

AVRIL 2023

ÉTAT DES LIEUX ET DES CONNAISSANCES

# ACTIVITÉ DES PLATEFORMES DE GÉNÉTIQUE MOLÉCULAIRE DES CANCERS EN 2019-2020

## SYNTHÈSE

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.

**Auteurs**

**Aurélié KROL**, PhD, Département Biologie, Transfert et Innovations, Pôle Recherche et Innovation

**Sophie LE RICOUSSE**, PhD, Département Biologie, Transfert et Innovations, Pôle Recherche et Innovation

Ce document doit être cité comme suit : © Activité des plateformes de génétique moléculaire des cancers en 2019-2020 Synthèse, avril 2023.

Du fait de la détention, par des tiers, de droits de propriété intellectuelle, toute reproduction intégrale ou partielle, traduction, adaptation des contenus provenant de ce document (à l'exception des cas prévus par l'article L122-5 du code de la propriété intellectuelle) doit faire l'objet d'une demande préalable et écrite auprès de la direction de la communication de l'INCa.

Ce document est téléchargeable sur **e-cancer.fr**

# SOMMAIRE

SOMMAIRE ..... 3  
ABRÉVIATIONS..... 4  
INTRODUCTION..... 5  
SÉQUENÇAGE À HAUT DÉBIT..... 6  
CONCLUSIONS.....11

# ABRÉVIATIONS

<b>AMM</b>	Autorisation de mise sur le marché
<b>CH</b>	Centre hospitalier
<b>CHU</b>	Centre hospitalo-universitaire
<b>CLCC</b>	Centre de lutte contre les cancers
<b>DGOS</b>	Direction générale de l'offre de soins
<b>FISH</b>	Hybridation <i>in situ</i> fluorescente
<b>GIST</b>	Tumeurs stromales gastro-intestinales
<b>IHC</b>	Immunohistochimie
<b>INCa</b>	Institut national du cancer
<b>LAL</b>	Leucémies aiguës lymphoblastiques
<b>LAM</b>	Leucémies aiguës myéloïdes
<b>LLC</b>	Leucémies lymphoïdes chroniques
<b>LMC</b>	Leucémies myéloïdes chroniques
<b>NGS</b>	Séquençage de nouvelle génération
<b>MM</b>	Myélomes multiples
<b>PCR</b>	Amplification en chaîne par polymérisation / qPCR : PCR quantitative
<b>RIHN</b>	Référentiel des actes innovants hors nomenclature
<b>RNAseq</b>	Analyse de l'ARN par NGS
<b>SMD</b>	Syndromes myélodysplasiques
<b>SMP</b>	Syndromes myéloprolifératifs

Ce document est la synthèse du rapport d'activité des plateformes de génétique moléculaire des cancers en 2019-2020 (publié sur le site e-cancer). Ce dernier a été élaboré à partir des données d'activité transmises par les plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers; les données des laboratoires privés n'étant pas à disposition. Le rapport complet présente une analyse détaillée des biomarqueurs recherchés par localisation tumorale.

## Remarques

En 2019, l'institut Bergonié, l'institut Godinot, les laboratoires d'hématologie et d'immunologie de Montpellier ainsi que les laboratoires de Mulhouse et Colmar n'ont pas communiqué leurs données.

En 2020, l'institut Bergonié, l'institut Godinot, les laboratoires d'hématologie et d'immunologie de Montpellier, la plateforme de Lyon ainsi que les laboratoires de Mulhouse et Colmar n'ont pas communiqué leurs données à l'INCa. Les analyses présentes dans ce document ne prennent donc pas en compte l'activité de ces laboratoires, respectivement en 2019 et/ou 2020.

## ÉTATS DES LIEUX ET DES CONNAISSANCES

- ▶ Activité des plateformes de génétique moléculaire des cancers en 2019-2020 – Synthèse

# INTRODUCTION

La France dispose depuis 2006 de 28 plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers, structures publiques chargées de réaliser les examens d'anatomopathologie et de génétique moléculaire pour les patients atteints de cancer. Certaines plateformes ont un seul laboratoire, mais la plupart regroupent des laboratoires qui peuvent avoir des spécialités différentes complémentaires (anatomopathologie, biologie moléculaire, hématologie...) et/ou être dans des établissements différents d'une même région. Au total, les 28 plateformes regroupent 117 laboratoires. Elles sont réparties sur l'ensemble du territoire (Figure 1) et ont été mises en place par l'Institut national du cancer et la DGOS pour offrir à tous les patients, quel que soit l'établissement où ils sont suivis (CHU, CLCC, CH, établissements privés, etc.), l'accès à l'analyse des biomarqueurs indispensables pour leur traitement.

**Figure 1. Localisation des 28 plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers** (les plateformes qui sont réparties sur plusieurs localisations sont reliées par un trait sur la figure).



L'analyse des biomarqueurs de génétique somatique est aujourd'hui indispensable pour :

- le diagnostic (en complémentarité de paramètres cliniques, morphologiques, biologiques) ;
- la classification des tumeurs ;
- le choix et la surveillance du traitement et/ou ;
- le suivi de la maladie résiduelle d'un nombre croissant de cancers.

Depuis un certain nombre d'années, nous observons une augmentation croissante du nombre de tests, conséquence de l'augmentation du nombre de :

- patients traités par an (augmentation de la population âgée) ;
- lignes de traitements pour un même patient (chronicisation de la maladie) ;
- thérapies ciblées (43 molécules ont des AMM conditionnées à la recherche d'un biomarqueur moléculaire) ;
- nouveaux biomarqueurs ou signatures.

## ÉTATS DES LIEUX ET DES CONNAISSANCES

# SÉQUENÇAGE À HAUT DÉBIT

Les plateformes disposent d'un catalogue de tests très variés, qui vont de l'anatomopathologie avec, par exemple, des immunohistochimies (IHC) et des hybridation *in situ* fluorescentes (FISH), à la cytologie avec, par exemple, des caryotypes ou des recherches d'anomalies chromosomiques spécifiques, et à la biologie moléculaire avec des tests ciblés par PCR ou du séquençage à haut débit.

Les techniques de séquençage de nouvelle génération (NGS), apparues à partir de 2005, permettent de séquencer simultanément un grand nombre de gènes, voire le génome complet. Afin d'accélérer l'adoption de ces nouvelles technologies, l'Institut a soutenu depuis 2013 l'implémentation du NGS ciblé au sein des 28 plateformes de génétique moléculaire des cancers par l'attribution de financements dédiés à la validation technique et au recrutement de bioinformaticiens. Les tests par NGS ciblé sur panel de gènes sont inscrits au RIHN, ce qui permet leur prise en charge financière (la hauteur du remboursement est corrélée à la taille des panels utilisés).

En 2020, l'Institut a lancé une action de soutien à l'implémentation du RNAseq au sein des plateformes de génétique moléculaire des cancers. Ces analyses sont déjà disponibles dans 25 plateformes.

Les rapports d'activité renseignés par les plateformes permettent d'avoir une vision macroscopique de l'évolution du nombre de tests NGS réalisés.

**Tableau 1. Nombre et pourcentage de patients ayant eu un test NGS ciblé selon le type de tumeur (pourcentage par rapport au nombre total de patients de l'année considérée)**

	2018	2019	2020
<b>Tumeurs solides</b>	43 969 (80 %)	48 352 (74 %)	<b>44 799 (71 %)</b>
<b>Hémopathies malignes</b>	10 797 (20 %)	17 368 (26 %)	<b>18 582 (29 %)</b>
<b>Total</b>	54 766	65 720	<b>63 381</b>

En 2020, le nombre de patients ayant eu un test NGS ciblé est en baisse de 3.6 % par rapport à l'année précédente (Tableau 1). Cette baisse est liée principalement à une diminution du nombre de tests réalisés pour les patients atteints de tumeurs solides (-7,4 % par rapport à 2019). Dans cette même période, pour les patients atteints d'hémopathies malignes, nous observons une augmentation de 7 % du nombre de patients ayant eu un test NGS ciblé.

**Tableau 2. Nombre et pourcentage de patients pour lesquels un test NGS ciblé a été réalisé entre 2018 et 2020, selon les localisations tumorales (pourcentage par rapport au nombre total de patients de l'année considérée)**

Localisation	2018	2019	2020
Côlon-rectum (hors syndrome de Lynch sauf en 2018)	13 105 (23,7 %)	11 010 (16,8 %)	8 772 (13,8 %)
Syndrome de Lynch (Côlon-rectum)	Non demandé	355 (0,5 %)	623 (1 %)
Syndrome de Lynch (endomètre ou autre)	Non demandé	231 (0,4 %)	488 (0,8 %)
Tumeurs gliales	557 (1 %)	2 359 (3,6 %)	2 325 (3,7 %)
Mélanome de la peau	3 623 (6,6 %)	3 972 (6 %)	3 521 (5,6 %)
Neuroblastomes	11 (0,02 %)	4 (0,01 %)	37 (0,1 %)
Ovaire	1 552 (2,8 %)	3 128 (4,8 %)	2 025 (3,2 %)
Sein	698 (1,3 %)	Non demandé	2 206 (3,5 %)
Poumon	23 634 (42,8 %)	26 313 (40 %)	23 080 (36,4 %)
Sarcomes des tissus mous	480 (0,9 %)	217 (0,3 %)	604 (1 %)
Cholangiocarcinomes	Non demandé	Non demandé	174 (0,3 %)
Thyroïde	Non demandé	Non demandé	381 (0,6 %)
Tumeurs gastro-intestinales (GIST)	784 (1,4 %)	763 (1,2 %)	563 (0,9 %)
Lymphomes	967 (1,8 %)	2 603 (4 %)	1 935 (3,1 %)
Myélome multiple et syndromes lymphoprolifératifs	424 (0,8 %)	177 (0,3 %)	391 (0,6 %)
Leucémies myéloïdes chroniques (LMC)	333 (0,6 %)	345 (0,5 %)	99 (0,2 %)
Syndromes myélodysplasiques (SMD)	2 547 (4,6 %)	5 186 (7,9 %)	6 108 (9,6 %)
Syndromes myéloprolifératifs (SMP) hors LMC	1 990 (3,6 %)	3 327 (5,1 %)	3 127 (4,9 %)
Leucémie lymphoïde chronique (LLC)	1 635 (3 %)	2 116 (3,2 %)	2 114 (3,3 %)
Leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) et leucémies aiguës myéloblastiques (LAM)	2 901 (5,3 %)	3 614 (5,5 %)	4 808 (7,9 %)
<b>Total</b>	<b>55 241</b>	<b>65 720</b>	<b>63 381</b>

L'évolution du nombre de patients ayant eu un test NGS ciblé est différente suivant les localisations tumorales (Tableau 2).

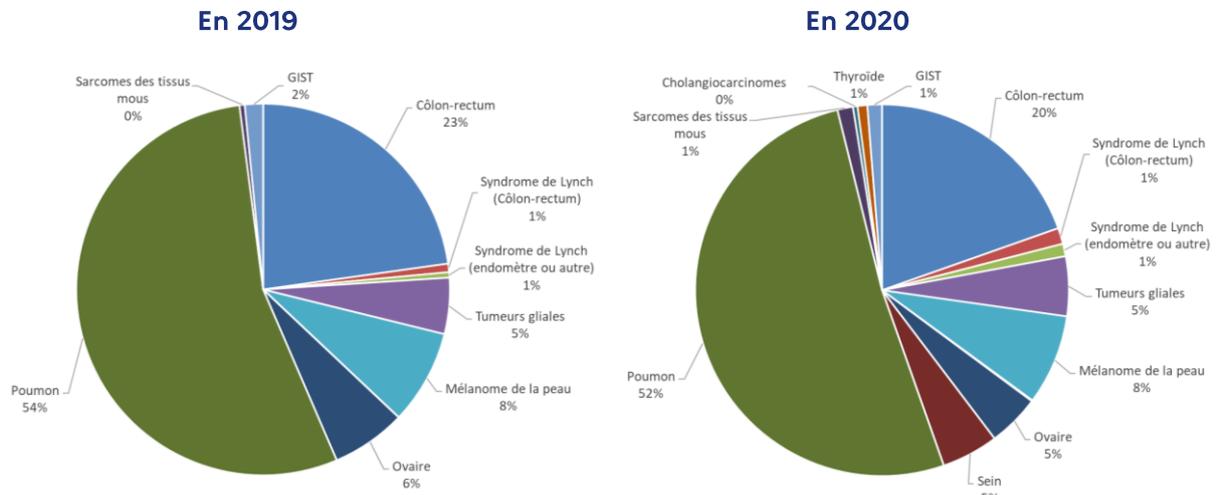
Entre 2019 et 2020 :

- baisses les plus importantes pour les patients atteints d'un cancer colorectal, d'un cancer de l'ovaire, du poumon ou d'une GIST ;
- augmentation du nombre de patients ayant eu un NGS ciblé dans le cadre d'une suspicion d'un syndrome de Lynch (colorectal, endomètre et autres localisations) ou d'un sarcome ;
- grandes disparités suivant les types d'hémopathies avec des augmentations notables du nombre de tests réalisés pour les MM et les SMP, les LAL et LAM et pour les SMD et des baisses pour celui des SMP (hors LMC), des lymphomes et des LMC.

Une analyse plus fine, par localisation tumorale, des patients ayant eu un test NGS ciblé est présentée en suivant.

## Tumeurs solides

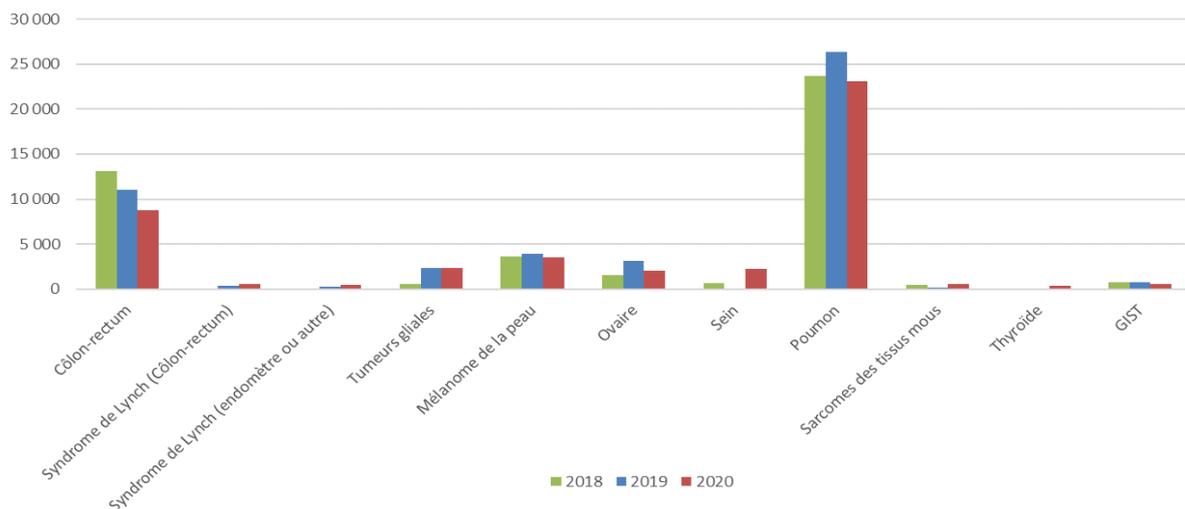
Figure 2. Répartition des localisations tumorales des patients atteints d'une tumeur solide ayant eu un test NGS ciblé en 2019 et 2020



Pour les deux années analysées (Figure 2), la majorité des tests NGS ciblés a été réalisée pour les patients souffrant d'un cancer du poumon (54 % et 52 % des patients en 2019 et 2020 respectivement), pour lesquels de nombreuses thérapies ciblées sont disponibles, ou d'un cancer du côlon ou du rectum (23 % en 2019 et 20 % en 2020).

**Remarque :** les données pour le cancer du sein sont manquantes en 2019.

Figure 3. Évolution du nombre de patients atteints de tumeurs solides ayant eu un test NGS entre 2018 et 2020, pour chaque localisation



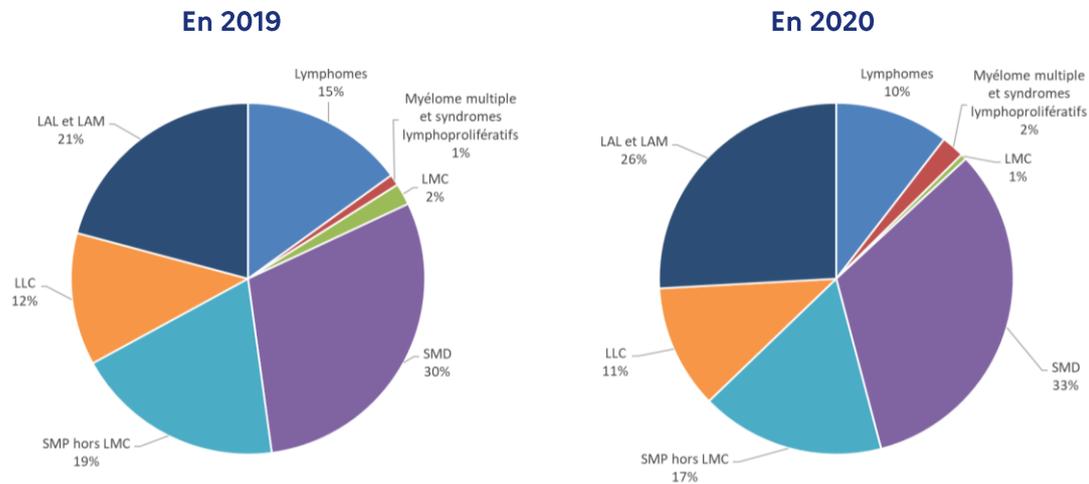
De façon globale, nous n'observons pas de différences importantes selon les indications entre 2018 et 2020 (Figure 3).

**Remarque :** les neuroblastomes et cholangiocarcinomes ne sont pas représentés sur cette figure car il n'y a des données que pour 2020 et les chiffres sont très faibles.

### ÉTATS DES LIEUX ET DES CONNAISSANCES

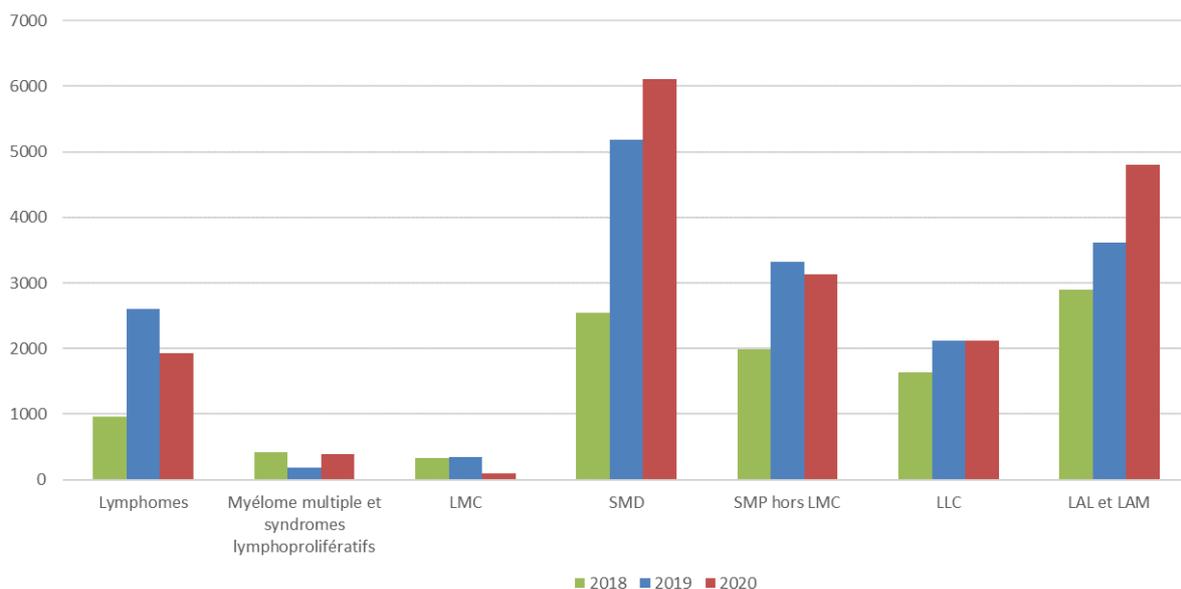
# Hémopathies malignes

Figure 4. Répartition des localisations tumorales des patients atteints d'une hémopathie maligne ayant eu un test NGS ciblé en 2019 et 2020



La répartition entre les différentes hémopathies malignes (Figure 4) est plus équilibrée, avec un tiers des tests réalisés pour les patients atteints de syndromes myélodysplasiques (SMD), près d'un quart pour les patients atteints de leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) ou de leucémies aiguës myéloïdes (LAM) et 18% pour les patients atteints de syndromes myéloprolifératifs (SMP) hors leucémies myéloïdes chroniques (LMC). Les patients atteints de lymphomes ou de Leucémies lymphoïdes chroniques (LLC) ne représentent environ que 10% des patients testés. Enfin, ceux atteints de myélomes multiples (MM), syndromes lymphoprolifératifs et LMC, représentent entre 1 et 2%.

Figure 5. Évolution du nombre de patients atteints d'hémopathies malignes ayant eu un test NGS entre 2018 et 2020, pour chaque localisation



## ÉTATS DES LIEUX ET DES CONNAISSANCES

# CONCLUSIONS

## Indicateurs principaux

	Nombre de patients pris en charge	Nombre de tests réalisés	Nombre de patients ayant eu un test pour accès à une thérapie ciblée	Nombre de biomarqueurs prédictifs testés déterminant l'accès à une thérapie ciblée	Nombre de patients ayant eu un test NGS
2018	136 000	346 000	90 000	185 000	55 000
2019	143 000	378 000	96 000	202 000	66 000
2020	142 000	346 000	85 000	196 000	63 000

Une baisse globale de tous les indicateurs est observée sur l'année 2020 (malgré l'augmentation du nombre de patients atteints de cancer par an et de thérapies dont la prescription est conditionnée à la recherche d'un biomarqueur) liée à une :

- baisse du nombre de patients traités pour un cancer à cause de la pandémie de COVID19 ;
- baisse d'activité des plateformes en raison de l'augmentation du nombre de tests réalisés par les laboratoires privés (non comptabilisés dans ce rapport).

## Lieu de prescription des tests

(établissement public ou privé de la plateforme, établissement public ou privé dans la région de la plateforme, ou établissement hors région de la plateforme)

- La majorité des patients pour lesquels des tests sont réalisés est traitée dans un établissement qui possède un laboratoire de la plateforme ou dans un établissement public dans la région de la plateforme (exceptions notables : les neuroblastomes : prise en charge spécialisée et les hémopathies malignes avec une part significative des tests prescrits dans des établissements hors de la région de la plateforme).
- La répartition des lieux de réalisation des tests par rapport aux lieux de leurs prescriptions est globalement la même entre 2019 et 2020.
- Tumeurs solides : baisse du pourcentage de patients traités dans un établissement privé de la région de la plateforme et pour lesquels les tests sont réalisés par les plateformes (entre 1 et 11 %). Les établissements privés font peut-être réaliser de plus en plus les tests par des laboratoires privés.
- Hémopathies malignes : situation plus hétérogène.

## Spécificités par localisations tumorales

(exemple les plus marquants)

- Cancers colorectaux : baisse constante du nombre de patients testés depuis 2016. Il est possible qu'une part importante de ces patients soit reçue dans des cliniques privées qui demandent de plus en plus la réalisation des tests à des laboratoires privés. De plus l'existence de tests rapides et totalement automatisés facilite le développement de cette activité par des laboratoires privés, même s'ils n'ont pas mis en place le NGS.
- Poumon : baisse des tests réalisés à partir d'échantillons tumoraux et augmentation parallèle de ceux réalisés à partir de biopsies liquides. Utilisation grandissante du RNAseq.

## Difficultés liées au mode de financement des tests innovants

Au-delà des difficultés rapportées par les professionnels liées à la situation sanitaire de la COVID, les difficultés liées aux modalités de remboursement des actes dans le cadre du RIHN sont évoquées par la plupart d'entre eux.

En effet, l'instauration du RIHN en 2015 sur une enveloppe budgétaire fermée avec en parallèle l'augmentation du nombre de tests réalisés a entraîné une baisse de financement pour les plateformes. De plus, le financement est attribué aux établissements à l'année N+1 au regard de la déclaration du nombre de tests réalisés en année N.

De surcroît, depuis 2018, les modalités de remboursement du RIHN ont été modifiées et le remboursement des actes prescrits est désormais fait aux prescripteurs. Cela a entraîné une ouverture à la concurrence vers les laboratoires privés qui ne réalisaient pas ces actes auparavant.

Par ailleurs et du fait de la baisse du financement par test réalisé, le reste à charge pour les établissements prescripteurs (qu'ils aient ou non une plateforme) est en augmentation. Cela pourrait entraîner une rupture de l'égalité d'accès aux tests des patients, si les établissements où ils sont traités ne peuvent compenser ce déficit.

Il faut cependant noter qu'en mars 2023, des réflexions sont en cours à la DGOS, à la HAS et à l'INCa pour aider à une meilleure gestion des actes inscrits au RIHN. En particulier, la HAS a été saisie afin d'évaluer de nombreux actes inscrits sur le Référentiel des actes innovants hors nomenclature (RIHN) et sur la Liste complémentaire (LC) en vue de leur éventuelle inscription à la Nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) et à la Classification commune des actes médicaux (CCAM), si ces actes font la preuve de leur intérêt médical dans le cadre du soin courant dans une (des) indication(s) définie(s).

Le rôle de la HAS dans le processus d'inscription de nouveaux actes en entrée dans le RIHN, notamment dans l'évaluation du caractère innovant et du recueil de données associé, sera aussi reconsidéré.

Édité par l'Institut national du cancer  
Tous droits réservés – Siren 185 512 777  
Conception : INCa  
Réalisation : Desk – [www.desk53.com.fr](http://www.desk53.com.fr)  
ISBN : 978-2-38559-008-6  
ISBN net : 978-2-38559-009-3  
DÉPÔT LÉGAL AVRIL 2023

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

Institut national du cancer  
52, avenue André Morizet  
92100 Boulogne-Billancourt  
France

Tél.: +33 (1) 4110 5000  
diffusion@institutcancer.fr