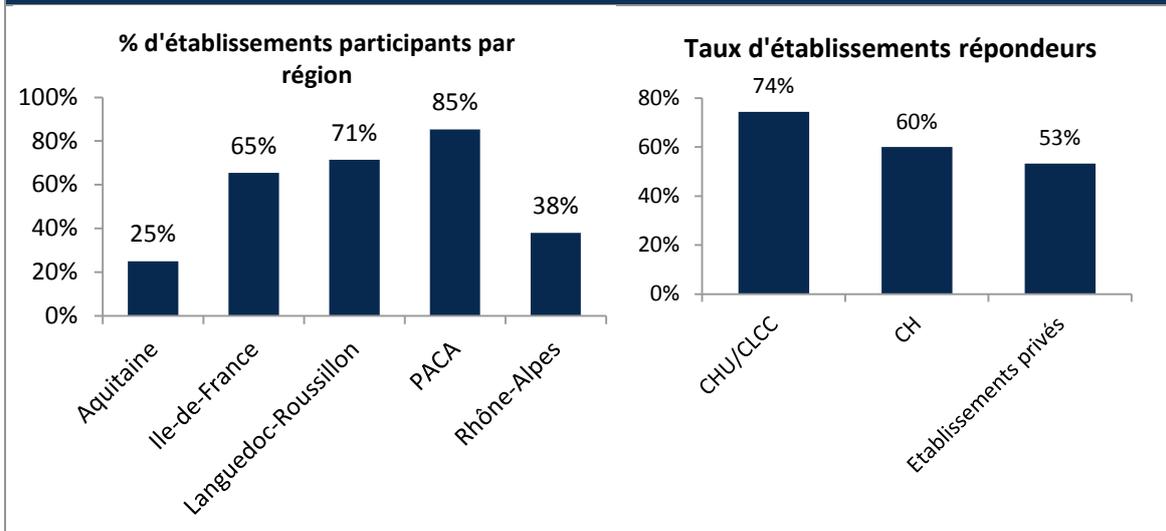
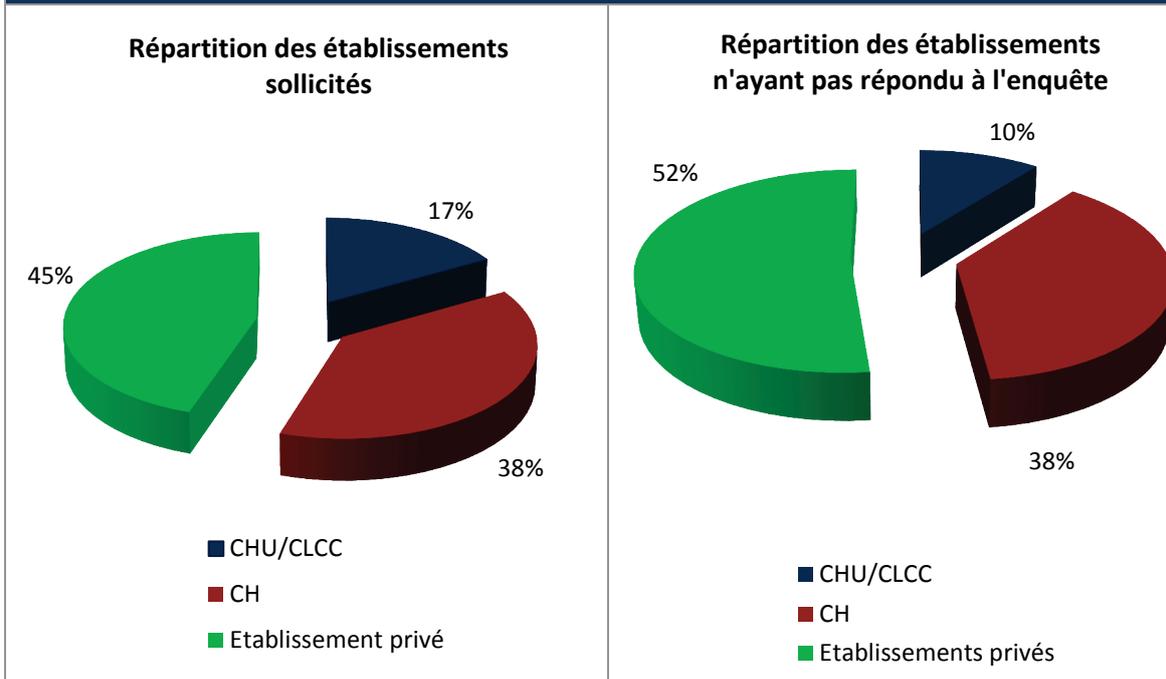


Figure 3. Répartition des établissements sollicités et des établissements non répondeurs

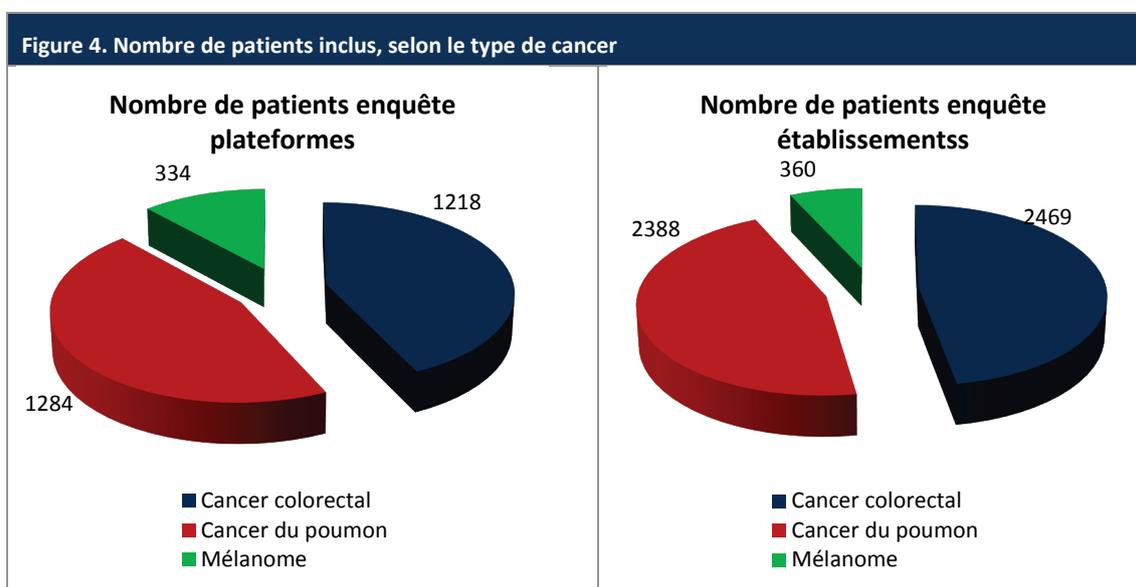


Le nombre moyen de patients inclus par établissement est logiquement plus élevé dans les CHU/CLCC (70 patients par établissement en moyenne) que dans les CH (27 patients) et les établissements privés (42 patients), généralement de plus petite capacité.

D'une manière générale, la majorité des patients inclus dans ces deux enquêtes étaient pris en charge dans des établissements hors plateformes (CH et établissements privés), conformément à la prise en charge de ces 3 types de cancers rapportée dans le PMSI (Annexe 3).

## 2. ACCÈS AUX TESTS MOLÉCULAIRES

Dans les deux enquêtes, la répartition des réponses par pathologie correspond à ce qui était attendu : environ 45 % des patients inclus étaient atteints d'un cancer du poumon ou d'un cancer colorectal tandis qu'environ 10 % des patients avaient un mélanome (Figure 4).



### 2.1. Cancer colorectal

Dans le cancer colorectal, 2 469 patients ont été inclus dans l'enquête. Sur ces 2 469 patients, 153 ne répondaient pas aux critères d'inclusion, car ils n'étaient pas au stade métastatique **et** aucun test moléculaire n'a été prescrit avant ou pendant l'enquête. Ils ont donc été retirés de cette analyse qui porte au final sur 2 316 patients :

- 1 235 patients (53 %) ont été inclus au moment du diagnostic et étaient au stade métastatique ;
- 695 patients (30 %) ont été inclus au moment d'une rechute, en vue d'une première ou d'une deuxième ligne de traitement ;
- 386 patients (17 %) ont été inclus au diagnostic initial et n'étaient pas au stade métastatique ; 72 % d'entre eux étaient au stade III.

Parmi ces patients, une recherche de mutations de *RAS* a été prescrite pendant la période de recueil pour 12 % des patients inclus dans l'enquête et un test avait déjà été prescrit pour 83 % d'entre eux (Figure 5).

386 de ces patients n'étaient pas au stade métastatique, ce qui n'est pas conforme aux recommandations de l'INCa. Cela représente 17,5 % des patients à qui on a prescrit un test dont :

- 78 % sont au stade III de la maladie ;
- 22 % sont encore à un stade plus précoce.

Figure 5. Recours aux tests moléculaires pour les patients atteints d'un cancer colorectal

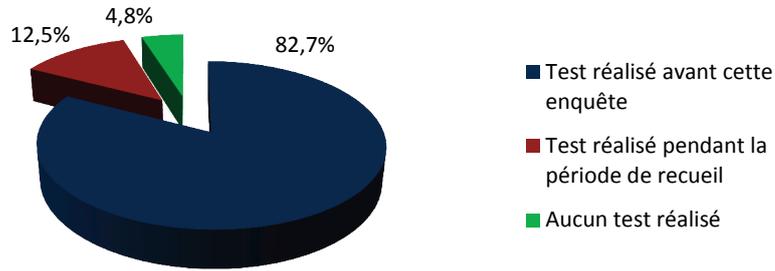
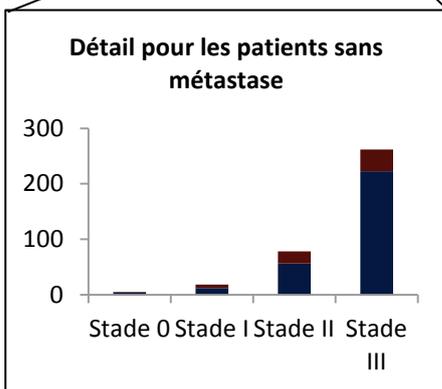
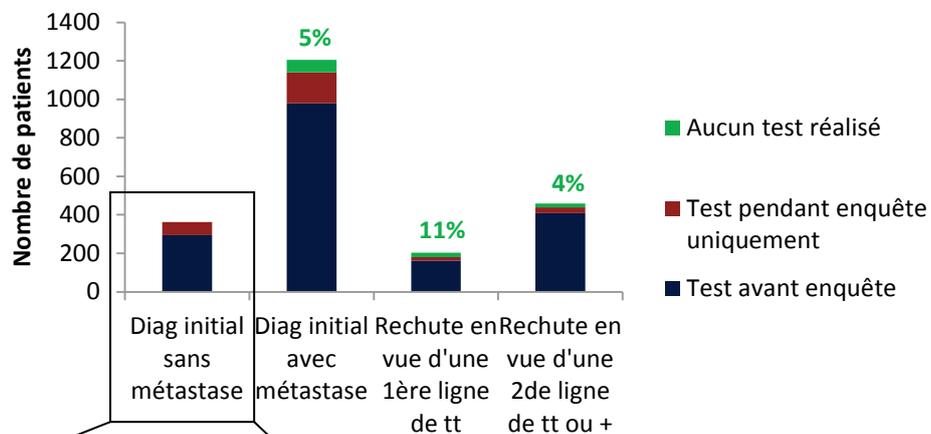


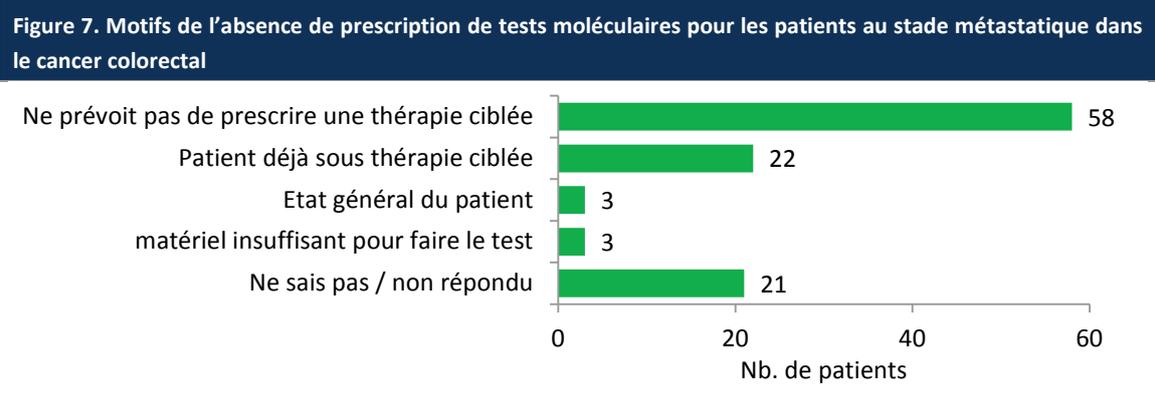
Figure 6. Recours aux tests moléculaires – détails en fonction de l'avancement du cancer



À l'inverse, aucun test moléculaire n'a été prescrit, avant ou pendant la période de recueil, pour 4,8 % des patients alors qu'ils étaient au stade métastatique (Figure 5).

L'absence de tests pour certains de ces patients, bien que minoritaire, pose la question de l'équité d'accès aux thérapies ciblées. On n'a pas observé de corrélation entre la non-prescription d'un test et le type d'établissements : les 107 patients concernés sont répartis dans 32 établissements de tous types (CHU, CLCC, CH, privé) et dans toutes les régions. L'absence de prescription de tests pour ces patients est parfois justifiée par un manque de matériel tumoral ou par l'état général du patient qui ne permet pas d'envisager une thérapie ciblée (Figure 7). Cependant, une proportion importante des réponses au questionnaire a rapporté que le patient avait déjà été traité avec une thérapie ciblée (22 patients sur

102) ou qu'il n'était pas prévu de lui prescrire de thérapie ciblée (58/102).



## 2.2. Cancer du poumon

Dans le cancer du poumon, 2 388 patients ont été inclus dans l'enquête. Sur ces 2 388 patients, 157 ne répondaient pas aux critères d'inclusion, car ils n'étaient pas au stade métastatique **et** aucun test moléculaire n'a été prescrit avant ou pendant l'enquête. Par ailleurs, 68 patients ont également été retirés car ils présentaient un cancer non concerné par les tests EGFR (cancer épidermoïde, cancer à petites cellules, cancer neuroendocrine). Ainsi, cette analyse porte sur 2 163 patients :

- 1 458 patients (67 %) ont été inclus au moment du diagnostic et étaient au stade métastatique ;
- 561 patients (26 %) ont été inclus au moment d'une rechute, en vue d'une première ou d'une deuxième ligne de traitement ;
- 144 patients (7 %) ont été inclus au diagnostic initial et n'étaient pas au stade métastatique ; 54 % d'entre eux étaient au stade III.

Pour ces patients, une recherche de mutation d'*EGFR* a été prescrite pendant la période de recueil pour 17 % des patients inclus dans l'enquête et un test avait déjà été prescrit pour 68 % d'entre eux (Figure 8).

210 de ces patients n'étaient pas au stade métastatique, ce qui n'est pas conforme aux recommandations de l'INCa. Cela représente 12 % des patients à qui on a prescrit un test dont :

- 55 % étaient au stade III de la maladie ;
- 45 % étaient encore à un stade plus précoce.

Figure 8. Recours aux tests moléculaires pour les patients atteints d'un cancer du poumon

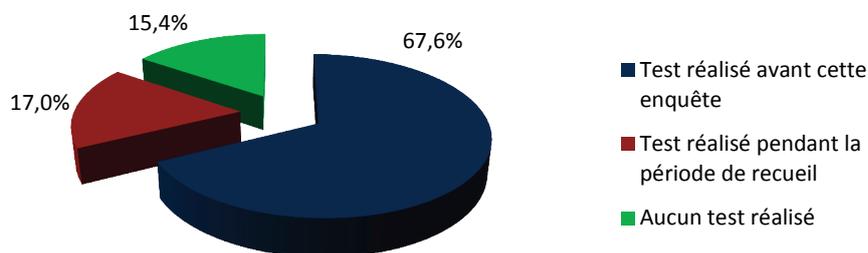
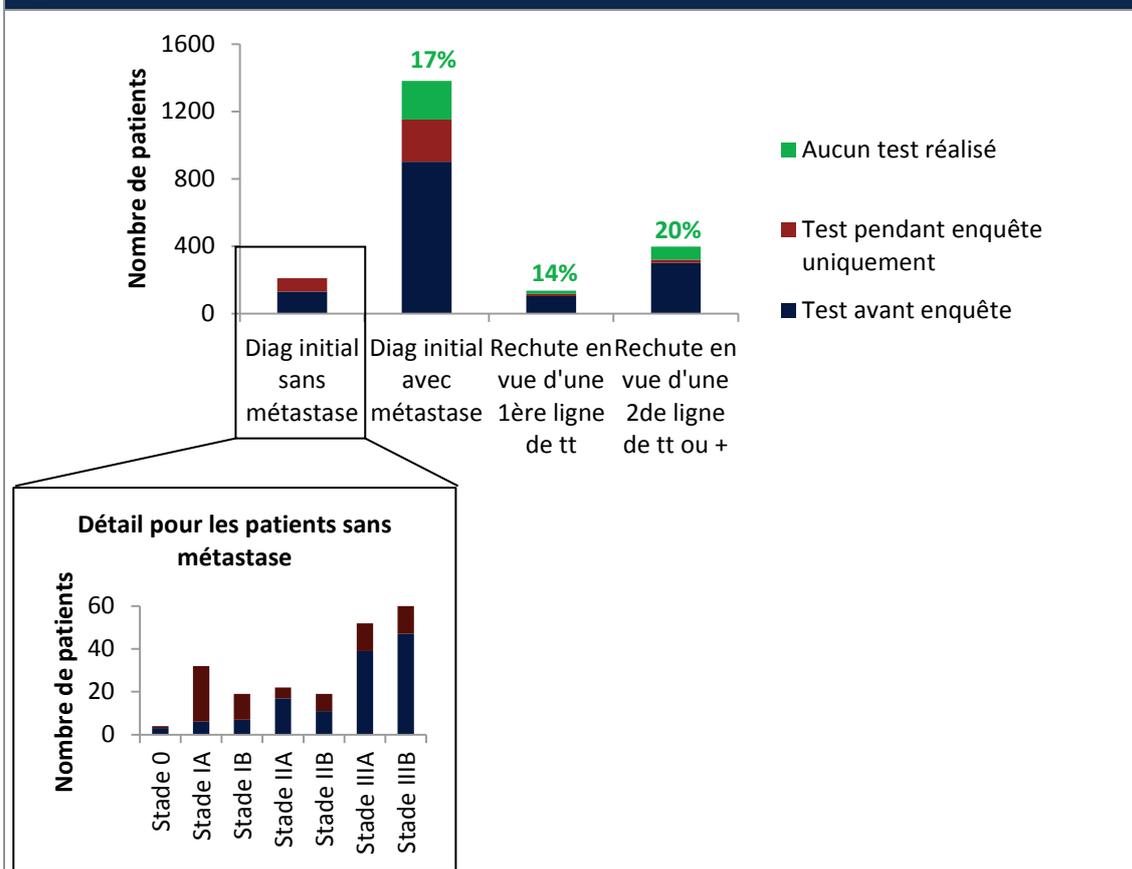
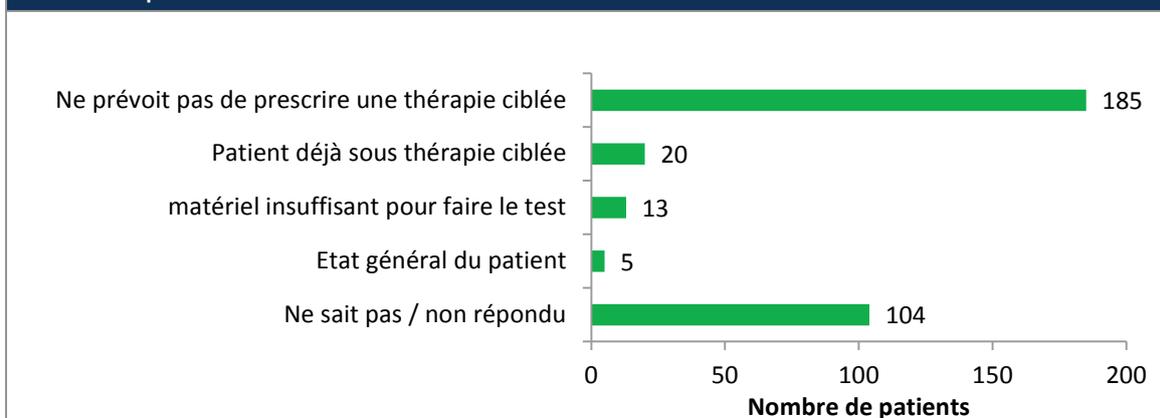


Figure 9. Recours aux tests moléculaires – détails en fonction de l'avancement du cancer



À l'inverse, aucun test moléculaire n'a été prescrit pour 15,4% des patients au stade métastatique (Figure 9). Ainsi, la non-réalisation de tests EGFR pour ces patients interpelle. Comme pour le cancer colorectal, il n'a été observé de corrélation entre la non-prescription d'un test et le type d'établissements : les 395 patients concernés sont répartis dans 47 établissements de tous types (CHU, CLCC, CH, privé) et de toutes les régions. On note quelques cas justifiés par un manque de matériel tumoral (13) ou par l'état général du patient qui ne permet pas d'envisager une thérapie ciblée (5) (Figure 10). Cependant, dans la majorité des cas, les réponses au questionnaire ont indiqué qu'il n'était pas prévu de prescrire de thérapie ciblée (185/327). Il faut toutefois souligner que, contrairement au gefitinib, l'AMM de l'erlotinib en seconde ligne de traitement n'est pas restreinte aux patients dont la tumeur porte une mutation d'EGFR.

Figure 10. Motifs de l'absence de prescription de tests moléculaires pour les patients au stade métastatique dans le cancer du poumon



### 2.3. Mélanomes

Dans les mélanomes, 360 patients ont été inclus dans l'enquête. Sur ces 360 patients, 9 ne répondaient pas aux critères d'inclusion, car ils n'étaient pas au stade métastatique et aucun test moléculaire n'a été prescrit avant ou pendant l'enquête. Ils ont été retirés de cette analyse qui porte donc sur 351 patients :

- 88 patients (25 %) ont été inclus au moment du diagnostic et étaient au stade métastatique ;
- 190 patients (54 %) ont été inclus au moment d'une rechute, en vue d'une première ou d'une deuxième ligne de traitement ;
- 73 patients (21 %) ont été inclus au diagnostic initial et n'étaient pas au stade métastatique ; 31 % d'entre eux étaient au stade III.

Pour ces patients, un test BRAF a été prescrit pendant la période de recueil pour 21 % des patients inclus dans l'enquête et un test avait déjà été prescrit pour 77 % d'entre eux (Figure 11).

Un test moléculaire a été prescrit à de ces 72 patients alors qu'ils n'étaient pas au stade métastatique, ce qui n'est pas conforme aux recommandations de l'INCa. Cela représente 21 % des patients à qui on a prescrit un test dont :

- 29 % étaient au stade III de la maladie ;
- 71 % étaient encore à un stade plus précoce (Figure 12).

Figure 11. Recours aux tests moléculaires pour les patients atteints d'un mélanome

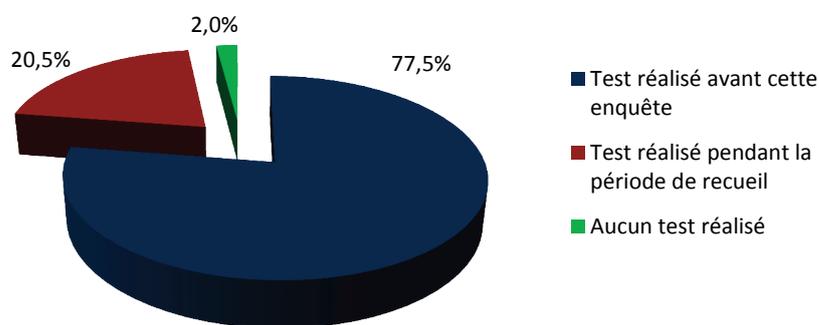
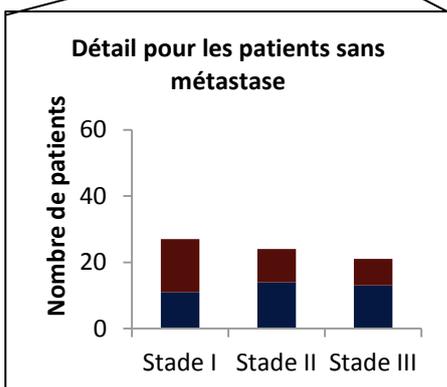
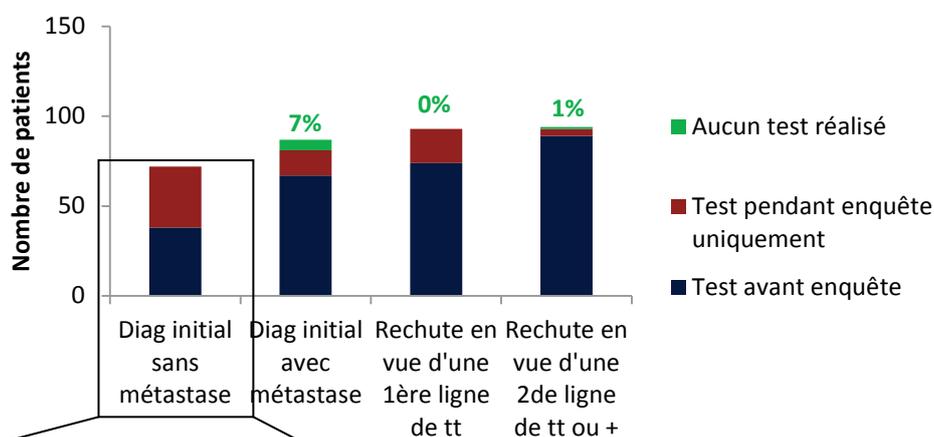


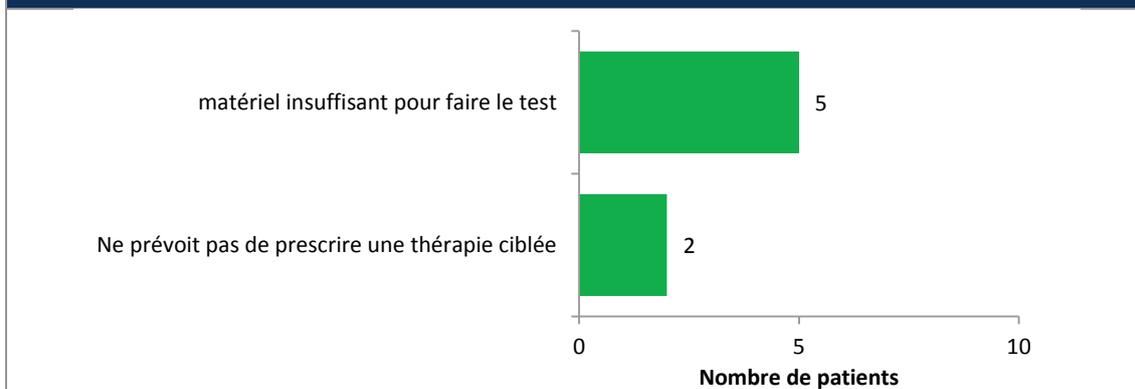
Figure 12. Recours aux tests moléculaires – détails en fonction de l'avancement du cancer



Dans cette enquête, seulement 2 % des patients (soit 7) au stade métastatique n'ont pas bénéficié d'un test moléculaire (Figure 11). Pour 5 d'entre eux, ceci est dû à un manque de matériel tumoral pour réaliser les tests et dans deux cas, le recours à une thérapie ciblée n'est pas envisagé (Figure 13). Il apparaît ainsi que le recours aux tests moléculaires est quasi systématique pour les patients atteints de mélanome. La forte proportion de tests réalisés pour des patients au stade non métastatique suggère également une tendance à prescrire largement ces tests de façon anticipée. Ceci est cohérent avec les données d'activité nationales rapportées par les plateformes : en 2013, un test *BRAF* a été effectué pour plus de 5 000 patients avec un mélanome alors que les estimations du nombre de tests à réaliser pour répondre au besoin sanitaire sont plutôt de l'ordre de 3 000 tests par an. Ces données mettent en

évidence une tendance à la sur-prescription dans cette pathologie pour des patients qui ne rechuteront pas et qui n'auront pas nécessairement besoin d'exams moléculaires.

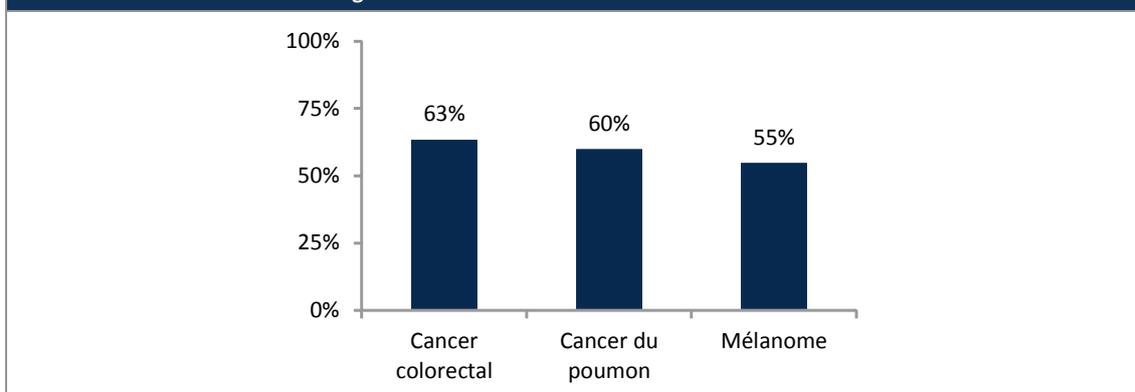
**Figure 13. Motifs de l'absence de prescription de tests moléculaires pour les patients au stade métastatique dans le mélanome**



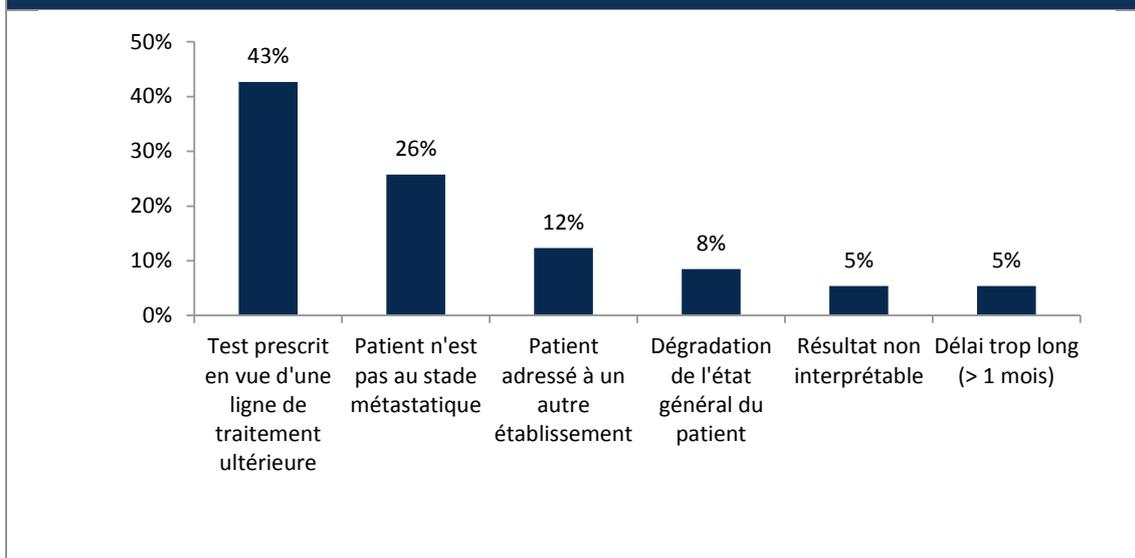
### 3. UTILISATION DES RÉSULTATS DES TESTS POUR LE CHOIX DE LA LIGNE DE TRAITEMENT EN COURS

Pour chaque patient ayant bénéficié d'un test pendant la période de recueil, il était demandé aux cliniciens d'indiquer si le résultat du test a été utilisé pour le choix de la ligne de traitement en cours. Les résultats à cette question montrent que le résultat du test a été utilisé en ce sens pour 63 % des patients avec un cancer colorectal, 60 % des patients avec un cancer du poumon et 55 % des patients avec un mélanome (Figure 14). La non-utilisation des résultats des tests pour le choix de la ligne de traitement en cours s'explique principalement par des tests réalisés par anticipation, soit en vue d'une ligne de traitement ultérieure (43 %), soit pour des patients qui ne sont pas au stade métastatique (23 %) (Figure 15). À l'inverse, dans 8 % des cas, l'état du patient s'est dégradé et n'a pas pu permettre la prescription de la thérapie ciblée envisagée.

**Figure 14. Part de patients ayant eu un test pendant la période de recueil pour lesquels celui-ci a été déterminant dans le choix de la ligne de traitement en cours**



**Figure 15. Motifs pour lesquels le résultat de l'examen moléculaire n'a pas été utilisé dans le choix de la ligne de traitement en cours**



#### 4. CIRCUITS DE PRESCRIPTION DES TESTS

Dans la majorité des cas (63 %), le test moléculaire a été prescrit par l'oncologue en charge du suivi du patient tandis que 11 % des prescriptions émanent d'un clinicien intervenu précédemment dans la prise en charge du patient (gastroentérologue, dermatologue, clinicien d'un autre établissement...) et regroupés dans la catégorie « clinicien antérieur » dans la figure suivante (Figure 16). Une part relativement importante des prescriptions a été réalisée par les pathologistes (23 %). On remarque également quelques cas, minoritaires, où les prescriptions ont été effectuées par le chirurgien (3 %) ou par un radiologue (0,4 %).

Lorsque le test a été prescrit par l'oncologue ayant répondu à l'enquête, le retour des résultats a été fait directement par la plateforme au prescripteur dans la majorité des cas (67 %), tandis que pour un tiers des patients c'est le pathologiste en charge du prélèvement qui a retourné le résultat au clinicien (Figure 17).

Ces données témoignent de la diversité des circuits existants et peuvent expliquer les difficultés à assurer une bonne traçabilité de l'information observées dans certains cas. Ces difficultés peuvent notamment se traduire par des retards dans la transmission des résultats des tests moléculaires.

Figure 16. Prescripteur des tests moléculaires

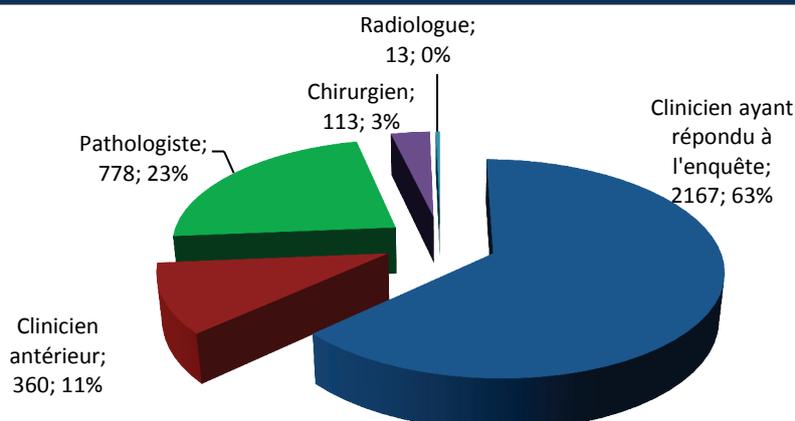
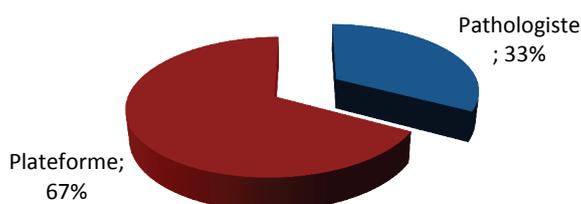


Figure 17. Qui a communiqué les résultats au clinicien



## 5. DÉLAI DE RÉALISATION DES TESTS MOLÉCULAIRES

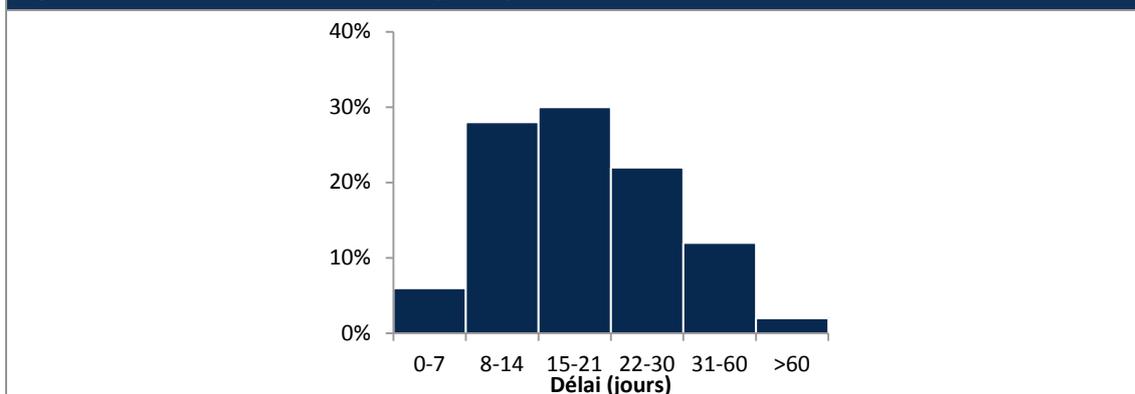
La mesure des délais de réalisation des tests moléculaires a été effectuée dans les deux enquêtes :

- l'enquête réalisée dans les plateformes de génétique moléculaire a permis de mesurer les délais de façon précise pour plus de 2 000 patients ;
- l'enquête réalisée dans les établissements autorisés à la chimiothérapie a permis de mesurer les délais pour environ 400 patients ayant bénéficié d'un test pendant la période de recueil. Cette enquête, bien que limitée par le nombre de patients inclus, a permis de compléter les données obtenues dans les plateformes de génétique moléculaires en apportant des informations sur le délai post-analytique.

Toutes étapes confondues, le délai médian de rendu des examens est de 18 jours (Figure 18). Ce délai inclut toutes les étapes entre la prescription du test et le retour des résultats au clinicien : le temps d'acheminement des prélèvements, le temps d'analyse et le temps de retour des résultats. Pour 86 % des patients, le délai de rendu des résultats est inférieur à 1 mois. Le délai est compris entre 1 et 2 mois pour 12 % des patients et est supérieur à 2 mois pour 2 % d'entre eux. Le délai de réalisation des tests répond globalement aux recommandations de l'INCa qui sont de rendre un résultat au prescripteur dans un délai de 2 à 3 semaines à compter de la date de la prescription<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Bonnes pratiques pour la recherche à visée théranostique de mutations somatiques dans les tumeurs solides. INCa, Boulogne-Billancourt, août 2010.

**Figure 18. Distribution des délais entre la prescription du test et le retour des résultats au clinicien**



### 5.1. Délai de réception des prélèvements

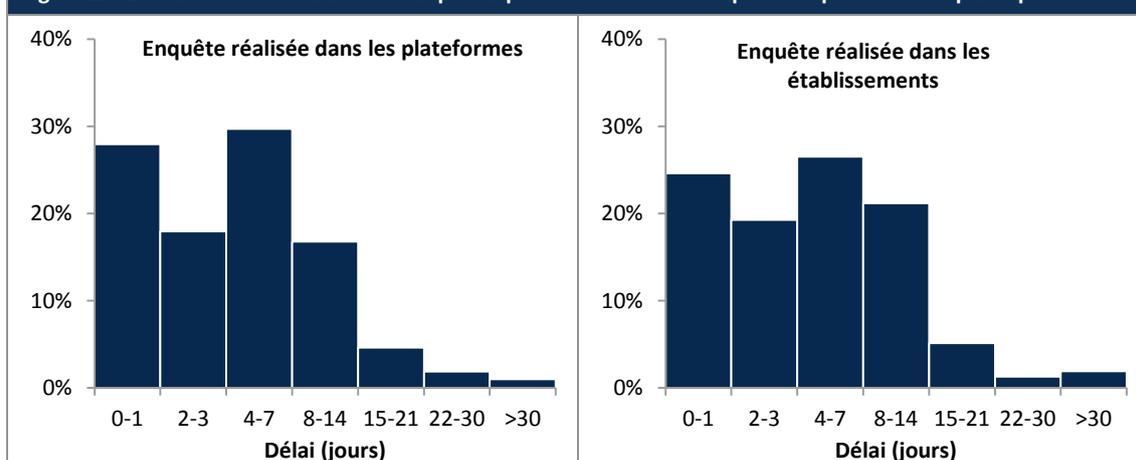
Le délai de réception des prélèvements correspond au temps écoulé entre la date de prescription des examens moléculaires et la date de réception des prélèvements par la plateforme de génétique moléculaire. Il inclut le désarchivage des blocs par le laboratoire d'anatomocytopathologie et le délai d'expédition.

On observe une bonne concordance des données entre les deux enquêtes, avec un délai médian de réception des prélèvements de 4 jours (Tableau 2). Le délai global observé est conforme à ce que l'on pouvait attendre compte tenu des délais d'expédition, mais on note toutefois une proportion relativement élevée de patients pour lesquels le délai de réception des prélèvements par la plateforme est supérieur à 7 jours (24 % et 30 %). Par ailleurs, dans quelques cas, on note un délai excessivement long, supérieur à 1 mois (Figure 19).

**Tableau 2. Délai de réception des échantillons**

Enquête	Médiane	Nb. > 7 jours	Nb. de dossiers pour lesquels la donnée est complétée
Enquête réalisée dans les plateformes	4j	526 (24 %)	2 166
Enquête réalisée dans les établissements	4j	140 (30 %)	469

**Figure 19. Distribution des délais entre la prescription du test et la réception du prélèvement par la plateforme**



Le délai de réception des prélèvements est plus élevé pour les patients pris en charge dans des CH (5j) et dans des établissements privés (6j) que dans les CHU/CLCC dont dépendent les plateformes (3j) (Tableau 3). Pour les établissements extérieurs, les blocs sont désarchivés par un cabinet ou un laboratoire d'anatomocytopathologie avant d'être envoyés à la plateforme de génétique moléculaire. À l'inverse les circuits sont un peu plus courts pour les patients pris en charge dans les CHU/CLCC, expliquant la différence de délai observée.

**Tableau 3. Délai de réception des prélèvements en fonction du type d'établissement prescripteur**

Type d'établissement	Médiane	Nb. > 7jours	Nb. supérieurs 14j	Nb. > 1 mois	Nb. de dossiers pour lesquels la donnée est complétée
CHU/CLCC	3j	50 (25 %)	16 (8 %)	6 (3 %)	200
CH	5j	38 (36 %)	14 (11 %)	6 (5 %)	124
Établissements privés	6j	52 (33 %)	11 (8 %)	5 (3 %)	145

La plateforme de Bordeaux a la particularité de centraliser une grande partie des tests réalisés pour les DOM-TOM. Parmi les tests recensés lors de l'enquête, on dénombre 46 patients issus de la Guadeloupe, de l'île de La Réunion et de Nouvelle Calédonie. Pour ces patients, le délai d'acheminement des prélèvements est rallongé, et le délai médian observé est de 10 jours. De même, pour les 5 patients habitant en Corse inclus dans cette étude, le délai médian de réception des prélèvements par la plateforme est d'une dizaine de jours. Les examens moléculaires sont réalisés dans les plateformes de Nice ou Marseille pour ces patients.

## 5.2. Délai de réalisation des tests

Le délai de réalisation des examens moléculaires correspond au délai entre la date de réception des prélèvements par la plateforme de génétique moléculaire et la date de signature du compte rendu d'examen moléculaire. On observe une bonne concordance des délais mesurés dans les deux enquêtes, avec une médiane de 10 et 9 jours (Tableau 4 ; Figure 20). Ces données sont également conformes aux déclarations des plateformes qui sont remontées dans le rapport d'activité annuel<sup>2</sup>. La majorité des tests sont réalisés en moins de deux semaines mais on note que le délai analytique est supérieur à trois semaines pour 5 % des patients et supérieur à un mois pour 1 à 2 % d'entre eux (Tableau 4 ; Figure 20). Ces délais plus importants peuvent notamment s'expliquer par des difficultés à réaliser les analyses sur certains prélèvements (prélèvement pauvre en cellules tumorales ou de mauvaise qualité, par exemple) qui peuvent nécessiter de faire une seconde analyse. On n'observe pas de disparités dans le délai de retour des résultats lié au type de cancer (Tableau 5).

**Tableau 4. Délai de réalisation des tests par les plateformes**

Enquête	Médiane	Nb. > 1 mois	Nb. de dossiers pour lesquels la donnée est complétée
Enquête réalisée dans les plateformes	10j	45 (2 %)	2 817
Enquête réalisée dans les établissements	9j	5 (1 %)	473

<sup>2</sup> Plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers : faits marquants et synthèse d'activité 2013. Inca, Boulogne-Billancourt, novembre 2014.

Figure 20. Distribution des délais entre la prescription du test et la réception du prélèvement par la plateforme

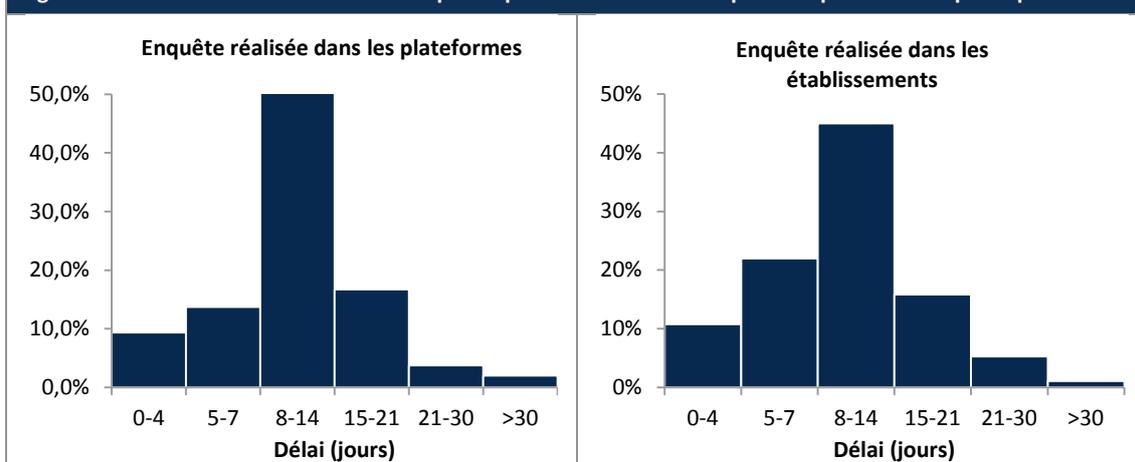


Tableau 5. Délai de réalisation des tests par type de cancer

Type de cancer	Médiane	Nb. de dossiers pour lesquels la donnée est complétée
Cancer colorectal	11j	1 206
Cancer du poumon	9j	1 281
mélanome	10j	332

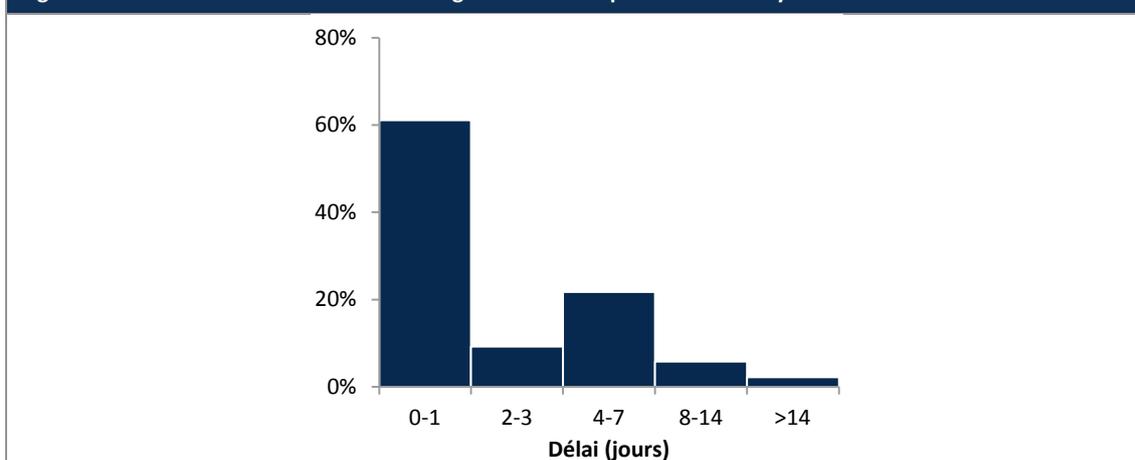
### 5.3. Délai de retour des résultats au clinicien

Le délai de retour des résultats correspond au temps entre la date de signature du compte rendu et la réception du compte rendu par l'établissement prescripteur. Au niveau national le délai médian égal à 0 témoigne d'un retour immédiat pour la majorité des patients mais il est supérieur à une semaine pour 8 % des patients et supérieur à deux semaines pour 2 % d'entre eux (Tableau 6 ; Figure 21).

Tableau 6. Délai de retour des résultats aux cliniciens

Médiane	Nb. supérieurs 7j	Nb. de dossiers pour lesquels la donnée est complétée
0j	33 (8 %)	414

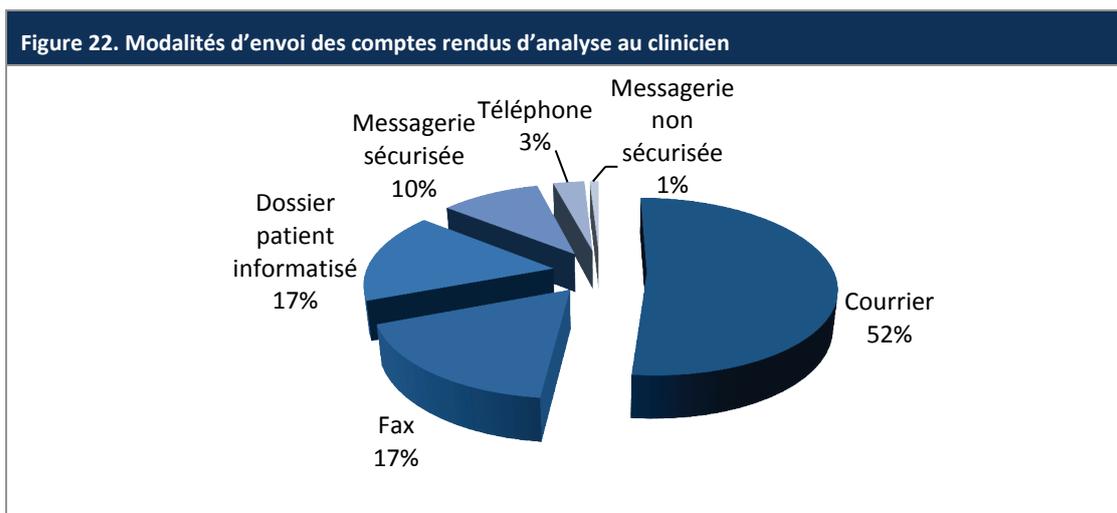
Figure 21. Distribution des délais entre la signature du compte rendu d'analyse et le retour au clinicien



Lorsque l'on détaille les délais en fonction du type d'établissement où sont pris en charge les patients, on constate que la médiane nationale égale à 0 est due au délai de retour pour les patients pris en charge dans les établissements des plateformes (CHU/CLCC) (Tableau 7). En effet, pour ces patients, les résultats sont générés directement dans l'établissement prescripteur.

À l'inverse, pour les établissements extérieurs aux plateformes, le délai médian de retour des résultats est de 5 jours pour les CH et de 4 jours pour les établissements privés. Ces délais, relativement élevés, s'expliquent par le recours au courrier qui est encore prépondérant pour l'envoi des résultats des examens moléculaires (Figure 22). Le recours à la messagerie sécurisée, qui permet un retour instantané des résultats, est encore limité et ne représente que 10 % des comptes rendus (Figure 22).

Tableau 7. Délai de retour des résultats aux cliniciens par type d'établissement prescripteur				
Établissement prescripteur	Médiane	Nb. supérieurs 14j	Nb. supérieurs 21j	Nb. de dossiers pour lesquels la donnée est complétée
CHU/CLCC	0j	0	0	215
CH	5j	14 (24 %)	1 (2 %)	59
Établissements privés	4j	16 (13 %)	7 (6 %)	126



## CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Les enquêtes réalisées ont permis pour la première fois d'évaluer l'accès effectif des patients aux tests moléculaires déterminants pour la prescription des thérapies ciblées. Une forte mobilisation des plateformes de génétique moléculaire des cancers sollicitées a été constatée. À l'inverse, la participation des établissements de prise en charge des patients est plus inégale, avec un taux global de réponse de 58 %.

Dans les trois pathologies évaluées, 91 % des patients pour lesquels un test moléculaire est recommandé en ont effectivement bénéficié. Il n'a pas été observé d'hétérogénéité de pratiques entre les 5 régions participantes, ni entre les différents types d'établissement de prise en charge des patients. Il est toutefois nécessaire de s'interroger sur la situation dans les établissements n'ayant pas répondu à l'enquête, notamment dans les CH et les établissements privés où le taux de participation à l'enquête est inférieur à 60 %. Ainsi, des actions de terrain plus ciblées devront être menées pour compléter les données obtenues.

Parmi les 9 % de patients au stade métastatique et n'ayant pas bénéficié d'un test, quelques cas sont justifiés par des problématiques techniques ou par l'état général du patient. De plus, il faut noter que, dans le cancer du poumon, l'AMM de l'erlotinib autorise la prescription de cette molécule en seconde ligne sans prise en compte du statut EGFR. Malgré tout, pour une proportion importante des patients, la raison de la non-prescription du test n'a pas été donnée dans les réponses au questionnaire. Un retour devrait être effectué auprès des établissements concernés, afin d'obtenir des éléments plus précis sur la non-prescription de ces tests.

À l'inverse, on observe également une tendance à prescrire les tests de façon précoce, avant que les patients ne soient au stade métastatique. Dans le cancer du poumon et le cancer colorectal, on constate toutefois que ces prescriptions anticipées concernent principalement des patients au stade III, ce qui est plutôt révélateur d'une anticipation de l'évolution de la maladie par les cliniciens. Dans le mélanome, on observe au contraire une tendance à prescrire les tests systématiquement, pour tous les patients, dès les stades précoces. Ceci met en évidence une tendance à la sur-prescription dans cette pathologie pour des patients qui ne rechuteront pas et qui n'auront pas nécessairement besoin des examens moléculaires. Cette hypothèse est confortée par les données d'activité des plateformes de génétique moléculaire qui ont effectué une recherche de mutation de *BRAF* dans le mélanome pour 5 400 patients en 2014<sup>3</sup> alors que le nombre de mélanomes métastatiques en France est estimé à environ 2 300 cas par an<sup>4</sup>.

Ces enquêtes ont permis pour la première fois de mesurer précisément, et pour chaque patient, le temps de réalisation des examens moléculaires. Toutes étapes confondues, le délai médian de rendu des examens est de 18 jours.

Au sein des plateformes, le délai médian de réalisation d'un test est de 10 jours, ce qui est conforme aux recommandations de l'INCa qui préconisent de réaliser les analyses en sept à dix jours ouvrables après réception du prélèvement par la plateforme<sup>5</sup>. On observe malgré tout une petite proportion de patients pour lesquels ce délai est très long, avec un délai supérieur à 1 mois pour 1 % des patients. Ceci peut s'expliquer par des difficultés techniques (manque de matériel tumoral, qualité des blocs insuffisante...) qui peuvent nécessiter de refaire des analyses complémentaires. Bien que les résultats obtenus soient globalement satisfaisants, le maintien de délais adaptés restera un enjeu pour les laboratoires dans les années à venir. En effet, la multiplication des marqueurs à analyser, ainsi que le transfert des analyses vers des technologies de type NGS (séquençage de nouvelle génération), plus complexes à mettre en œuvre, va augmenter les contraintes pesant sur les laboratoires.

Outre le délai de réalisation des analyses, le temps total entre la prescription et le retour des résultats au prescripteur dépend aussi des étapes de désarchivage et d'expédition des blocs, ainsi que du temps

---

<sup>3</sup> Source : INCa 2014

<sup>4</sup> HAS - Avis du 03 octobre 2012 de la commission de transparence du Zelboraf

<sup>5</sup> Bonnes pratiques pour la recherche à visée théranostique de mutations somatiques dans les tumeurs solides. INCa, Boulogne-Billancourt, août 2010.

d'expédition du compte rendu d'analyse. Le délai médian de 4 jours pour la réception du prélèvement est globalement adapté mais il est observé une proportion élevée de patients pour lesquels le délai est supérieur à une semaine. Concernant le retour des résultats au prescripteur, il existe une forte disparité entre établissements : dans les CHU/CLCC, dont dépendent les plateformes de génétique moléculaire, le retour des résultats est immédiat car les patients sont pris en charge sur site, tandis que dans les établissements extérieurs, le délai médian de retour des comptes rendus est de 3 jours. Ce délai est principalement lié au mode d'envoi des comptes rendus, encore majoritairement réalisé par courrier. Une évolution des modes de communication, via le déploiement des systèmes de messagerie sécurisée ou le DCC (dossier communicant de cancérologie), permettrait de supprimer ce délai tout en améliorant la traçabilité des informations.

La question portant sur l'utilisation des résultats du test par les cliniciens fait apparaître que celui-ci est déterminant dans le choix de la ligne thérapeutique en cours dans 63 % des cas seulement. Ces réponses pourraient laisser penser que les tests sont souvent réalisés inutilement mais, en réalité, elles témoignent surtout du fait que les tests sont souvent prescrits par anticipation, dès que les patients sont au stade métastatique. Ainsi, pour de nombreux patients les résultats du test seront utiles pour le choix des lignes de traitement ultérieures.

Un travail spécifique devra être mené auprès des établissements par les cinq ARS pour approfondir certains résultats. Cette enquête a été menée dans cinq régions représentant 44 % de la population française et dans lesquelles les plateformes effectuent 50 % de l'activité nationale. Elle pourrait être élargie dans d'autres régions pour affiner les résultats.

# ANNEXE 1 : ACTIVITÉ POUR LA RECHERCHE DE MARQUEURS PRÉDICTIONNELS DE LA RÉPONSE À UNE THÉRAPIE CIBLÉE

**Tableau 8. Nombre de recherches de marqueurs prédictifs de la réponse à une thérapie ciblée en 2014**  
(Source : INCa)

Pathologie	Biomarqueur	Nombre de patients	Thérapies ciblées associées
<b>Cancer du sein</b>	Amplification d' <i>HER2</i>	8 866	Trastuzumab Pertuzumab Lapatinib
<b>Cancer de l'estomac</b>	Amplification d' <i>HER2</i>	814	Trastuzumab
<b>Cancer colorectal</b>	Mutations de <i>KRAS</i>	22 011	Panitumumab Cetuximab
	Mutations de <i>NRAS</i>	18 085	
<b>GIST</b>	Mutations de <i>KIT</i>	1 189	Imatinib
	Mutations de <i>PDGFRA</i>	1 004	
<b>Cancer du poumon</b>	Mutations d' <i>EGFR</i>	24 558	Gefitinib Erlotinib Afatinib
	Translocation d' <i>ALK</i>	21 183	Crizotinib
	Translocation de <i>ROS1</i>	5 414	
<b>Mélanome</b>	Mutation de <i>BRAF V600</i>	5 534	Vemurafenib Dabrafenib
<b>Leucémies</b>	Détection de <i>BCR-ABL</i>	7 453	Imatinib Dasatinib Nilotinib
	Mutations d' <i>ABL</i>	785	Bosutinib Ponatinib

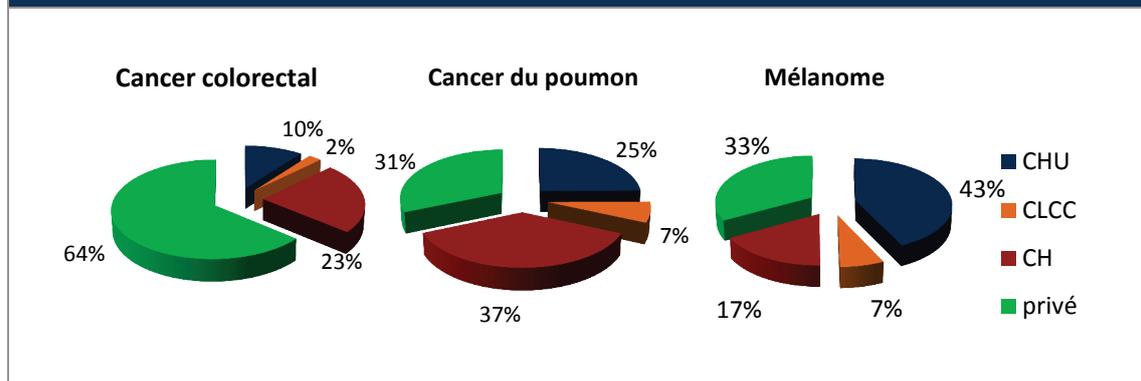
## ANNEXE 2 : RÉPARTITION DES 28 PLATEFORMES DE GÉNÉTIQUE MOLÉCULAIRES

Figure 23. Les 28 plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers  
(en bleu, régions ayant participé aux enquêtes)



## ANNEXE 3 : RÉPARTITION DES PATIENTS SELON LE TYPE D'ÉTABLISSEMENT

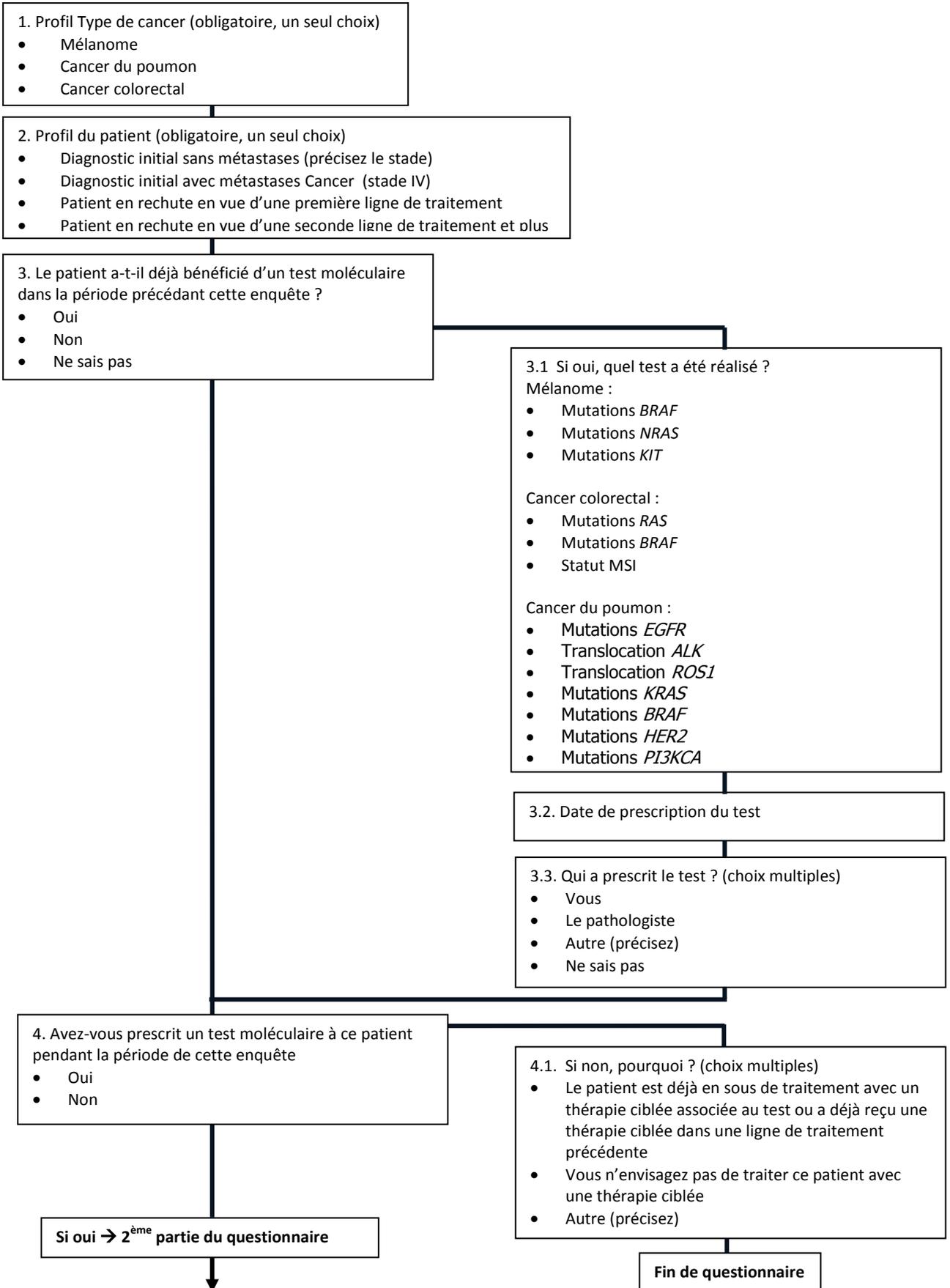
Figure 24. Hospitalisations par type d'établissement selon la pathologie cancéreuse  
(source : PMSI 2013)



## ANNEXE 4 : QUESTIONNAIRE PLATEFORMES

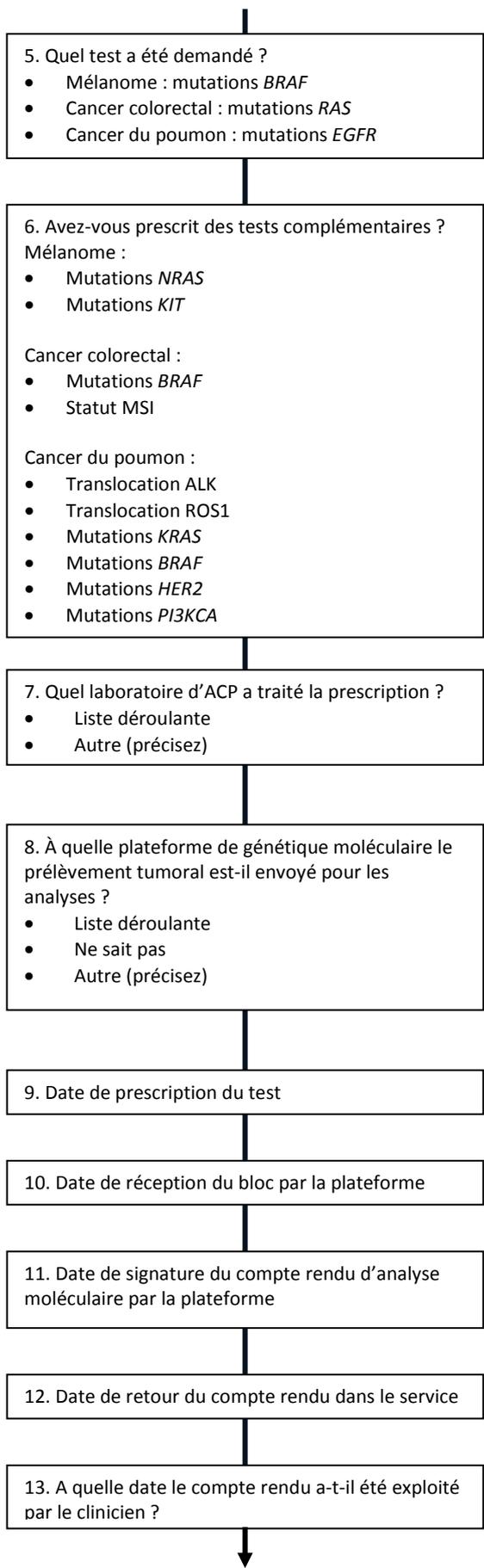
1. Type de cancer <ul style="list-style-type: none"><li>• Mélanome</li><li>• Cancer colorectal</li><li>• Cancer du poumon</li></ul>
2. Quel test a été prescrit <ul style="list-style-type: none"><li>• Mutations <i>BRAF</i></li><li>• Mutations <i>RAS</i></li><li>• Mutations <i>EGFR</i></li><li>• Translocation <i>ALK</i></li></ul>
3. Quel cabinet d'anatomopathologie vous a envoyé le bloc ? <ul style="list-style-type: none"><li>• Liste déroulante</li></ul>
4. Qui a prescrit le test moléculaire ? <ul style="list-style-type: none"><li>• Le pathologiste</li><li>• Le préleveur</li><li>• Le clinicien</li></ul>
5. Dans quel établissement est pris en charge le patient ? <ul style="list-style-type: none"><li>• Menu déroulant</li></ul>
6. Code postal de résidence du patient
7. Date de prescription du test
8. À quelle date avez-vous réceptionné le bloc dans la plateforme ?
9. À quelle date a été renvoyé le compte-rendu ?

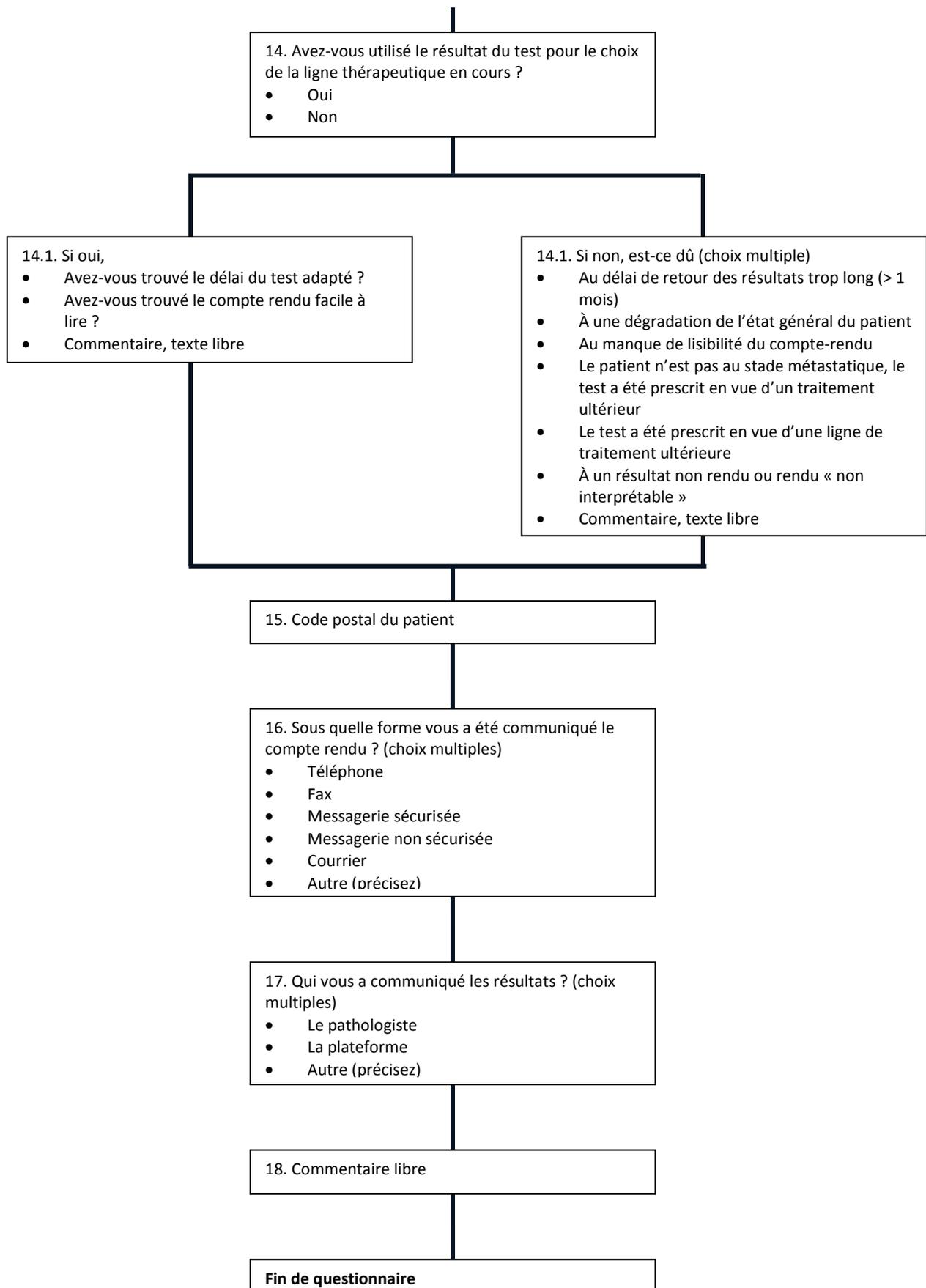
# ANNEXE 5 : QUESTIONNAIRE ÉTABLISSEMENTS



ACCÈS AUX TESTS MOLÉCULAIRES EGFR, RAS ET BRAF

/Résultats d'une enquête dans 5 régions françaises





---

**ACCÈS AUX TESTS MOLÉCULAIRES EGFR, RAS ET BRAF  
/RÉSULTATS D'UNE ENQUÊTE DANS 5 RÉGIONS FRANÇAISES**



52, avenue André Morizet  
92100 Boulogne-Billancourt  
France

Tel. +33 (1) 41 10 50 00  
diffusion@institutcancer.fr

Édité par l'institut National du Cancer  
Tous droits réservés - Siren 185 512 777

Conception : INCa  
ISSN 2104-953X

ISBN : 978-2-37219-180-7  
ISBN net : 978-2-37219-181-4

DEPÔT LÉGAL JANVIER 2016

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

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

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

