

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le jeudi 12 Mai à 18h15
Par Mlle BONGRAND Amélie**

Titre

Les Défis de l'Analyse Génomique et son Apport à la Médecine de Précision en
Oncologie

Membres du jury :

Président : Decaudin, Bertrand, Professeur des universités - Praticien Hospitalier, Lille

Directeur, conseiller de thèse : Robellaz-Schulz, Marion, Chef de Produit Médecine
Personnalisée, Roche, Boulogne-Billancourt

Assesseur(s) : Dao Phan, Haï Pascal, Professeur Associé en Chimie Thérapeutique,
Lille & Morgenroth, Thomas, Maître de conférences Droit et Economie Pharmaceutique,
Lille

Faculté de Pharmacie de Lille
3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille
03 20 96 40 40
<https://pharmacie.univ-lille.fr>

Université de Lille

Président
Premier Vice-président
Vice-présidente Formation
Vice-président Recherche
Vice-présidente Réseaux internationaux et européens
Vice-président Ressources humaines
Directrice Générale des Services

Régis BORDET
Etienne PEYRAT
Christel BEAUCOURT
Olivier COLOT
Kathleen O'CONNOR
Jérôme FONCEL
Marie-Dominique SAVINA

UFR3S

Doyen
Premier Vice-Doyen
Vice-Doyen Recherche
Vice-Doyen Finances et Patrimoine
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires
Vice-Doyen RH, SI et Qualité
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie
Vice-Doyen Territoires-Partenariats
Vice-Doyenne Vie de Campus
Vice-Doyen International et Communication
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX
Guillaume PENEL
Éric BOULANGER
Damien CUNY
Sébastien D'HARANCY
Hervé HUBERT
Caroline LANIER
Thomas MORGENROTH
Claire PINÇON
Vincent SOBANSKI
Dorian QUINZAIN

Faculté de Pharmacie

Doyen
Premier Assesseur et Assesseur en charge des études
Assesseur aux Ressources et Personnels
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
Assesseur à la Vie de la Faculté
Responsable des Services
Représentant étudiant

Delphine ALLORGE
Benjamin BERTIN
Stéphanie DELBAERE
Anne GARAT
Emmanuelle LIPKA
Cyrille PORTA
Honoré GUISE

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques	87
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques	87

M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BLONDIAUX	Nicolas	Bactériologie - Virologie	82
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81

M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique	85
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	85
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie	87
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27

Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie	87
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85

M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques	85

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	GEORGE	Fanny	Bactériologie - Virologie / Immunologie	87
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	RUEZ	Richard	Hématologie	87
M.	SAIED	Tarak	Biophysique - RMN	85
M.	SIEROCKI	Pierre	Chimie bioinorganique	85

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Table des matières

Remerciements	17
Liste des abréviations (Par ordre d'apparition)	19
Table des illustrations	23
Introduction	27
Partie 1- Revue de littérature	29
1 Chapitre 1 - Le cancer, maladie du génome	29
1.1 Définition	29
1.2 Épidémiologie	29
1.2.1 Dans le monde	29
1.2.2 En France.....	30
1.3 Facteurs de risque	31
1.3.1 Externes	31
1.3.2 Internes	32
1.3.3 Héritaires.....	32
1.4 Origine	32
1.4.1 Le Projet Génome Humain (PGH) : fédérateur de la médecine génomique	32
1.4.2 Oncogenèse	33
1.4.3 Anomalies moléculaires tumorales.....	35
1.4.3.1 Mutations	35
1.4.3.2 Translocations	35
1.4.3.3 Amplifications.....	35
1.4.3.4 Délétions/Insertions	36
1.5 Évolution	36
1.5.1 Classification clinique des stades du cancer	37
1.5.2 Hétérogénéité intra-tumorale.....	37
2 Chapitre 2 - La médecine de précision en oncologie : révolution de la génomique des cancers	39
2.1 La médecine de précision en oncologie	39
2.1.1 Historique des traitements anti-cancéreux.....	39
2.1.2 Naissance de la médecine de précision	40
2.1.2.1 Définition	40
2.1.2.2 Objectifs.....	41
2.2 La génomique des cancers	42
2.2.1 Analyse génomique.....	42
2.2.1.1 Définition	42
2.2.1.2 Biomarqueurs moléculaires.....	42
2.2.1.2.1 Biomarqueurs tumoraux pronostiques.....	43
2.2.1.2.2 Biomarqueurs tumoraux prédictifs.....	44
2.2.1.3 Place des biomarqueurs dans la médecine de précision	44
2.2.1.4 Exemple de l'identification de biomarqueurs dans le cancer du poumon (CBNPC).....	46
2.2.2 Thérapies dites de « précision »	49
2.2.2.1 Définition	49
2.2.2.2 Développement des thérapies ciblées	50
2.2.3 Diagnostic en oncologie de précision : diagnostic moléculaire.....	52
2.2.3.1 Diagnostic général des cancers.....	52
2.2.3.1.1 Examen clinique.....	52
2.2.3.1.2 Examen biologique	52
2.2.3.1.3 Examen d'imagerie	52

2.2.3.1.4	Biopsie	53
2.2.3.1.4.1	Tissulaire	53
2.2.3.1.4.2	Liquide.....	53
2.2.3.1.5	Examen anatomopathologique	53
2.2.3.1.6	Bilan d'extension	53
2.2.3.2	Diagnostic moléculaire, dit de précision.....	53
2.2.3.2.1	Test moléculaire	54
2.2.3.2.1.1	Test diagnostique compagnon.....	54
2.2.3.2.2	Méthodes d'analyses	55
2.2.3.2.2.1	ImmunoHistoChimie (IHC).....	55
2.2.3.2.2.2	Hybridation In Situ (ISH).....	55
2.2.3.2.2.3	Séquençage des gènes	56
3	Chapitre 3 - Nouvelle technologie au service de la médecine de précision en oncologie : Le Séquençage de Nouvelle Génération (NGS)	57
3.1	Historique.....	57
3.1.1	Séquençage de Sanger	58
3.1.2	Naissance du NGS	59
3.2	Vue d'ensemble des technologies de NGS.....	59
3.2.1	Séquençage ciblé de l'ADN	60
3.2.1.1	Test NGS « hotspot » multigénique.....	60
3.2.1.2	Profilage génomique large (CGP).....	61
3.2.2	Séquençage de l'ARN	61
3.2.3	Whole Exome Sequencing (WES)	62
3.2.4	Whole Genome Sequencing (WGS).....	62
3.3	Processus général du NGS.....	63
3.3.1	Les principales étapes	63
3.3.1.1	Préparation de l'échantillon	63
3.3.1.2	Préparation de la librairie.....	63
3.3.1.3	Séquençage	64
3.3.1.4	Analyse bio-informatique des données.....	64
3.3.1.4.1	Pipeline bio-informatique	64
3.3.1.4.2	Le processus de curation biomédicale.....	65
3.3.2	Défis du processus de NGS.....	66
3.4	Apport du NGS en pratique clinique.....	67
3.4.1	Intérêts.....	67
3.4.1.1	Puissance de séquençage	67
3.4.1.2	Économique.....	68
3.4.1.3	Autres avantages	68
3.4.2	Application en pratique clinique : Focus sur le profilage génomique large (CGP)	69
3.4.2.1	Un profil moléculaire complet.....	69
3.4.2.1.1	Altérations génomiques.....	69
3.4.2.1.2	Signatures génomiques.....	69
3.4.2.1.2.1	Perte d'hétérozygotie/Déficience de recombinaison homologue (LoH/HRD)	70
3.4.2.1.2.2	Instabilité micro-satellitaire (MSI).....	70
3.4.2.1.2.3	Charge mutationnelle (TMB).....	70
3.4.2.2	Bénéfices du CGP.....	70
3.4.2.2.1	Le diagnostic	71
3.4.2.2.2	Le pronostic.....	71
3.4.2.2.3	La thérapeutique	71
	Partie 2 – Utilisation du NGS en France	73
1	Chapitre 1 - L'offre NGS en oncologie somatique en France	73
1.1	Vue d'ensemble du marché français	74
1.1.1	Acteurs.....	74
1.1.1.1	Publics.....	74
		14

1.1.1.1.1	Institut National du Cancer (INCA).....	74
1.1.1.1.2	Centres Labellisés de Phase Précoce (CLIP ²).....	76
1.1.1.1.3	Plan France Médecine Génomique 2025 (PFMG).....	77
1.1.1.2	Privés	79
1.1.1.2.1	Laboratoires privés	79
1.1.1.2.1.1	Exemple d'E-PATH.....	80
1.1.1.2.2	Entreprises privées	80
1.1.1.2.2.1	Exemple : Roche et Foundation Medicine (FMI).....	80
1.1.2	Positionnement scientifique du NGS	81
1.1.2.1	Recommandation européenne de l'ESMO	82
1.1.2.2	Études cliniques.....	84
1.1.2.3	Publications scientifiques	85
1.1.2.3.1	Validation clinique	86
1.1.2.3.2	Validation analytique.....	86
1.1.2.3.3	Utilité clinique.....	87
1.1.2.4	Données de vie réelle	87
1.2	Utilisation et organisation en pratique clinique	88
1.2.1	Utilisation actuelle du NGS en pratique clinique	88
1.2.1.1	Patients concernés	88
1.2.1.2	Professionnel de santé concernés.....	89
1.2.1.2.1	Réunions de concertation pluridisciplinaires (RCP) moléculaires.....	90
1.2.2	Modèle organisationnel	91
1.2.2.1	Les différents modèles	91
1.2.2.1.1	Cas N°1 : l'internalisation complète : « In House ».....	91
1.2.2.1.2	Cas N°2 : l'externalisation complète : « Send Out »	92
1.2.2.1.3	Cas N°3 : Une approche mixte	92
1.2.2.2	De nouveaux besoins.....	93
1.2.2.2.1	Compétences clés	93
1.2.2.2.2	Agilité.....	93
1.2.2.2.3	Financement	94
1.2.2.2.4	Communication.....	94
1.2.3	Le marché du CGP en France	95
1.2.3.1	Un marché essentiellement public.....	95
1.2.3.2	La place des acteurs privés	95
1.3	Modalité de financement des tests génomiques.....	97
1.3.1	Haute Autorité de Santé (HAS).....	97
1.3.2	Le RIHN, dispositif de financement des tests moléculaires	100
1.3.2.1	Définition.....	100
1.3.2.2	Modalité d'enregistrement	101
1.3.2.2.1	Les conditions	101
1.3.2.2.1.1	Le caractère innovant.....	102
1.3.2.2.1.2	L'acte global	102
1.3.2.2.1.3	Le financement temporaire.....	102
1.3.2.2.1.4	Le recueil de données	103
1.3.2.2.1.5	La dispensation d'accréditation	104
1.3.2.2.2	Actualisation	104
1.3.2.2.3	Liste complémentaire (LC)	105
1.3.2.2.4	Enveloppe MERRI.....	105
1.3.2.2.5	Place de l'oncologie dans la liste RIHN	105
1.3.2.2.6	Limites.....	106
1.3.2.3	PFMG 2025	108
1.3.2.4	Coût du NGS	108
1.3.2.4.1	Système de santé.....	109
1.3.2.4.1.1	Coût de la prise en charge du cancer	109
1.3.2.4.1.2	Coût du diagnostic moléculaire.....	109
1.3.2.4.1.3	Coût du NGS somatique	110
1.3.2.4.2	Répartition des coûts RIHN du NGS.....	110
1.3.2.4.3	Cas du CBNPC métastatique	112

1.3.2.4.4	Comparaison du coût du NGS versus l'approche mono-génique	112
Partie 3. Apports et enjeux de l'analyse génomique en France.....		115
1.1	Méthodologie du recueil de données.....	115
1.1.1	Collection de données.....	115
1.1.1.1	Les entretiens	115
1.1.2	Limites de l'étude.....	115
1.2	Les résultats	116
1.2.1	Un véritable changement de paradigme en oncologie	116
1.2.1.1	Amélioration de la stratégie thérapeutique et de la qualité de vie du patient	116
1.2.1.2	Absence d'un cadre scientifique clair pour une pratique clinique de routine.....	116
1.2.2	Le NGS, une révolution technologique	117
1.2.2.1	Co-développement scientifique et technologique vers une accélération de la médecine personnalisée	117
1.2.2.2	Une technicité complexe	118
1.2.3	Un accès à l'innovation freiné	119
1.2.3.1	Des opportunités d'économies pour le système de santé	119
1.2.3.2	Les obstacles du RIHN.....	119
Conclusion		121
Références bibliographiques.....		123
Annexe 1 : Détails des enquêtes semi-structurées		135

Remerciements

Aux Membres du Jury,

Je remercie vivement Mr Decaudin, Mr Morgenroth et Mr Dao - Phan de présider le jury de cette thèse. Je vous fais part de mon entière reconnaissance pour vos enseignements durant nos études. Veuillez croire en l'expression de mes remerciements les plus sincères.

A Madame le Docteur Marion Schulz-Robellaz, Directrice de thèse et Manager de Roche,

Je te remercie très sincèrement d'avoir encadré mon travail lors de cette alternance chez Roche et d'avoir continué à mes côtés par la suite pour cette thèse. Tes encouragements, ton soutien et tes conseils dans la bienveillance m'ont aidé à me construire professionnellement. Merci pour toutes les valeurs et le savoir transmis.

A mes Parents,

Je vous remercie du fond du cœur pour votre soutien irréprochable lors de ces années d'études de pharmacie. C'est à vous que je dois ma réussite. Merci à Papa pour ton temps, tes encouragements et investissement personnel dans mes études. Merci à Maman pour ton écoute, ton support et ton dévouement chaque jour. Merci à mes parents de m'avoir donné toutes les clés de la réussite, aussi bien professionnel que personnel.

A mon frère Gauthier,

Je te remercie pour ta gentillesse, ton humour et ta protection. La vie est belle !

A ma sœur Solène,

Je te remercie pour notre complicité, nos rires et de m'apporter ta joie au quotidien. Tu es un vrai soleil.

A toute ma Famille,

Je vous remercie pour vos encouragements. Vous êtes sources d'inspiration pour moi.

A Vincent,

Je te remercie pour ton intérêt et curiosité permanente portés à mes projets, ton soutien et attention envers moi. Tu as toujours les mots pour me rassurer. Merci pour tous les beaux et précieux moments partagés ensemble.

A la Brigade,

Je vous remercie pour tous les moments passés ensemble, votre joie et vos rires. Merci de m'accompagner et de faire partie de ma vie.

A mes copines de Pharmacie,

Je vous remercie pour ces années d'études passées à vos côtés, les heures passées en BU à réviser mais aussi à nos voyages, soirées et week-end ensemble. Merci pour l'entraide permanente entre nous et votre soutien.

A mes amis du Master,

Je vous remercie de m'avoir épaulé, soutenu et aidé pendant la rédaction de la thèse. Merci pour vos conseils avisés et votre gentillesse.

A mes amis de Roche,

Grâce à vous, j'ai su me faire ma place au sein de l'entreprise et me sentir en confiance. Je vous remercie d'avoir croisé mon chemin.

A mes amis de l'athlétisme,

Je vous remercie d'être source de motivation et de dépassement personnel, que ce soit dans le sport ou dans la vie quotidienne.

Et enfin à tous mes amis de la Faculté de pharmacie, mes Professeurs et toutes les personnes que j'ai rencontré pendant mes années d'études et stages, je vous présente mes remerciements, mon respect et ma gratitude. Ce fut un plaisir de travailler à vos côtés.

Liste des abréviations (Par ordre d'apparition)

ADN Acide DésoxyriboNucléique

CGP Comprehensive Genomic Profiling

INCA Institut National du Cancer

CF "Reportez-vous à"

BRCA1 BReast CAncer gene 1

BRCA2 BReast CAncer gene 2

PDS Professionnel De Santé

PGH Projet Génome Humain

NIH National Health Institute

CNRS Centre Nationale de la Recherche Scientifique

TCGA The Cancer Genome Atlas

EGFR Epidermal Growth Factor Receptor

BRC-ABL BReakpoint Cluster Region-Abelson Murine Leukaemia

LMC Leucémie Myéloïde Chronique

HER2 Human Epidermal Growth Factor Receptor 2

TNM Tumor Node Metastasis

UICC Union International Contre le Cancer

AJCC American Joint Committee on Cancer

AURA AUvergne Rhône-Alpes

FDA Food Drug Administration

HAS Haute Autorité de Santé

KRAS Kirsten Rat Sarcoma Virus

CAGR Compound Annual Growth Rate

CBNPC Cancer Bronchique Non à Petites Cellules

AMM Autorisation de Mise sur le Marché

IRM Imagerie par Résonance Magnétique

PET Tomographie par Emission de Positrons

IHC ImmunoHistoChimie

ISH Hybridation In Situ

PD-L1 Programmed Death-Ligand 1

PD-1 Programmed Cell Death Protein

CD4 Cluster of Differentiation 4

MDM2 Mouse Double Minute 2

NGS Next Generation Sequencing
BRAF proto-oncogene B-Raf
ARN Ribonucleic Acid
ANC Altération du Nombre de Copie
SNP Single Nucleotide Polymorphisms
PCR Polymerase Chain Reaction
TMB Tumor Mutational Burden
MSI Microsatellite Instability
LoH Loss Of Heterozygosity
HRD Homologous Recombination Deficiency
WES Whole Exome Sequencing
WGS Whole Genome Sequencing
SNV Single-Nucleotide Variant
CNA Copy Number Alteration
SV Structural variation
COSMIC Catalogue of Somatic Mutations in Cancer
OMIM Online Mendelian Inheritance in Man
MMR MisMatch Repair
NTRK Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase
TRK Tropomyosin Receptor Kinase
FGFR Fibroblast Growth Factor Receptors
CLIPP/CLIP² Centre Labellisé de Phase Précoce
PFMG Plan France Médecine Génomique
DGOS Direction Générale de l'Offre de Soins
CLCC Centre de Lutte Contre le Cancer
CH Centre Hospitalier
CHU Centre Hospitalier Universitaire
AVIESAN Alliance Nationale pour les Sciences de la Vie et de la Santé
CHRU Centre Hospitalier Régional Universitaire
INSERM Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
AP-HP Assistance Publique-Hôpitaux de Paris
FMI Foundation Medicine Incorporation
ESMO European Society for Medical Oncology
ESCAT Scale for Clinical Actionability of molecular Targets
ALK Anaplastic Lymphoma receptor tyrosine Kinase

ROS1 Ros Proto-oncogène 1
MET ex14 Mesenchymal-Epithelial Transition Exon 14
RET Ret proto-oncogene
F1LCDx FoundationOne Liquid ® CDx
RWE Real-World Evidence
CGBD Bases de Données Clinico-Génomiques
RCP Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
IGR Institut Gustave Roussy
LDT Laboratory Developed Test
F1CDx FoundationOne ® CDx
RIHN Référentiel Innovant des Actes Hors Nomenclatures
CNAMTS Caisse Nationale D'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés
DPNI Dépistage Prénatale Non Invasif
SA Service Attendu
SMR Service Médical Rendu
UNCAM Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie
CHAB Commission de Hiérarchisation des Actes de Biologie Médicale
NABM Nomenclature des Actes de Biologie Médicale
ATU Autorisation Temporaire d'Utilisation
NGAP Nomenclature Générale des Actes Professionnels
LC Liste Complémentaire
MERRI Missions d'Enseignement, de Recherche, de Référence et d'Innovation
LFSS Loi de Financement de la Sécurité Sociale
CGH Array Array Comparative Genomic Hybridization
SGT Single-Gene Test
aNLSC Advanced Non-Small-cell Lung Cancer
mCRC Cancer ColoRectal Métastatique

Table des illustrations

Table des figures :

Figure 1: Diagramme circulaire présentant l'incidence du cancer dans le monde en 2020 pour les deux sexes et tout âge confondu, d'après the Global Cancer Observatory (3).....	29
Figure 2: Diagramme circulaire présentant le nombre de cas de cancer les plus fréquents en 2018 et l'évolution du taux d'incidence entre 2010 et 2018 en France, d'après l'INCA (5).	30
Figure 3: Schéma représentant le nombre de nouveaux cas de cancers chez les plus de 30 ans causés par différents facteurs de risque en 2015 en France, d'après l'INCA (7).....	31
Figure 4: Schéma représentant une mutation chromosomiques impliquée dans le cancer, d'après l'INCA (20).....	35
Figure 5: Schéma représentant une translocation chromosomiques impliquée dans le cancer, d'après l'INCA (20).....	35
Figure 6: Schéma représentant une amplification chromosomiques impliquée dans le cancer, d'après l'INCA (20).....	36
Figure 7: Schéma représentant une délétion chromosomiques impliquée dans le cancer d'après l'INCA (20).....	36
Figure 8: Schéma caractérisant l'hétérogénéité intra-tumorale spatiale et temporelle (21).....	38
Figure 9: Schéma présentant les différents domaines d'application des biomarqueurs (40)...	43
Figure 10: Diagramme en bâton présentant le nombre d'essais oncologiques utilisant des biomarqueurs entre 2000 et 2018 selon le taux de croissance annuel composé (CAGR) (48). .	45
Figure 11: Graphique en courbe présentant la croissance des essais de biomarqueurs dans les essais cliniques depuis 2000 par indication de cancer (48).....	45
Figure 12: Diagramme circulaire présentant la fréquence des altérations génétique dans les six gènes de 18 679 échantillons analysés (exprimées en pourcentage d'échantillons positifs pour chaque altération moléculaire par rapport au nombre d'analyses disponible) dans l'adénocarcinome (2015) (51).	46
Figure 13: Diagramme circulaire présentant le spectre des facteurs oncogènes attribués aux 860 patients atteints d'adénocarcinome pulmonaire identifiés par MSK-IMPACT (2017) (52).	47
Figure 14: Diagramme circulaire présentant la fréquence des aberrations moléculaires de divers facteurs oncogènes dans les adénocarcinomes pulmonaires et médicaments actuellement disponibles contre ces protéines oncogènes (54).	48
Figure 15: Schéma de la classification des médicaments anticancéreux et périmètre de la médecine de précision, d'après l'INCA (57).	49

Figure 16: Graphique en aires présentant le nombre de thérapies anticancéreuses en développement entre 2008 et 2018, d'après IQVIA (58).	50
Figure 17: Schéma multidisciplinaire et calendrier des meilleures pratiques pour chaque étape du diagnostic suivant la prise en charge du patient avec un CBNPC (67).	54
Figure 18: Frise chronologique des principaux faits marquants de la médecine de précision en oncologie clinique. a) Repères thérapeutiques et leurs cibles moléculaires (en vert). b) Technologies de diagnostic les plus pertinentes (en bleu). c) Repères réglementaires (en jaune) (61).	57
Figure 19: Frise chronologique de la recherche de gène de 1953 à 2013 avec les technologies pertinentes associées (40).....	58
Figure 20: Schéma caractérisant le champ de détection du test NGS "hotspot" multigénique (74).	60
Figure 21: Schéma caractérisant le champ de détection du Profilage Génomique Large (CGP) (74).	61
Figure 22: Schéma de l'épissage d'un gène à partir de l'ADN à l'ARNm (76).	62
Figure 23: Schéma des 4 étapes du processus général du NGS (78).	63
Figure 24: Graphique à nuage de points présentant l'évolution des technologies de séquençage à haut débit en fonction de la quantité d'ADN séquencée et la longueur de lecture (82).....	67
Figure 25: Graphique en courbe présentant l'évolution du coût des données par séquençage d'ADN (Mb) entre 2001 et 2020 (83).....	68
Figure 26: Schéma de la répartition de l'offre d'oncologie moléculaire somatique en France selon les acteurs privés et publics (95).	74
Figure 27: Schéma de l'organisation de l'offre de NGS en oncologie somatique dans le secteur public (73).....	74
Figure 28: Cartographie de la répartition des 28 plateformes de génétique moléculaire en France, d'après l'INCA (96).	75
Figure 29: Cartographie de la distribution géographique des CLIP ² en France (3 ^e labellisation – 2019-2024), d'après l'INCA (97).	76
Figure 30: Cartographie de la distribution des plateformes de génétiques moléculaires SEQOIA et AURAGEN en France (94).	78
Figure 31: Répartition des acteurs du secteur privé de l'offre de NGS en oncologie somatique (95).	79

Figure 32: Schéma du portefeuille de solutions de Roche-FMI avec les produits F1CDx, F1LCDx et F1Heme (106).....	81
Figure 33: Pyramide caractérisant l'échelle ESCAT, d'après l'ESMO (111).....	83
Figure 34: Arbre décisionnel de l'essai ProfiLER02 avec les Bras A (panel de 315 gènes) et B (panel de 74 gènes) pour 250 patients atteints de tumeurs solides à un stade avancé (73).	85
Figure 35: Tableau indiquant quand commander un test NGS en 2020 en fonction des stades cliniques des patients (61).....	88
Figure 36: Schéma des différents modèles organisationnels de NGS en France allant d'une internalisation complète du NGS large panel à une externalisation, en fonction de chaque étape du processus général du NGS (73).....	91
Figure 37: Graphique en secteur montrant les quatre principales contraintes des laboratoires pour l'utilisation du NGS en France : compétences, agilité, communications, financement (40).	93
Figure 38: Schéma du marché du profilage génomique en France avec un focus sur le CGP d'oncologie somatique (73).....	95
Figure 39: Schéma du marché concurrentiel privé sur chaque étape du processus général du NGS en France (73).....	95
Figure 40: Schéma de l'évaluation des actes par la HAS (121).....	97
Figure 41: Schéma de la demande d'évaluation par la HAS : processus en trois étapes avec la sélection & programmation, le cadrage et l'évaluation (121).....	98
Figure 42: Schéma de l'étape 1 de l'évaluation par la HAS: Sélection & programmation (121).99	99
Figure 43: Schéma des étapes de l'évaluation des actes à partir de la recherche jusqu'à la NABM en passant par le RIHN (40).	100
Figure 44: Schéma des mécanismes de prise en charge précoce et conditionnelle : les trois piliers de l'innovation dans le parcours de soins (123).	101
Figure 45: Schéma des trois cas de figure de la réévaluation du RIHN par la HAS (125).....	103
Figure 46: Schéma de la procédure de gestion opérationnelle du RIHN (inscription/'actualisation) de septembre à Mars (123).....	104
Figure 47: Diagramme en bâtons du classement des 15 procédures RIHN les plus utilisés en 2018 en fonction de leur volume réalisé avec un focus sur l'oncologie (constitutionnel, somatique et hématologie) (124)(125).....	106
Figure 48: Histogramme de l'évolution de 2016 à 2018 du nombre d'actes inscrits sur liste RIHN et LC (122)(125).	106

Figure 49: Graphique en courbe de l'évolution de 2016 à 2018 des montants globaux de l'enveloppe RIHN (128)(125).	107
Figure 50: Diagramme circulaire de la répartition du coût (en %) sur les sept étapes de diagnostic moléculaire (130).	109
Figure 51: Diagramme circulaire de la répartition des coûts théoriques RIHN des différents types de NGS et répartition des coûts théoriques RIHN au sein des NGS somatiques (en % et €) en 2018 en France (73).	111
Figure 52: Diagramme circulaire de l'activité détaillée de génétique somatique en oncologie par NGS en 2018 (en % de patients traités) (132).	112

Table des tableaux :

Tableau I: Thérapies ciblées de tumeur solide approuvées par la FDA en 2019 précisant les cibles thérapeutiques et les altérations génomiques (58).	51
Tableau II: Technologies de NGS avec le type de matériel requis, la largeur de séquençage, les résultats et applications (73).	59
Tableau III: Caractéristiques d'un test diagnostique en fonction de la maladie et du résultat du test (114).	86
Tableau IV: Taux de remboursement du NGS en fonction de la taille de panel de gènes (71).	111

Introduction

La prise en charge des cancers a connu un profond changement au cours des dernières années. Autrefois, la localisation de la tumeur déterminait les décisions thérapeutiques et des traitements uniformes s'appliquaient aux patients. Cependant la recherche a permis de mieux comprendre les mécanismes moléculaires impliqués dans les cancers. Il n'existe pas un mais plusieurs types de cancers. Chaque type présente des anomalies différentes et par conséquent les traitements doivent être adaptés à chacun. Dans ce cadre, la médecine personnalisée est née. La médecine personnalisée est décrite en tant que « Médecine 4P » : Personnalisée, Préventive, Prédicative et Participative. La médecine personnalisée a pour objectif « de faire le bon diagnostic pour adresser le bon traitement, au bon patient, au bon moment (1) ». Nous nous focaliserons dans cette thèse à la médecine personnalisée appliquée à l'oncologie, et utiliserons le terme de médecine de précision. La médecine de précision est devenue une réalité grâce aux outils diagnostics d'analyse génomique. L'analyse génomique est donc une véritable révolution dans la prise en charge du cancer. Cette révolution est très prometteuse pour les patients. Cependant l'analyse génomique n'est pas encore largement utilisée dans la pratique clinique courante et fait face à de nombreux obstacles.

Cette thèse s'inscrit dans ce contexte et pose la question suivante : Quels sont les défis de l'analyse génomique et son apport à la médecine de précision en oncologie ?

Dans un premier temps, nous nous intéresserons, à travers une revue de littérature, aux avancées scientifiques, médicales et technologiques de la prise en charge des cancers dans l'approche de la médecine de précision. Dans un second temps, nous nous concentrerons sur le marché Français et nous dresserons un état des lieux de la situation de l'analyse génomique, avec ses différents acteurs, son utilisation et sa modalité de financement. Enfin nous verrons les défis et opportunités limitant l'utilisation de l'analyse génomique en pratique clinique d'oncologie en France, tels que son positionnement scientifique, la complexité des technologies mais aussi le modèle financier.

Partie 1- Revue de littérature

1 Chapitre 1 - Le cancer, maladie du génome

1.1 Définition

Selon l'Institut National du Cancer (INCA), un cancer est une « maladie provoquée par la transformation de cellules qui deviennent anormales et prolifèrent de façon excessive (2) ». Cette multiplication cellulaire anarchique fini par former une masse appelé tumeur maligne. Le cancer est un terme générique désignant un large groupe de maladies qui peuvent affecter n'importe quelle partie du corps.

1.2 Épidémiologie

L'observation épidémiologique du cancer est constituée d'étapes clés dont l'analyse de l'évolution de l'incidence (nouveaux cas) et celle de la mortalité (décès).

1.2.1 Dans le monde

Dans le monde, les cancers représentent la deuxième cause de décès avec près de 10 millions de morts en 2020. Le nombre de nouveaux cas de cancers augmente chaque année avec 20 millions de nouveaux cas déclarés en 2020 (cf. figure 1) (3).

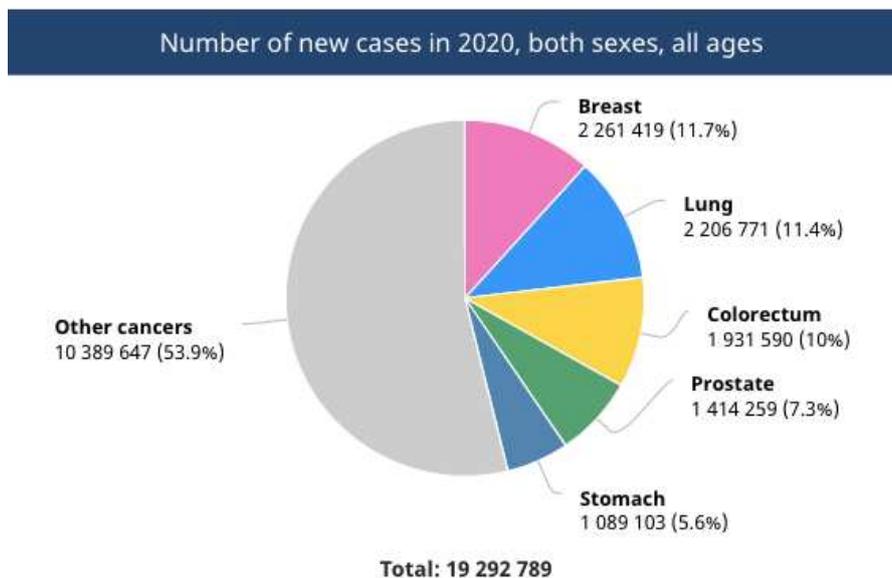


Figure 1: Diagramme circulaire présentant l'incidence du cancer dans le monde en 2020 pour les deux sexes et tout âge confondu, d'après the Global Cancer Observatory (3).

Avec 1,4 millions de cas chez les hommes, et 1,7 millions de cas chez les femmes en 2016, les cancers de la prostate et du sein sont respectivement les cas les plus fréquents de cancer chez les hommes et chez les femmes (4). Malgré ces chiffres relativement élevés, on note des taux de mortalité plus faibles ces dernières années. En effet, d'après une étude sur 195 pays, les taux d'incidences annuels moyens augmentent entre 2006 et 2016, cependant le taux de mortalité, lui, diminue au cours de cette période (4).

Ces progrès sont étroitement liés avec les avancées de la science. En effet, l'arrivée des diagnostics plus précoces, à des stades où les traitements sont plus efficaces permettent de réduire ces taux.

1.2.2 En France

En France, les cancers représentent la première cause de décès chez les hommes et la deuxième chez les femmes (5). Le cancer est donc la première cause de mortalité en France, devant les maladies cardiovasculaires. En 2018, on estime environ 382 000 nouveaux cas de cancer (5).

Reflétant les données mondiales, les cancers les plus fréquents en France chez l'homme sont les cancers de la prostate (50 430 nouveaux cas en 2015), suivi des cancers du poumon (31 231 nouveaux cas en 2018) et colorectaux (23 216 nouveaux cas en 2018). Chez la femme, les cancers du sein sont également situés en tête (58 459 cas en 2018) suivi des cancers colorectaux (20 120 cas en 2018) et du poumon (15 132 cas) (cf. figure 2) (6).

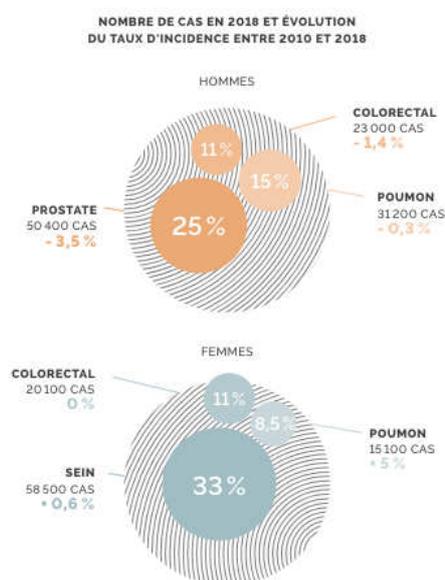


Figure 2: Diagramme circulaire présentant le nombre de cas de cancer les plus fréquents en 2018 et l'évolution du taux d'incidence entre 2010 et 2018 en France, d'après l'INCA (5).

Le cancer représente donc un véritable enjeu de santé publique en France.

1.3 Facteurs de risque

La transformation de cellules normales en cellules cancéreuses peut être provoquée par de nombreux facteurs ; externe, interne ou encore dû à notre patrimoine génétique.

1.3.1 Externes

Les facteurs de risques externes peuvent être liés à notre comportement ou nos habitudes de vie, mais aussi à l'environnement qui nous entoure.

Comme l'illustre la figure 3 ci-dessous, les principaux facteurs externes liés à notre comportement sont les suivants : le tabac, l'alcool, l'alimentation déséquilibrée, le surpoids, l'absence d'activité physique et le soleil (rayon Ultra-Violet) (7). D'autres facteurs, lié à l'environnement, tels que les infections par certains virus ou certaines bactéries, des polluants en milieu professionnel, ou encore des radiations ionisantes favorisent l'apparition de cellules cancéreuses (7). En agissant sur ces facteurs par la prévention, on estime que 40% des cancers peuvent être évités.

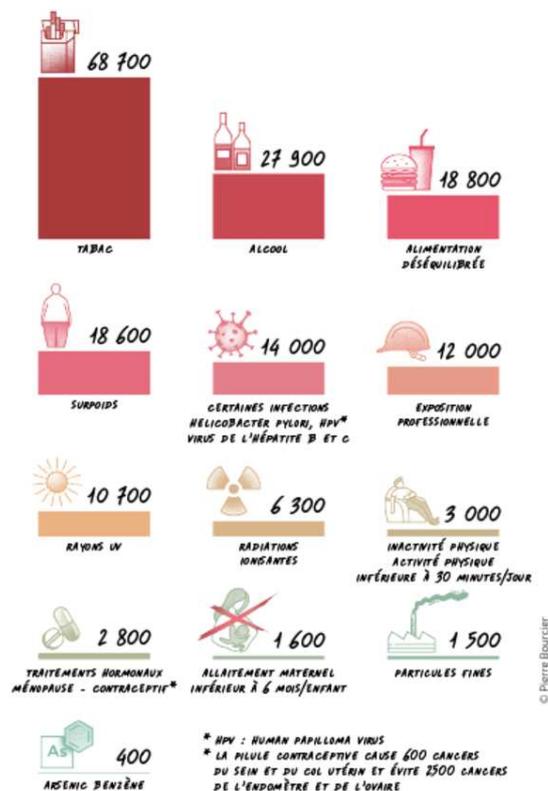


Figure 3: Schéma représentant le nombre de nouveaux cas de cancers chez les plus de 30 ans causés par différents facteurs de risque en 2015 en France, d'après l'INCA (7).

1.3.2 Internes

Les facteurs de risques internes sont liés à l'individu et son histoire, tel que son âge (particulièrement le vieillissement) ainsi que ses hormones (provoquant essentiellement le cancer du sein) (8).

1.3.3 Héritaires

Il existe également une origine héréditaire constitutionnelle qui augmente le risque de développer certains cancers : les mutations congénitales. Ce sont des mutations transmissibles à la naissance, omniprésentes dans toutes les cellules de l'organisme du descendant. Ces mutations délétères, héritées, n'impliquent pas systématiquement la survenue d'un cancer mais peuvent jouer un rôle dans son apparition. Dans ce cas, on parle de prédispositions génétiques à un cancer, liées à une altération constitutionnelle (9). Cette situation est peu fréquente et représente environ 5% des cancers. A ce jour, plus de 80 gènes de prédispositions génétiques aux cancers ont été identifiés. BRCA1 (*BR*east *C*ancer *g*ene 1) et BRCA2 (*BR*east *C*ancer *g*ene 2) sont les mutations héréditaires les plus connues. Elles engendrent un sur-risque important de cancers du sein et de l'ovaire (9).

Outre les prédispositions génétiques transmises à la naissance, certains facteurs environnementaux peuvent occasionner des mutations génétiques au cours de la vie des individus. On parle d'altérations constitutionnelles. Ces phénomènes expliquent un plus grand nombre de cas de cancer (8).

Après avoir vu les différents facteurs de risque des cancers, nous allons nous intéresser plus particulièrement à l'origine de ceux-ci dans le cadre de la thèse.

1.4 Origine

1.4.1 Le Projet Génome Humain (PGH) : fédérateur de la médecine génomique

Au cours des dernières années, les avancées technologiques et scientifiques ont considérablement amélioré la compréhension des mécanismes impliqués dans les cancers.

Tout a commencé lorsqu'en 1944, Oswald Theodore Avery démontre que l'ADN (Acide DésoxyriboNucléique) correspond au matériel génétique. Puis, en 1953, Francis Crick et le Dr Watson déterminent la structure de l'ADN (10). Ces dates clés sont le point de

départ du dogme de la biologie moléculaire. Depuis lors, la recherche fondamentale sur la séquence d'ADN a aidé les chercheurs et Professionnels De Santé (PDS) dans un large éventail d'applications, dont la prise en charge des cancers. Ces recherches ont considérablement augmenté lorsque le Projet Génome Humain (PGH) s'est finalisé, en 2003. Lancé en 1990 par le Ministère de l'Énergie des États-Unis et le *National Health Institute (NIH)* (11), le PGH fût un projet international de très grande envergure. En effet, ce projet permis de séquencer le génome humain entier. Il est aujourd'hui un véritable outil dans la compréhension des maladies humaines.

Le mot « génome » provient de la combinaison de deux mots : « gène » et « chromosome » (12). Selon le Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS), il est défini comme « l'ensemble de l'information génétique d'un organisme contenu dans chacune de ses cellules sous la forme de chromosomes. Le support du matériel du génome est l'ADN ». Dans le cas spécifique du cancer, la « génomique est l'étude des caractéristiques génétiques d'une tumeur » (13).

Depuis le PGH, d'autres projets ont vu le jour et notamment « *The Cancer Genome Atlas* » (TCGA) (14). Ce projet génomique caractérise les cancers d'une nouvelle façon. En effet, ils ne sont plus définis en fonction de la localisation de la tumeur mais en fonction des changements dynamiques du génome : les altérations. Le cancer est donc une maladie de notre ADN. Ce projet permet d'éclairer de nombreux mécanismes moléculaires de cancérisation tels que le processus à l'origine du cancer : l'oncogenèse.

1.4.2 Oncogenèse

Selon l'INCA, l'oncogenèse est défini comme le « processus de formation d'un cancer » (15). Ce processus est composé de plusieurs étapes et reflètent les altérations de certains gènes. Ces gènes altérés sont responsables de la transformation de cellules saines en cellules malignes, provoquant à terme, le cancer. En effet, ces gènes appelés oncogènes, codent pour des protéines qui contrôlent la prolifération cellulaire, l'apoptose ou les deux (16).

L'identification des oncogènes responsables de l'oncogenèse, est l'un des objectifs majeurs dans la recherche du cancer. Deux classes de gènes cancéreux ont été identifié (17) :

- Les proto-oncogènes

- Les gènes suppresseurs de tumeurs

Les proto-oncogènes ont pour rôle de favoriser la prolifération cellulaire. Une fois muté, les proto-oncogènes deviennent alors des oncogènes et entraînent une stimulation anormale de prolifération cellulaire (18). A l'inverse, les gènes suppresseurs de tumeurs ont pour rôle de freiner cette prolifération cellulaire. Une fois muté, ils vont donc entraîner une diminution anormale de celle-ci. Il existe également une autre catégorie de gènes impliquée dans l'apparition des cancers : les gènes « réparateurs de l'ADN ». Comme son nom l'indique, ces gènes réparent l'ADN des cellules lorsque celui-ci est altéré. Par conséquent, la déficience de ces gènes joue un rôle dans l'oncogenèse (18).

Dans la majorité des cas, ces altérations surviennent sur l'ADN de cellules dites « somatiques ». D'après le NIH, les cellules somatiques désignent l'ensemble des cellules de l'organismes après conception. En d'autres termes, ces cellules ne sont pas impliquées dans la reproduction, ni dans la fécondation (19). Ces cellules sont donc différentes des cellules dites « constitutionnelles » car elles ne sont pas transmises à la descendance. Comme nous l'avons vu précédemment dans cette thèse, ces anomalies moléculaires somatiques peuvent être dû au hasard ou à l'exposition de facteur de risque. Elles sont dites « acquises » au cours de la vie d'un individu, et sont propres à chacun.

1.4.3 Anomalies moléculaires tumorales

Lors des cancers, le génome des cellules tumorales peut être altéré en de multiples endroits. Par conséquent, les anomalies moléculaires peuvent se présenter sous différentes formes, tels que les mutations, les translocations, les amplifications ou encore les insertions et les délétions (20).

1.4.3.1 Mutations

Les mutations correspondent à la modification de la séquence d'un gène (cf. figure 4). Par exemple, la mutation du gène EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor*) est reconnu dans le cancer du poumon (20).

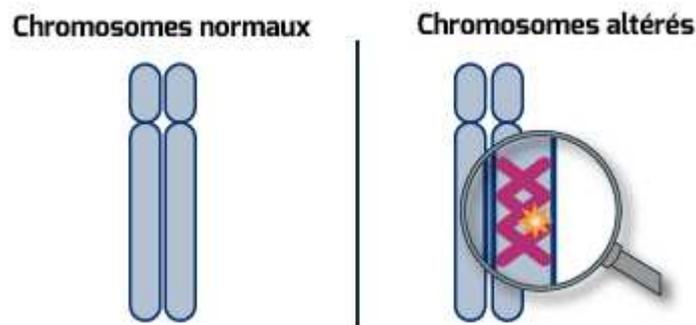


Figure 4: Schéma représentant une mutation chromosomiques impliquée dans le cancer, d'après l'INCA (20).

1.4.3.2 Translocations

Les translocations sont le déplacement d'un fragment de chromosome sur un autre chromosome, ou alors un échange de fragment chromosomique entre des chromosomes différents (cf. figure 5). La translocation BCR-ABL (*Breakpoint Cluster Region - Abelson Murine Leukaemia*) dans la Leucémie Myéloïde Chronique (LMC) illustre une translocation entre différents chromosomes (20).

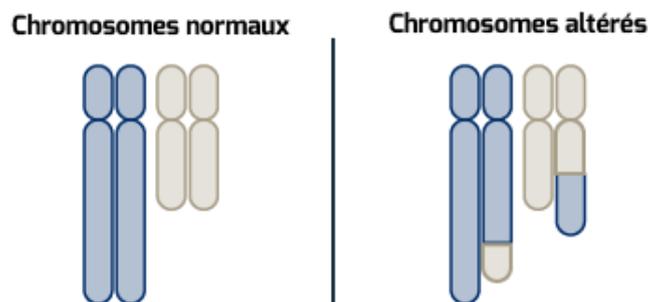


Figure 5: Schéma représentant une translocation chromosomiques impliquée dans le cancer, d'après l'INCA (20).

1.4.3.3 Amplifications

Les mutations par amplifications correspondent à l'augmentation anormale du nombre de copie du gène dans la cellule (cf. figure 6). Par exemple, dans le cas du cancer du sein, nous retrouvons une amplification du gène HER2 (*Human Epidermal Growth Factor Receptor 2*) (20).

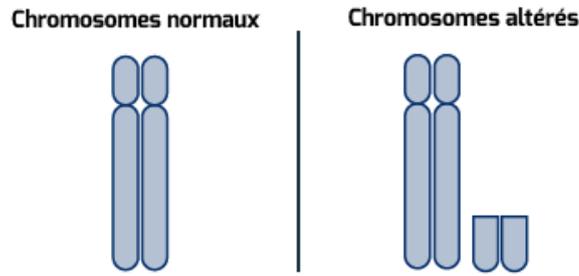


Figure 6: Schéma représentant une amplification chromosomiques impliquée dans le cancer, d'après l'INCA (20).

1.4.3.4 Délétions/Insertions

Les délétions ou insertions, comme son nom l'indique, correspondent à l'ajout ou à la suppression d'un fragment d'ADN (cf. figure 7) (20).

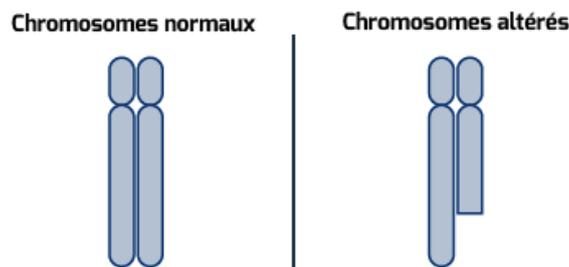


Figure 7: Schéma représentant une délétion chromosomiques impliquée dans le cancer d'après l'INCA (20).

Cette hétérogénéité de mutations tumorales explique, pour un même diagnostic, une sensibilité différente des individus face aux traitements : chimiothérapie, radiothérapie, entre autres. Par conséquent, les réponses aux traitements diffèrent d'un individu à l'autre. Comprendre les étapes initiales du développement des cancers est donc une priorité aujourd'hui. En effet, elles révèlent des informations cliniques indispensables pour la prise en charge d'un cancer (16).

1.5 Évolution

Les avancées de la science et de la recherche ont, non seulement, permis d'avoir une meilleure compréhension de l'origine des cancers mais aussi de comprendre son évolution au cours du temps. En effet, les tumeurs sont dynamiques dans le temps (évolution de la signalisation moléculaire tumorale) mais aussi dans l'espace (une autre voie de signalisation peut permettre aux cellules tumorales de proliférer indépendamment de la cible du médicament). De ce fait, un individu peut développer des résistances à son traitement (21). Cette résistance limitera l'efficacité du traitement initial. Il est donc important d'identifier le stade du cancer et de suivre son évolution afin d'adapter la prise en charge.

1.5.1 Classification clinique des stades du cancer

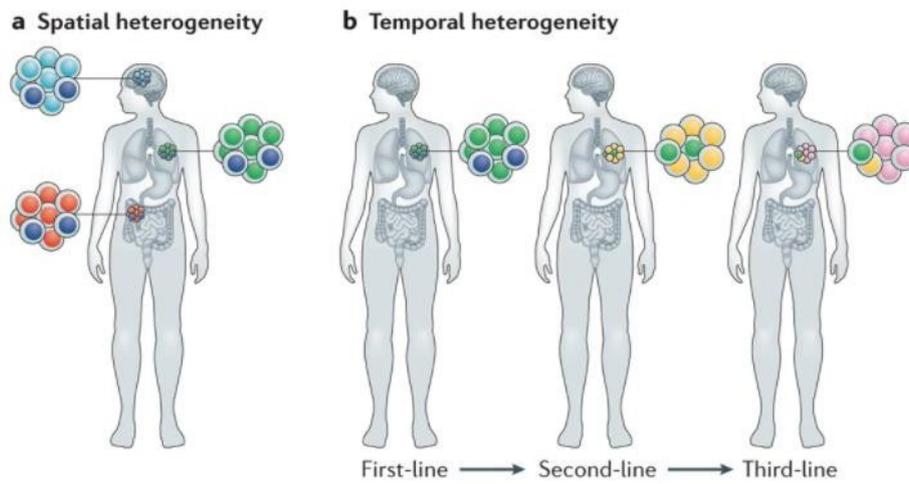
Développé par le cancérologue Pierre Denoix entre 1943 et 1952 (22), les tumeurs malignes sont classées à l'aide du système TNM (*Tumor, Node, Metastasis*). Cette classification permet d'avoir un langage universel traduisant la situation oncologique du patient. Reprise par l'Union Internationale Contre le Cancer (UICC) et de l'*American Joint Committee on Cancer (AJCC)*, elle est à la base des décisions de traitements. En effet, TNM signifie « Tumeur, Ganglion, Métastase ». Elle se base donc sur trois critères (23) :

- Tumeur : Ce paramètre indique la taille et l'infiltration de la tumeur. Il est numéroté de 1 à 4. Cela correspond au degré d'évolution de la maladie.
- Adénopathie : Ce paramètre indique l'envahissement des ganglions par les cellules cancéreuses. Il est numéroté de 1 à 3. Il donne des indications sur le degré de propagation du cancer.
- Métastase : Ce paramètre indique la présence ou non de métastase. Il est numéroté de 0 à 1. Il indique également le degré de propagation du cancer et donc est un indicateur de gravité.

Cette classification officielle est utilisée de nos jours par les sociétés savantes afin d'établir des recommandations concernant les prises en charges des patients en oncologie. Par exemple, la classification TNM est utilisée dans le référentiel Auvergne Rhône-Alpes en Oncologie Thoracique (AURA) (23).

1.5.2 Hétérogénéité intra-tumorale

En outre, une tumeur n'est pas un amas uniforme de cellules cancéreuses identiques. Elle est, en fait, composée de plusieurs types de cellules qui changent constamment. Des études récentes ont montré l'existence de cellules tumorales présentant différentes anomalies moléculaires au sein d'une même tumeur. C'est ce que l'on appelle l'hétérogénéité intra-tumorale (cf. figure 8) (21).



Nature Reviews | Clinical Oncology

Figure 8: Schéma caractérisant l'hétérogénéité intra-tumorale spatiale et temporelle (21).

Ainsi, comprendre l'hétérogénéité de la tumeur, être capable de contrer la résistance et trouver des stratégies thérapeutiques adaptées sont des axes de recherche majeurs en oncologie pour les années à venir (24). Nous allons par la suite, montrer le lien de ces découvertes avec les avancées scientifiques et médicales survenues ces dernières années et leurs applications en pratique clinique d'oncologie.

2 Chapitre 2 - La médecine de précision en oncologie : révolution de la génomique des cancers

2.1 La médecine de précision en oncologie

2.1.1 Historique des traitements anti-cancéreux

Dans le but de maximiser l'efficacité thérapeutique et de minimiser la toxicité, la sélection de patients appropriée à traiter est depuis longtemps un élément fondamental de la pratique clinique en oncologie (25). Cependant la complexité du cancer et son évolution constante rendent difficile la gestion des soins.

En effet, jusqu'aux années 1970, la localisation de la tumeur était l'un des facteurs déterminant du choix des traitements médicamenteux des patients (25). Par conséquent, pour un type de cancer et un stade de la maladie (par exemple : cancer du poumon de stade avancé), des traitements uniformes s'appliquaient aux patients, comme la chimiothérapie. Cette approche appelée « *One-size-fits-all approach* », qui signifie en réalité « thérapie universelle » a démontré certaines limites (26). Ces limites concernent notamment l'efficacité des médicaments. Prescrire une unique molécule pour traiter le cancer est une réelle source d'apparition de résistances tumorales. Cela se traduit par une diminution de l'efficacité du traitement. Mais pas uniquement, des problèmes de toxicités et d'implications fonctionnelles à long terme sont associés à cette approche (25).

A la suite des évolutions scientifiques et technologiques ces dernières années, notamment en génomique et génétique en oncologie, la prise en charge du cancer à évolué de façon considérable. En effet, les découvertes faites sur les mécanismes moléculaires de la tumeur permettent le développement de thérapies innovantes par le ciblage de mécanismes cellulaires spécifiques. A titre d'illustration, l'identification de la mutation BCR-ABL chez les patients atteints de LMC (27) en 1986 a permis le développement des premières thérapies dites « ciblées ». Ces thérapies représentent une rupture avec le modèle universelle « *one-size-fits-all approach* ». Cette découverte a ouvert la voie à de nombreuses recherches orientées sur des thérapies adaptés aux mutations moléculaires du patient et donc dites « personnalisées » (28).

2.1.2 Naissance de la médecine de précision

2.1.2.1 Définition

Le concept de « médecine personnalisée » possède de nombreuses définitions. De plus, celles-ci évoluent au cours du temps. Par conséquent, le terme de médecine personnalisée peut être également reconnu sous d'autres appellations, telle que de « médecine de précision », « médecine individualisée » ou encore « médecine stratifiée » (29).

Centré sur le patient, la médecine personnalisée est une approche émergente des soins de santé dans laquelle les caractéristiques d'un individu, y compris son profil génétique, guident les décisions cliniques (25). Selon la FDA (*Food Drug Administration*), la médecine personnalisée a pour objectif de fournir « le bon traitement, au bon patient, au bon moment » (30). La première étape pour identifier et faire correspondre le bon traitement au bon patient repose sur un diagnostic de haute précision. Nous nous focaliserons dans cette thèse à la médecine personnalisée appliquée à l'oncologie, et utiliserons le terme médecine de précision. L'enjeu de la médecine de précision consiste donc à choisir les options thérapeutiques adaptés aux spécificités biologiques de la tumeur du patient afin d'améliorer l'efficacité des traitements et, par conséquent, sa qualité de vie (1).

D'autre part, la Commission Européenne définit la médecine de précision d'un point de vue technique. Cette définition technique fait référence aux outils de diagnostic de précision dont, notamment, l'arrivée de nouvelles technologies de séquençage (31). En effet, ces innovations technologiques permettent de collecter les données génomiques des tumeurs.

La médecine de précision en oncologie, pilier de l'innovation thérapeutique se base donc sur les avancées scientifiques, la génération de données, la capacité analytique et les nouvelles technologies de diagnostic. De plus, il est important de souligner que la médecine de précision ne remplace pas les traitements existants car ceux-ci permettent actuellement de guérir un cancer sur deux. La médecine de précision va alors compléter l'arsenal thérapeutique existant (chimiothérapie, radiothérapie, chirurgie), en offrant de nouvelles possibilités de traitements (32). Cette approche est devenue un incontournable en oncologie aujourd'hui. En effet, elle joue un rôle fondamental dans la prévention du cancer, son diagnostic, son pronostic, ses traitements et son suivi (25).

2.1.2.2 Objectifs

L'oncologie, et notamment les cancers rares, sont aujourd'hui les principaux champs d'action de la médecine de précision. Nous soulignerons dans cette thèse, trois principaux objectifs de la médecine de précision en oncologie.

Le premier correspond à l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques afin de répondre à des besoins médicaux non satisfaits. En effet, le but est d'identifier les cibles moléculaires qui jouent un rôle dans l'apparition des tumeurs. Cette identification et compréhension de la maladie est primordiale pour les industries de santé afin de développer des médicaments innovants adaptés (33).

Le deuxième objectif est d'être en capacité de prédire la réponse au traitement. En d'autres termes, savoir différencier sur quel patient le médicament sera efficace et « répondant » et d'autres sans efficacité ou « non répondant » c'est-à-dire, sans amélioration clinique. Cela évitera les prescriptions inutiles voir néfastes, est représentera également un gain de temps pour le patient mais aussi de coût pour le système de santé (34).

Enfin, le dernier objectif est de lutter contre les résistances thérapeutiques (33). Comme nous l'avons évoqué précédemment avec les limites de la chimiothérapie et l'hétérogénéité intra-tumorale, les résistances aux traitements sont l'un des enjeux majeurs de la prise en charge en oncologie.

L'ambition de la médecine de précision en oncologie est forte car ces solutions vont au-delà du bénéfice du patient. Elles impactent tout son écosystème : patients, soignants, chercheurs, système de santé, payeurs, industries diagnostiques et pharmaceutiques. En effet, les données récoltées seront utilisées par tous et contribuerons à faire avancer les soins de santé (35).

Ces solutions, connues sous le terme d'analyse génomique, sont des outils d'identifications des altérations génomiques des tumeurs.

2.2 La génomique des cancers

2.2.1 Analyse génomique

2.2.1.1 Définition

L'analyse génomique est la lecture du génome d'un individu (36). Comme nous l'avons vu précédemment dans le cas de cancer, lire l'ADN des cellules malades permet de définir les caractéristiques moléculaires de la tumeur. L'assemblage de celles-ci détermine son profil génomique. Ce profil tumoral met en exergue que chaque cancer est alors unique lors de la phase de diagnostic. Les résultats de l'analyse génomique sont le point de départ de la médecine de précision : un traitement est prescrit individuellement au patient, en fonction de son profil génomique, des données biologiques de sa tumeur et de ses caractéristiques.

2.2.1.2 Biomarqueurs moléculaires

Au cours des dernières années, la connaissance de la biologie moléculaire du cancer s'est nettement améliorée. De ce fait, les études sur les marqueurs oncogènes se sont multipliées, avec des publications quotidiennes (37). Cette compréhension du rôle joué par ces marqueurs oncogènes, également appelés biomarqueurs, est essentielle dans l'approche personnalisée (38). Cependant, que sont les biomarqueurs ?

En 1998, le groupe de travail du NIH a défini un biomarqueur comme « une caractéristique qui est objectivement mesurée et évaluée comme indicateur de processus biologiques normaux ou pathologiques, ou de réponses pharmacologiques à une intervention thérapeutique » (traduction française) (39). En d'autres termes, les biomarqueurs sont des molécules qui sont mesurées avec fiabilité et précision. Ils indiquent un processus normal ou anormal qui se déroule dans l'organisme, ainsi que l'action du médicament sur nos cellules.

Comme nous pouvons le comprendre dans la figure 9 suivante, l'utilisation de ses biomarqueurs n'est pas limitée à la génomique. Ils peuvent aussi être utilisés à d'autres échelles : épigénomique, transcriptome ou même le protéome. De telle sorte que la présence de biomarqueurs ne se limite pas au cancer et peut caractériser d'autres maladies (par exemple : les maladies cardiaques).

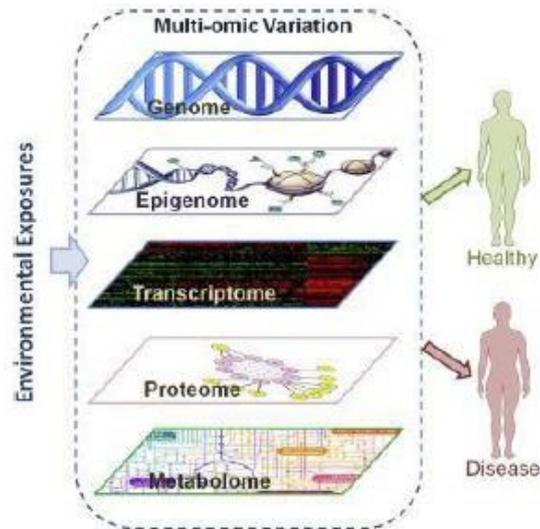


Figure 9: Schéma présentant les différents domaines d'application des biomarqueurs (40).

La glycémie par exemple, dosée dès 1848, est un biomarqueur reconnu et largement utilisé pour caractériser le diabète et prédire l'efficacité des molécules antidiabétiques (41). Les biomarqueurs peuvent correspondre à des caractéristiques simples tels que des caractéristiques cliniques (comme l'âge), biologiques (telle que la glycémie), radiologiques (le nombre d'organes présentant une tumeur) et à des caractéristiques plus récentes et complexes telles que les caractéristiques tumorales (la présence de mutations). Ces biomarqueurs se retrouvent donc dans le sang, l'urine, les selles, les tissus tumoraux ou d'autres tissus et fluides corporels (42).

Nous nous concentrons dans cette thèse sur la génomique. En effet, c'est à cette échelle que l'on trouve le taux le plus élevé de biomarqueurs en oncologie, associé à de nombreuses applications. Le choix des zones du génome à analyser sera fait en fonction du type de cancer. Deux types de biomarqueurs peuvent y être identifiés et sont les suivants (42) :

- Biomarqueurs tumoraux pronostiques
- Biomarqueurs tumoraux prédictifs

2.2.1.2.1 Biomarqueurs tumoraux pronostiques

Selon la définition de la Haute Autorité de Santé (HAS), la notion de biomarqueur tumorale pronostique est proche de celle de facteur de risque (43). Un biomarqueur tumorale pronostique est utilisé pour « prévoir l'évolution clinique de la maladie avant traitement ou dans le cadre d'un traitement standard » (42). Il permet d'identifier plusieurs éléments dont le niveau de risque de récurrence et le niveau d'agressivité de la tumeur.

Tiré de la littérature scientifique, un exemple connu est le score de récurrence. Il est particulièrement utile pour prédire la récurrence du cancer du sein sans ganglion et sa survie globale lors du traitement au tamoxifène (44).

2.2.1.2.2 Biomarqueurs tumoraux prédictifs

Selon la définition de la HAS, un marqueur prédictif peut être défini comme « un marqueur influençant l'effet d'un traitement et dont la capacité à modifier le résultat clinique du patient a été démontrée » (43). En d'autres termes, le biomarqueur tumoral prédictif est utilisé pour prédire la réponse ou non à un traitement donné.

A titre d'exemple, le biomarqueur HER2 prédit la réponse au trastuzumab dans le cancer du sein (45). De plus, les mutations activant KRAS (*Kirsten Rat Sarcoma Virus*) prédisent la résistance aux inhibiteurs de l'EGFR tel que le cetuximab dans le cancer colorectal (46).

2.2.1.3 Place des biomarqueurs dans la médecine de précision

La recherche de biomarqueurs est un pilier de la médecine de précision. En effet, c'est à l'aide de l'identification de biomarqueurs que les professionnels de santé sont aidés lors de différentes étapes du parcours de soins en oncologie : l'évaluation du risque, le dépistage, le diagnostic différentiel, la détermination du pronostic, la prédiction de la réponse au traitement et le suivi de la progression de la maladie (41).

Cette approche montre un intérêt croissant auprès des chercheurs depuis les années 2000, date de lancement des premières thérapies ciblées en France (47). Comme nous le voyons sur la figure 10 ci-dessous, il y a une nette croissance de l'utilisation de biomarqueurs dans les essais cliniques en oncologie. En effet, on passe en l'espace de 18 ans, de 15% à 55% d'utilisation (44).

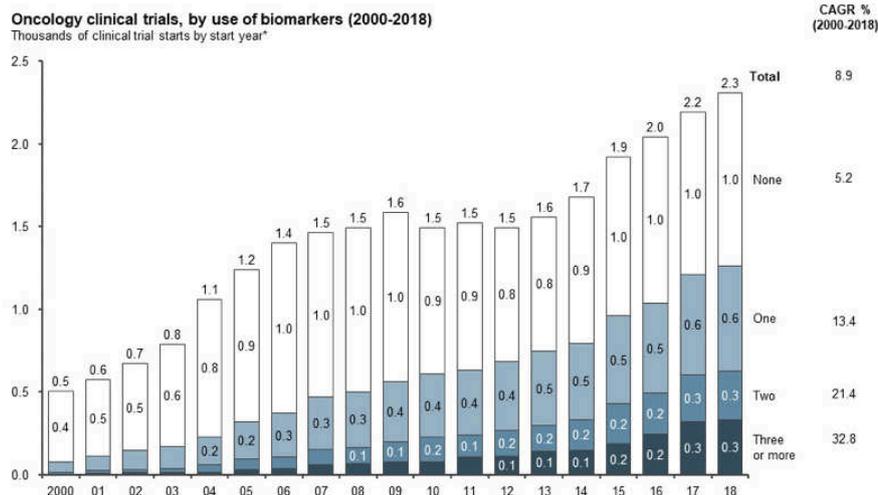


Figure 10: Diagramme en bâton présentant le nombre d'essais oncologiques utilisant des biomarqueurs entre 2000 et 2018 selon le taux de croissance annuel composé (CAGR) (48).

Les progrès récents dans la connaissance de la biologie des tumeurs, les techniques de dosage des biomarqueurs et les solutions d'analyses génomiques des tumeurs expliquent en partie cette accélération.

Dans l'ensemble, ces biomarqueurs sont étudiés dans tous les types de cancer (cf. figure 11). Les utilisations majeures se trouvent dans le cancer du sein, de la leucémie, du poumon, du lymphome, de la prostate, du mélanome, de la tête et du cou. Cette utilisation croissante a été nettement plus rapide dans le cancer du poumon. En effet, dans ce cas, le nombre d'essais de biomarqueurs dans les essais cliniques a doublé au cours des cinq dernières années seulement (48).

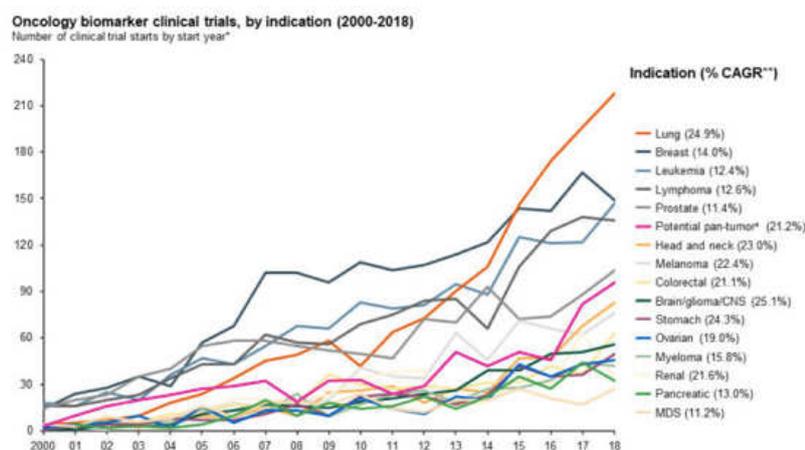


Figure 11: Graphique en courbe présentant la croissance des essais de biomarqueurs dans les essais cliniques depuis 2000 par indication de cancer (48).

2.2.1.4 Exemple de l'identification de biomarqueurs dans le cancer du poumon (CBNPC)

La recherche dans le domaine du cancer du poumon a connu une très forte évolution ces dernières années, notamment à l'aide de l'identification des biomarqueurs. Par conséquent, de grand progrès sont en cours, tant au niveau du diagnostic qu'au niveau des traitements. Malgré les avancées, les besoins médicaux non couverts restent forts en oncologie.

En effet, le cancer du poumon est le 3^{ème} cancer le plus fréquent en France et représente la 1^{ère} cause de décès chez l'homme et la 2^{ème} cause chez la femme (49). Les cancers du poumon sont, pour 85% d'entre eux, des Cancers Bronchiques « Non à Petites Cellules » (CBNPC) (50). Ils sont également appelés adénocarcinomes (cf. figure 12 et 13). C'est pour cela que nous nous focaliserons sur les CBNPC dans cette thèse. Nous allons donc nous pencher sur l'évolution majeure, apparue ces dernières années, de détection des biomarqueurs dans le CBNPC. En comparant la figure 12 (2015) et 13 (2017) tirées de deux études, nous constatons une grande augmentation du démembrement moléculaire.

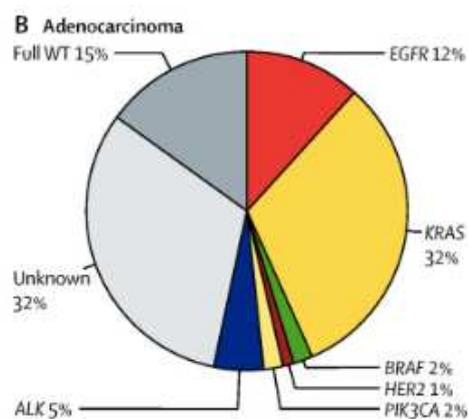


Figure 12: Diagramme circulaire présentant la fréquence des altérations génétique dans les six gènes de 18 679 échantillons analysés (exprimées en pourcentage d'échantillons positifs pour chaque altération moléculaire par rapport au nombre d'analyses disponible) dans l'adénocarcinome (2015) (51).

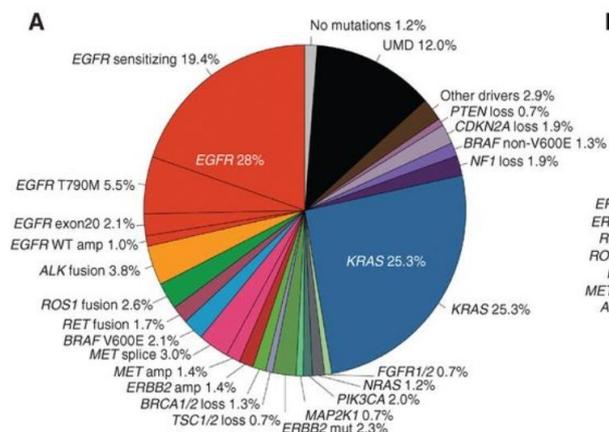


Figure 13: Diagramme circulaire présentant le spectre des facteurs oncogènes attribués aux 860 patients atteints d'adénocarcinome pulmonaire identifiés par MSK-IMPACT (2017) (52).

De plus, ces études démontrent qu'en 2015 (51) seulement 21% des altérations sont potentiellement actionnables contre 87% d'altérations actionnables en 2017 (52). Afin de mieux comprendre, il est nécessaire de définir ce qu'est un biomarqueur « actionnable ». Cette notion « d'actionnabilité » est primordiale pour comprendre l'évolution des traitements anti-cancéreux, autrement dit, de l'arrivée des thérapies ciblées et d'immunothérapies. Un biomarqueur actionnable est donc un « biomarqueur associé à un traitement ciblé, visant à prévenir ou diminuer les symptômes ou une maladie » (53). Ces biomarqueurs identifiés vont alors permettre le développement de thérapies adaptées au profil tumoral du patient.

De par ses nombreuses altérations, le modèle du cancer broncho-pulmonaire est l'un des premiers modèles dans lequel les PDS ont appliqué la stratégie moléculaire à l'heure actuelle. Cette approche moléculaire est un véritable changement dans la prise en charge des cancers. Celle-ci n'est plus basée sur la localisation de la tumeur mais elle est guidée par le rôle des agents biologiques impliqués dans les altérations génomiques de la tumeur. Cela montre que, pour un même organe, plusieurs sous-types de cancers existent. Chaque sous-type ayant des anomalies moléculaires différentes et, de ce fait, un traitement adapté.

L'un des principaux objectifs de l'identification de biomarqueurs est le ciblage thérapeutique. Nous retrouvons dans la figure 14 ci-dessous, les biomarqueurs associés aux thérapies ciblées.

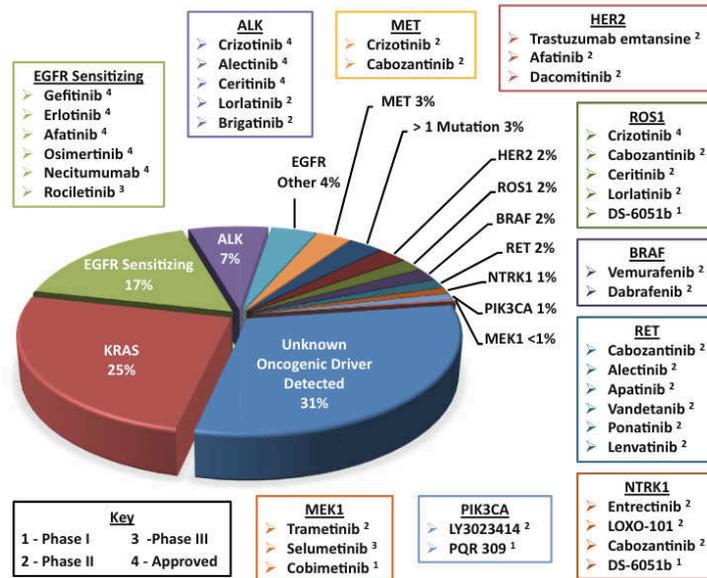


Figure 14: Diagramme circulaire présentant la fréquence des aberrations moléculaires de divers facteurs oncogènes dans les adénocarcinomes pulmonaires et médicaments actuellement disponibles contre ces protéines oncogènes (54).

En 2004, la molécule gefitinib est la première démonstration d'un biomarqueur actionnable dans le traitement du CBNPC. La mutation active de l'EGFR (55) fut le point de départ du développement du médicament. Quelques années plus tard (2008-2009), cette stratégie moléculaire fut adoptée dans les pratiques cliniques. Dès lors, d'autres molécules correspondantes ont été identifiées (erlotinib, afatinib, osimertinib, necitumumab et rociletinib).

Il existe donc plusieurs traitements de médecine de précision pour un même cancer. Dans le cas du CBNPC, il en existe une trentaine. De plus, plusieurs molécules peuvent avoir un mécanisme d'action similaire. Par exemple, le trastuzumab, l'afatinib et le dacomitinib visent la protéine HER2 et ont le même mécanisme d'action. Enfin, une même thérapie ciblée peut être prescrite dans différents types de cancer, comme le trastuzumab, indiquée dans le cancer du sein et du poumon avec une surexpression de la protéine HER2 (56).

Même si le modèle du cancer du poumon est le modèle le plus avancé, il reste cependant encore 30% de biomarqueurs d'origine inconnue. Cette nouvelle approche montre donc ses limites. Elle ne couvre pas encore toutes les altérations du cancer du poumon de nos jours. Plus généralement, cette approche ne concerne pas encore tous les types de cancers.

2.2.2 Thérapies dites de « précision »

2.2.2.1 Définition

Comme évoqué précédemment dans cette thèse, les premières thérapies ciblées sont autorisées en France depuis les années 2000. Elles sont venues compléter l'arsenal thérapeutique existant, représenté pour la majorité, par les chimiothérapies (47).

La figure 15 présente l'arsenal thérapeutique du cancer. L'arsenal est composé de produits radio-pharmaceutiques, de chimiothérapies conventionnelles mais aussi d'immunothérapies et d'inhibiteurs de mécanismes oncogéniques (dont les thérapies ciblées). Dans le cadre de la médecine personnalisée, les nouveaux traitements de précision, sont pour la majorité les immunothérapies spécifiques et les thérapies ciblées.

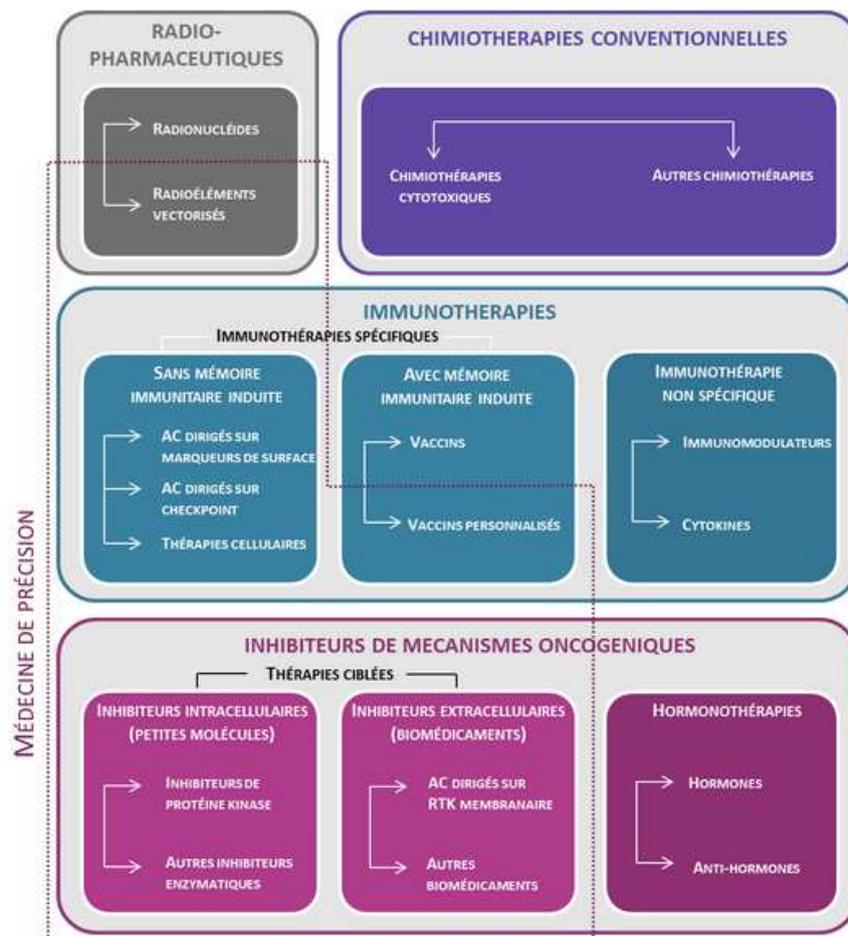


Figure 15: Schéma de la classification des médicaments anticancéreux et périmètre de la médecine de précision, d'après l'INCA (57).

Le cancer étant une maladie causée par l'accumulation de mutations de l'ADN, les thérapies ciblées anticancéreuses s'attaquent spécifiquement aux anomalies moléculaires en bloquant la croissance et/ou la propagation des cellules tumorales (57).

Le mode d'action des thérapies ciblées repose sur l'inhibition des mécanismes de l'oncogénèse. Il porte une attention particulière aux cellules cancéreuses (et non à leur environnement). C'est pour cela que nous nous intéresserons plus particulièrement aux thérapies ciblées dans cette thèse.

2.2.2.2 Développement des thérapies ciblées

On compte près de 800 thérapies ciblées en développement dans le monde et 91% des molécules développées aujourd'hui sont des thérapies ciblées (cf. figure 16) (58).

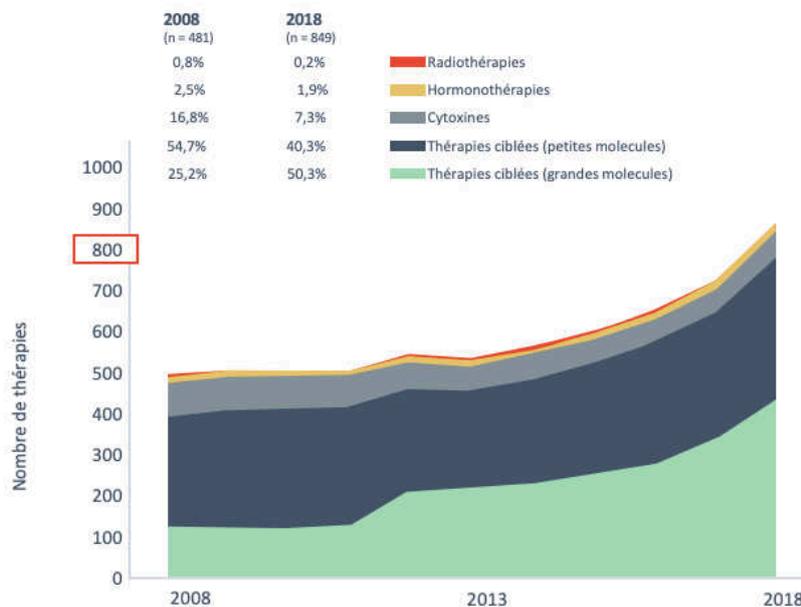


Figure 16: Graphique en aires présentant le nombre de thérapies anticancéreuses en développement entre 2008 et 2018, d'après IQVIA (58).

En 2019, on dénombre une cinquantaine de thérapies ciblées anticancéreuses disposant d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en France (59). De plus, 70% des médicaments développés en oncologie sont des médicaments de précision (42).

Il est intéressant de voir l'équivalent des AMM sur le marché américain, en tant que grand acteur en médecine de précision. Aux États-Unis, on compte 64 thérapies ciblées anticancéreuses (correspondant à « *therapeutic agents* » sur le tableau I) approuvées par la FDA pour 130 indications (60). Ces thérapies sont basées sur 24 altérations moléculaires actionnables (61) (correspondant à « *gene target* » sur le tableau I).

Tableau 1: Thérapies ciblées de tumeur solide approuvées par la FDA en 2019 précisant les cibles thérapeutiques et les altérations génomiques (58).

GENE TARGET	GENOMIC ALTERATION	MALIGNANCY	THERAPEUTIC AGENTS
EML4-ALK [†]	Rearrangement	Lung Cancer	Crizotinib, Alectinib, Ceritinib, Brigatinib, Lorlatinib
BRAF [*]	Mutation	Melanoma	Vemurafenib, Dabrafenib, Trametinib, Cobimetinib, Encorafenib, Binimetinib
BRCA1/2 [*]	Mutation	Anaplastic thyroid cancer, lung cancer	Dabrafenib, trametinib
CK1T [*]	Mutation	Ovarian Cancer, Prostate Cancer	Olaparib, Niraparib, Talazoparib, Rucaparib
EGFR [*]	Mutation	Triple negative breast cancer	Olaparib
EGFR [*]	Mutation	GIST, Mastocytosis	Imatinib, Sunitinib, Regorafenib
EGFR [*]	Mutation	Lung Cancer	Erlotinib, Gefitinib, Afatinib, Osimertinib, Dacomitinib
EGFR [*]	Expression	Colon	Cetuximab, Panitumumab
HER2 [*]	Amplification, overexpression	Lung Cancers	Necitumumab
HER2 [*]	Amplification, overexpression	Breast Cancer	Trastuzumab, Lapatinib, Pertuzumab, Ado-trastuzumab emtansine, Neratinib
FGFR3, FGFR2 [*]	Amplification, overexpression	Gastric Cancer	Trastuzumab
Homologous Recombination Deficiency (HRD) [†]	Mutation	Bladder cancer	Erdafitinib
C-KIT [*]	Composite	Ovarian cancer	Niraparib
Mismatch Repair (MMR) [*]	Mutation, expression	GIST	Imatinib, sunitinib, regorafenib
NTRK [*]	Expression, mutation	Tumor-agnostic, MSI-H Cancers	Pembrolizumab
PDGFRA [*]	Expression, mutation	Colorectal MSI-H Cancers	Nivolumab
COL1A1-PDGFB	Fusion	Tumor-agnostic, NTRK+ cancers	Entrectinib, larotrectinib
PDL-1 [*]	Mutation	GIST, Sarcoma	Imatinib, Sunitinib, Olaratumab
PI3K [*]	Rearrangement	Dermatofibrosarcoma protuberans	Imatinib
SMO and PTCH1	Expression	Lung, triple negative breast, urothelial, cervical cancer	Pembrolizumab, atezolizumab
K-RAS [*]	Mutation	Breast Cancer	Alpelisib
RET [*]	Mutation	Basal Cell Carcinoma	Vismodegib, Sonidegib
ROS-1 [*]	Mutation	Colon cancer	Cetuximab, panitumumab (in RAS-non mutated)
VEGF/VEGFR	Expression	Thyroid Cancer	Vandetanib, Cabozantinib, Lenvatinib
CDK4/6	Rearrangement	Lung cancer	Crizotinib, Entrectinib
mTOR	Expression	Kidney, Colon, Lung, Gastric, Cervix, Ovarian Cancers	Bevacizumab, Ramucicirumab, Regorafenib, Ziv-aflibercept, Axitinib, Pazopanib, Sunitinib, Sorafenib
Estrogen Receptor [*]	Amplification	Breast Cancer	Palbociclib, Ribociclib, Abemaciclib
Androgen Receptor	Mutation	Breast, Renal, Brain Cancers	Everolimus, Temozolimus
	Expression	Breast Cancer	Tamoxifen, fulvestrant, anastrozole, letrozole, exemestane, everolimus, palbociclib, ribociclib, abemaciclib
	Expression	Prostate Cancer	Abiraterone, Enzalutamide, Apalutamide, Darolutamide

[†] in 2019(modified from [63]).

* Required for prescription.

Le point intéressant ici est que, pour la prescription de 19 des thérapies ciblées sur les 64, une détection de l'altération conditionne l'accès au traitement. En effet, la plupart des biomarqueurs ont été co-développés au cours des essais cliniques des thérapies ciblées ces dernières années. Cela implique que leur identification permet également de valider la prescription du traitement. Ces biomarqueurs spécifiques sont alors appelés « biomarqueur compagnon ». Ils vont de pair avec une thérapie ciblée.

Afin d'identifier les patients susceptibles de tirer un bénéfice des thérapies ciblées, des examens sont effectués en laboratoire. On parle de tests moléculaires. Ces tests déterminent l'accès aux thérapies ciblées en fonction des anomalies moléculaires mises en évidence (62).

2.2.3 Diagnostic en oncologie de précision : diagnostic moléculaire

2.2.3.1 Diagnostic général des cancers

L'étape de diagnostic est une étape cruciale dans la prise en charge de la maladie. Elle a pour objectif de confirmer ou non la présence de cancer chez un patient ayant des symptômes évocateurs ou alors, de confirmer un résultat positif à un test de dépistage. Le diagnostic du cancer nécessite plusieurs tests cliniques, biologiques et d'imageries. Ils sont accompagnés de tests histologiques et de bilans d'extensions. L'ensemble des informations obtenues au cours des examens permettent par la suite de proposer une stratégie de traitement adaptée aux patients (63). Le flux diagnostic des patients s'articule, par conséquent, d'une équipe multidisciplinaire. L'équipe comprend le médecin référent, l'oncologue médical, le chirurgien, le radiologue, l'anatomopathologiste et le biologiste moléculaire.

2.2.3.1.1 Examen clinique

L'examen clinique permet de mesurer un certain nombre d'indicateur de l'état du patient tel que son pouls, sa tension, sa respiration. Il permet aussi de conduire un examen spécifique de la région potentiellement atteinte telle que la palpation mammaire. Cet examen a pour but de détecter la présence d'une tumeur mais aussi d'évaluer sa gravité en repérant la présence de métastases (64).

2.2.3.1.2 Examen biologique

L'examen biologique permet de mesurer des paramètres relatifs à l'état de santé général du patient à l'aide d'un bilan sanguin et/ou urinaire. Nous retrouvons ici le dosage des biomarqueurs tumoraux (64).

2.2.3.1.3 Examen d'imagerie

L'imagerie médicale correspond à un ensemble de techniques permettant d'obtenir des images des parties internes du corps. Grâce à ses images, les PDS peuvent caractériser la tumeur avec sa taille, sa forme et sa localisation tumorale. Ces méthodes évaluent la possibilité d'une chirurgie curative (exérèse de la tumeur) et déterminent, en partie, les traitements. Ces examens sont la radiographie, l'échographie, le scanner, l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM), la scintigraphie, le PET-Scan (PET pour Tomographie par Emission de Positrons) (64).

2.2.3.1.4 Biopsie

La biopsie permet, à elle seule, de confirmer le diagnostic et précise la nature de la lésion cancéreuse. C'est donc un examen incontournable lors du diagnostic des cancers. La biopsie consiste en pratique au prélèvement d'un échantillon, tissulaire ou liquide (64).

2.2.3.1.4.1 Tissulaire

Comme son nom l'indique, la biopsie tissulaire définit les anomalies présentes dans l'ADN tumoral du tissu prélevé.

2.2.3.1.4.2 Liquide

Méthode non invasive, la biopsie liquide est en réalité un prélèvement sanguin. Elle est particulièrement utile lorsque le prélèvement de tissu n'est pas envisageable. Suscitant un grand intérêt, elle est le sujet de nombreuses publications actuellement. En effet, elle se base sur l'ADN tumoral circulant à la différence de la biopsie tissulaire. Elle est, de ce fait, particulièrement intéressante dans le suivi des cancers (65).

2.2.3.1.5 Examen anatomopathologique

Plus connu sous le terme d'examen « anapath », cet examen consiste à analyser un échantillon (tissulaire ou liquide) prélevé lors de la biopsie. Cette analyse va permettre d'identifier les caractéristiques phénotypiques correspondant à ses aspects observables (par opposition au génotype). Les molécules en surface, ou l'amplification protéiques en sont des exemples (33). Elle se fait en parallèle des tests moléculaires, qui seront expliqués par la suite.

2.2.3.1.6 Bilan d'extension

Comme vu précédemment, le cancer évolue au cours du temps. Le bilan d'extension correspond à un ensemble d'examen destinés à connaître le stade d'évolution du cancer et son éventuelle propagation à d'autres organes sous la forme de métastases (66).

2.2.3.2 Diagnostic moléculaire, dit de précision

Contribuer à la réduction du fardeau sociale du cancer dépend indirectement de la qualité et la précision du diagnostic posé. L'amélioration de cette étape conduit à des soins adaptés au profil tumoral du patient et fait partie de la médecine de précision.

Une fois le diagnostic classique posé, un diagnostic complémentaire, plus poussé peut être réalisé. Afin de comprendre comment le test moléculaire est inscrit dans le parcours diagnostique du patient, nous prendrons l'exemple concret du CBNPC sachant que les mêmes étapes s'appliquent à tous les cancers (cf. figure 17) (67).

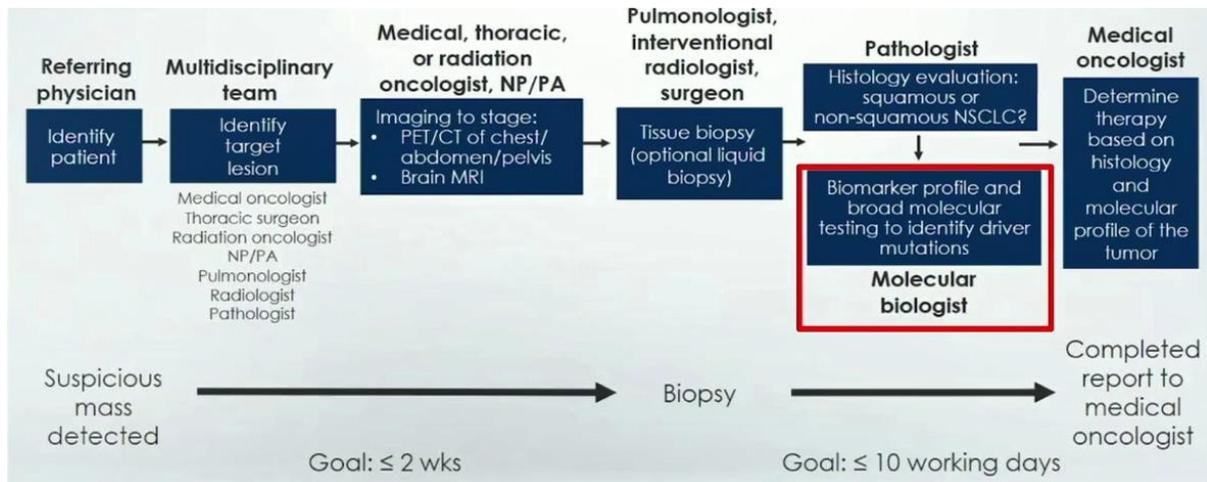


Figure 17: Schéma multidisciplinaire et calendrier des meilleures pratiques pour chaque étape du diagnostic suivant la prise en charge du patient avec un CBNPC (67).

Nous retrouvons sur la figure 17 les étapes évoquées précédemment avec l'identification du patient, l'identification de la lésion, l'étape d'imagerie et l'étape de biopsie. Après ces quatre étapes préliminaires, un test moléculaire peut avoir lieu, en parallèle de l'évaluation de l'anapath.

2.2.3.2.1 Test moléculaire

Le test moléculaire vise à détecter d'éventuelles anomalies moléculaires dans la tumeur du patient (20). Ce test détermine la possibilité pour un patient d'accéder à une thérapie ciblée mais aussi de suivre la maladie. Il est donc primordial pour orienter et suivre la stratégie de médecine de précision. Ainsi, la décision thérapeutique sera basée non seulement sur l'histologie mais aussi sur le profil moléculaire de la tumeur.

2.2.3.2.1.1 Test diagnostic compagnon

La médecine de précision repose sur une approche innovante et disruptive, celle de la « théranostic ». La théranostic est un néologisme qui dérive de la contraction des mots « thérapeutique » et « diagnostic ». Elle est définie comme « l'utilisation d'un test diagnostique, identifiant un marqueur, pour orienter la stratégie thérapeutique du patient en fonction de son statut pour le marqueur » (43).

Le test compagnon illustre cette approche. En effet, en détectant les spécificités moléculaires de la tumeur, il permet de sélectionner, en fonction des statuts prédictifs identifiés pour un test, uniquement les patients positifs. Par conséquent, ces patients sont fortement susceptibles d'avoir un bénéfice par la thérapie ciblée.

2.2.3.2.2 Méthodes d'analyses

La mise en évidence des modifications génomiques responsables de l'oncogenèse fait appel à trois principales techniques : l'ImmunoHistoChimie (IHC), l'Hybridation In Situ (ISH) et le séquençage des gènes (68). Les deux premières méthodes (IHC et ISH) sont essentiellement des approches mono-géniques, c'est-à-dire qu'elles sont utilisées pour détecter un seul gène à la fois. La dernière méthode (séquençage des gènes) diffère par son approche multigénique.

2.2.3.2.2.1 ImmunoHistoChimie (IHC)

L'IHC est une méthode qui a pour but de détecter la présence et la quantité de certaines protéines cellulaires (68). Cette méthode est particulièrement intéressante dans le cas des CBNPC afin d'explorer les interactions entre la cellule tumorale et son environnement immunitaire. Par conséquent, elle permet d'identifier les altérations actionnables.

A titre d'exemple, l'axe PD-L1 (*Programmed Death-Ligand 1*) a été identifié comme induisant une immunosuppression de la réponse immunitaire, amenant à la progression du CBNPC. Les tests d'évaluation du statut PD-L1 fait par IHC sont donc utilisés afin de prédire la réponse aux immunothérapies ciblant l'axe PD-1(*Programmed Cell Death Protein*)/PD-L1 (action bloquante) dans les CBNPC de stade avancé ou métastatique (69).

2.2.3.2.2.2 Hybridation In Situ (ISH)

L'ISH permet de voir si un gène présente des anomalies (68). C'est la technique de référence pour détecter des anomalies de type amplification/délétion.

A titre d'exemple, ces amplifications sont utiles dans le diagnostic des liposarcomes différenciés pour lesquels il y a une amplification des gènes CD4 (*Cluster of Differentiation 4*) et MDM2 (*Mouse Double Minute 2*) (70).

2.2.3.2.2.3 Séquençage des gènes

Le séquençage des gènes est la méthode la plus récente de l'analyse génomique. Décrite il y a plus de 30 ans, cette méthode consiste à déterminer l'ordre d'enchaînement de bases A, C, G et T de nucléotides pour un fragment d'ADN donné (71). Elle permet de séquencer simultanément des centaines de millions de fragments de gènes en fonction des technologies. Elle sera approfondie dans la suite de cette thèse (partie 1- chapitre 3).

Après avoir vu l'apport de la médecine de précision en oncologie et comment l'analyse génomique s'inscrit dans le diagnostic des cancers, nous allons voir par quels outils et technologies l'analyse génomique est réalisable de nos jours.

3 Chapitre 3 - Nouvelle technologie au service de la médecine de précision en oncologie : Le Séquençage de Nouvelle Génération (NGS)

Après avoir évoqué brièvement les méthodes d'analyse génomique dont le séquençage de l'ADN lors du diagnostic moléculaire, nous nous intéresserons dès à présent à comprendre comment les techniques de séquençages de nouvelle génération ont vu le jour et leur rôle au service de la médecine de précision.

3.1 Historique

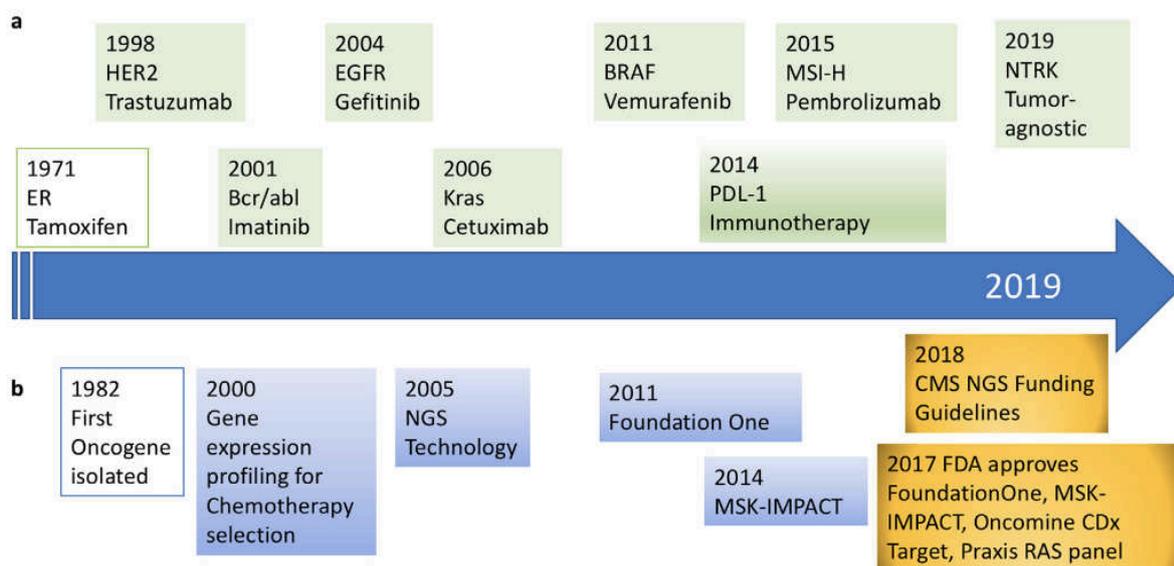


Figure 18: Frise chronologique des principaux faits marquants de la médecine de précision en oncologie clinique. a) Repères thérapeutiques et leurs cibles moléculaires (en vert). b) Technologies de diagnostic les plus pertinentes (en bleu). c) Repères réglementaires (en jaune) (61).

Cette frise chronologique (cf. figure 18) met en évidence le co-développement des avancées scientifiques (en vert) avec les avancées technologiques (en bleu) mais aussi réglementaires (en jaune). Cette frise rappelle l'arrivée des premières thérapies ciblées en oncologie, approuvées spécifiquement contre une cible moléculaire. Nous retrouvons dans la figure le trastuzumab (1998), indiqué dans le traitement du cancer du sein HER2 positif et l'imatinib (2001), indiqué dans le traitement de la LMC à récepteurs BCR-ABL positif (61). Au cours des 20 années qui ont suivi, cette figure montre le nombre d'altérations exploitables croissant pour lequel il y a eu le développement d'une thérapie ciblée par la suite (EGFR/gefitinib, KRAS/cetuximab, BRAF (proto-oncogene B-Raf)/vemurafenib ...). Ce développement s'est fait grâce à l'avancée des connaissances moléculaires, acquises à l'aide du développement des technologies de séquençage du génome.

Nous voyons l'arrivée des technologies NGS en 2005, date à laquelle le projet TCGA fût lancé pour cartographier le génome humain du cancer. Dans la suite de cette thèse, nous verrons les différentes technologies de NGS mais aussi la technologie précurseur : le séquençage de Sanger. Cette évolution fulgurante des avancées scientifiques est donc étroitement liée à l'avancée des technologies et à l'autorisation des tests spécifiques sur le marché (61).

3.1.1 Séquençage de Sanger

Cette évolution a commencé avec des technologies très restreintes comme le séquençage de l'ADN par Sanger en 1977. Depuis sa publication en 1977, le séquençage de Sanger est universellement utilisé. Grâce à son très faible taux d'erreur, il reste le « *gold standard* » (test de référence) du séquençage de l'ADN aujourd'hui.

Le séquençage de Sanger détermine précisément l'ordre des nucléotides d'un fragment d'ADN donné. Cette méthode a permis de grands progrès puisqu'elle a été utilisée dans le cadre du PGH décrit précédemment. Cependant, même si elle est toujours utilisée, cette méthode présente des faiblesses car c'est un processus lent et coûteux (72).

Le PGH (en jaune sur la figure 19) marque le point de départ du développement des technologies de nouvelle génération. Apparue en 2005, la technique de séquençage 454 est la première technologie de NGS sur le marché (en violet sur la figure). Par la suite, d'autres technologies sont arrivées telles que la technologie d'Illumina (*SOLID*) ou celle de Thermo Fisher (*Ion Torrent*) par exemple.

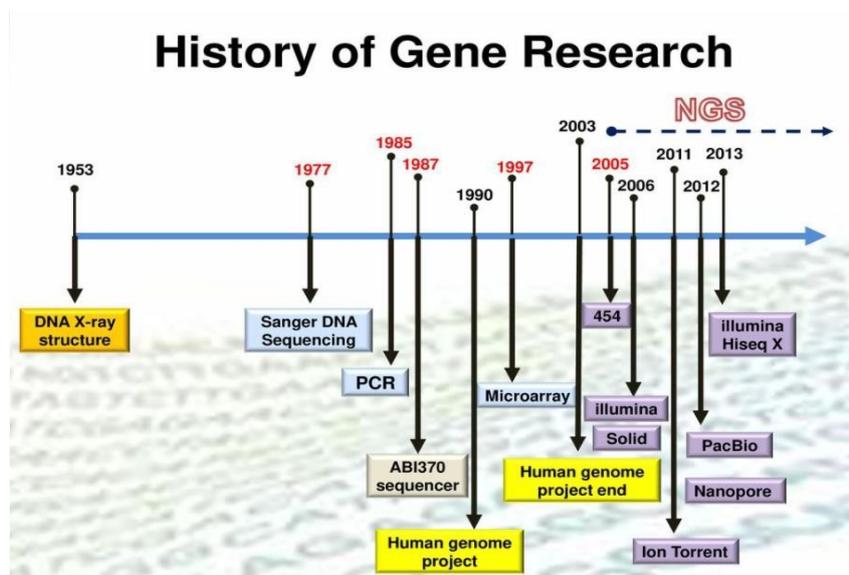


Figure 19: Frise chronologique de la recherche de gène de 1953 à 2013 avec les technologies pertinentes associées (40).

Nous avons donc accès à des technologies importantes, innovantes, suivies par des applications pharmacologiques. Par conséquent, le développement de molécules de médecine de précision est important.

3.1.2 Naissance du NGS

Le terme de séquençage de nouvelle génération est un terme désignant un séquençage à haut débit. La principale différence avec la méthode de Sanger est que le NGS permet une analyse massive de gènes en parallèle, avec des milliers voir des millions de molécules d'ADN ou d'ARN (*Ribonucleic acid*) simultanément (10). La différence des deux méthodes se basent donc sur la vitesse de séquençage. De plus, elle prend en compte tout le spectre des anomalies présentes dans le cancer.

L'objectif ici n'est pas de rentrer dans les détails techniques des mécanismes de séquençage mais de comprendre son intérêt dans l'approche de la médecine de précision.

3.2 Vue d'ensemble des technologies de NGS

Le NGS regroupe un ensemble de techniques avec des applications répondant à différents besoins. Comme nous pouvons le voir sur le tableau II, il existe quatre principales techniques, à savoir, le séquençage ciblé de l'ADN, le séquençage de l'ARN, le séquençage de l'exome entier (*Whole Exome Sequencing*) et le séquençage du génome entier (*Whole Genome Sequencing*).

Tableau II: Technologies de NGS avec le type de matériel requis, la largeur de séquençage, les résultats et applications (73).

Technique	Matériel	Séquençage	Résultats	Applications
Séquençage ciblé (panel, capture)	Paraffine	50-500 gènes ;Tissu tumoral ou constitutionnel	Mutations ANC [®]	Diagnostic Thérapeutique
RNA Sequencing	Congelé	Ensemble des transcrits ; Tissu tumoral	Gènes de fusion Profils d'expression Mutations	Diagnostic Recherche
Whole exome sequencing	Congelé	Ensemble des exomes ;Tissu tumoral et constitutionnel	Mutations ANC [®]	Recherche
Whole Genome Sequencing	Congelé	Ensemble du génome;Tissu tumoral et constitutionnel	Mutations ANC [®] SNP	Recherche

Nous définirons par la suite l'ensemble de ces techniques puis nous détaillerons le séquençage ciblé appliqué en pratique clinique en oncologie.

3.2.1 Séquençage ciblé de l'ADN

Le séquençage ciblé est l'application du NGS la plus utilisée, notamment en diagnostic et en thérapeutique. Elle peut contenir différentes tailles de panel de gènes, allant de 50 à 500 gènes. Cette taille de panel varie en fonction des besoins des biologistes moléculaires et de la situation clinique du patient (73). Dans cette thèse, on déclinera cette technique en deux principaux tests :

- Le test NGS « *hotspot* » multigénique
- Le test de profilage génomique large (« *Comprehensive Genomic Profiling* », CGP)

Ces tests détectent les altérations génomiques de l'ADN. Comme nous l'avons vu précédemment, les altérations génomiques de l'ADN sont diversifiées et peuvent être distinguées en quatre grandes catégories :

- Substitutions de bases
- Insertions/délétions de gènes
- Altérations du nombre de copies
- Réarrangements de gènes

Nous verrons par la suite la spécificité des deux tests et l'identification de ces altérations génomiques.

3.2.1.1 Test NGS « *hotspot* » multigénique

L'approche NGS « *hotspot* » permet de rechercher des gènes sur des portions prédéfinies, souvent impliqués dans les cancers (cf. figure 20).

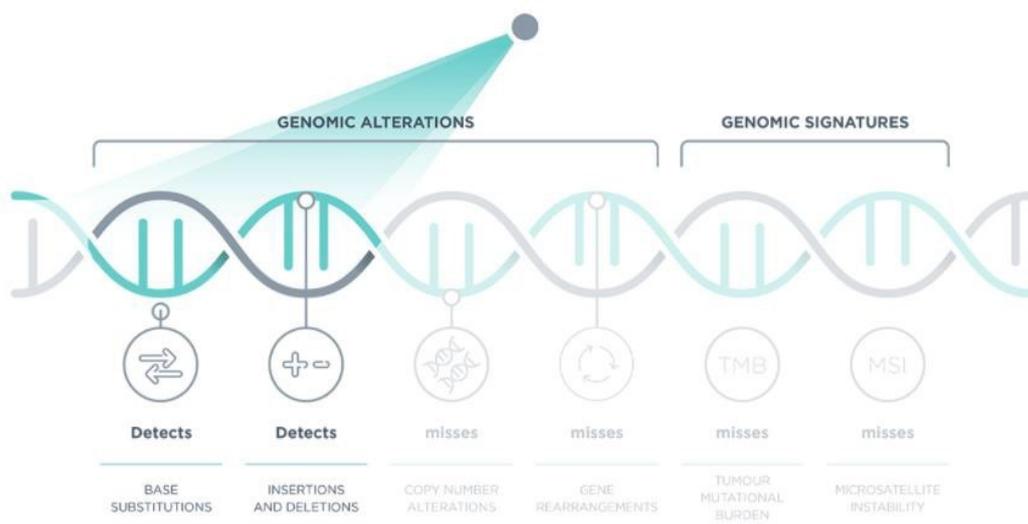


Figure 20: Schéma caractérisant le champ de détection du test NGS "hotspot" multigénique (74).

Cependant ces panels de séquençage NGS présentent les mêmes faiblesses que l'approche mono-génique (par PCR (*Polymerase Chain Reaction*), ISH, IHC). En effet, comme le test n'analyse que des portions limitées et prédéfinies des gènes, cette approche n'interroge pas l'ensemble des régions codantes des gènes. Elle ne détecte pas toutes les classes d'altérations génomiques. Tel que nous le voyons sur la figure, elle détecte uniquement les substitutions de bases et les insertions/délétions par exemple. Ces limites représentent donc une perte de chance pour le patient car les altérations rares et nouvelles seront manquées (74).

3.2.1.2 Profilage génomique large (CGP)

En revanche, la technique plus innovante, appelée profilage génomique large (CGP), est un test de génotypage complet qui permet de détecter une couverture génétique plus étendue (cf. figure 21).

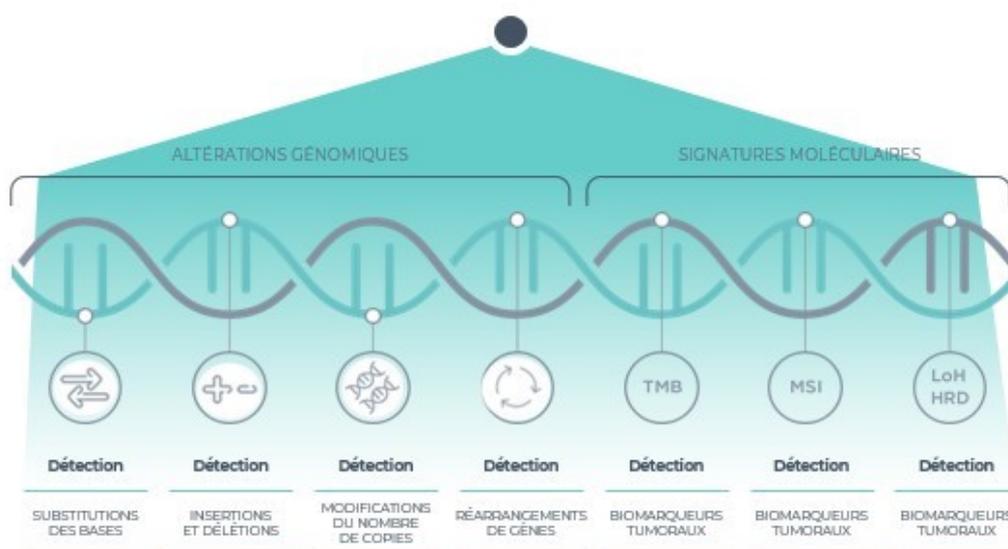


Figure 21: Schéma caractérisant le champ de détection du Profilage Génomique Large (CGP) (74).

Comme nous le voyons sur la figure, le CGP permet non seulement l'identification des quatre altérations génomiques mais aussi l'identification de signature moléculaire : TMB (*Tumor Mutational Burden*), MSI (*Microsatellite Instability*) et LoH (*Loss of Heterozygosity*) /HRD (*Homologous Recombination Deficiency*). Ces statuts seront approfondis par la suite dans cette thèse.

3.2.2 Séquençage de l'ARN

Le séquençage de l'ARN concerne le séquençage de l'ensemble des transcrits (transcriptome) d'une cellule, d'un tissu ou d'un organisme. Il est utilisée en recherche

mais aussi en pratique courante pour certains types de cancer et devrait devenir une « technologie majeur en cancérologie » (75).

3.2.3 Whole Exome Sequencing (WES)

Tous les exons du génome sont connus sous le terme d'exome. Un exon est une portion de gènes, correspondant à la partie codante, à l'inverse de l'introns qui est la partie non codante (76).

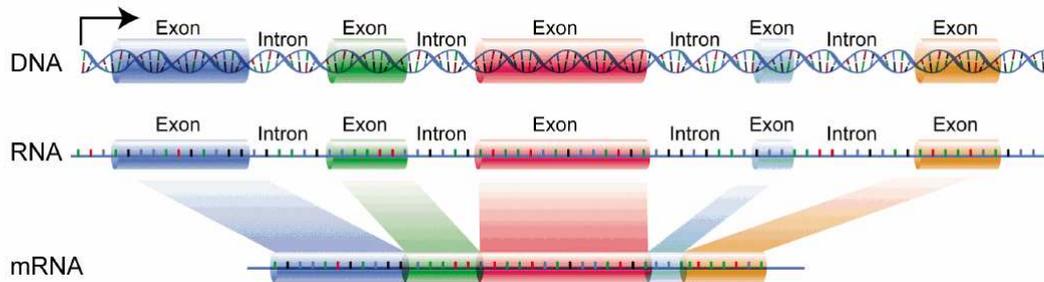


Figure 22: Schéma de l'épissage d'un gène à partir de l'ADN à l'ARNm (76).

Comme nous le voyons sur la figure 22, l'élimination des introns conduit à l'ARN messager et donc à la traduction des informations en protéine. L'idée ici est de séquencer tous les exons codants pour les protéines d'un génome. Ces régions représentent environ 60 millions de paires de bases soit 1% du génome humain de référence (77). Le WES est principalement utilisé en recherche (73).

3.2.4 Whole Genome Sequencing (WGS)

Lorsque la méthodologie NGS est appliquée au génome entier, on appelle cette technique le « Whole Genome Sequencing » qui signifie le « séquençage du génome entier » dans lequel les régions codantes (exons) et non codantes (introns) sont séquencées (72). Le WGS est principalement utilisées pour les pathologies rares et/ou cancers rares, avec un gradient de recherche important (73).

3.3 Processus général du NGS

3.3.1 Les principales étapes

Indépendamment du type de technologie de NGS, celles-ci requièrent toutes le même processus de préparation, appelé « *workflow* » en anglais. Ce processus général de préparation est grossièrement divisé en quatre étapes différentes (cf. figure 23) :

- 1) Préparation de l'échantillon
- 2) Préparation de la librairie
- 3) Séquençage
- 4) Analyse bio-informatique (78)

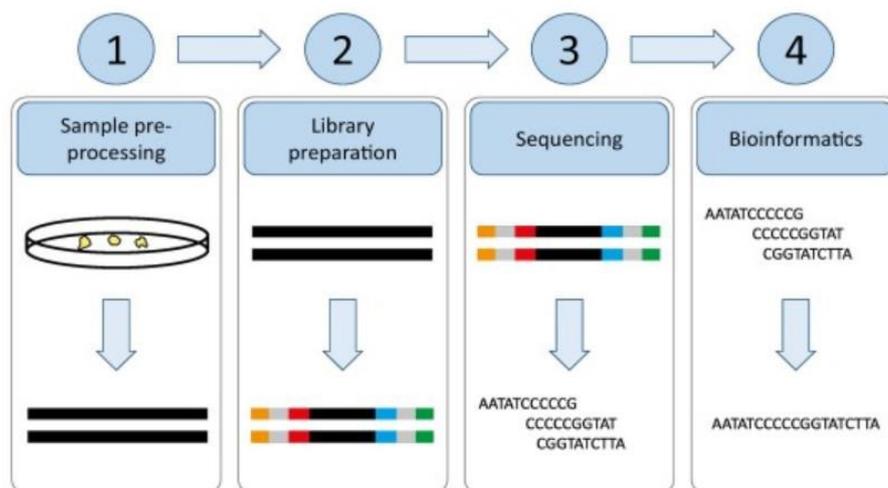


Figure 23: Schéma des 4 étapes du processus général du NGS (78).

3.3.1.1 Préparation de l'échantillon

Toutes les technologies de séquençage moderne nécessitent une préparation spécifique de l'échantillon afin d'obtenir des résultats de qualité. Cette étape, précédant au prélèvement, permet d'extraire un échantillon d'ADN (78).

3.3.1.2 Préparation de la librairie

La préparation soignée du matériel génétique est indispensable pour garantir des résultats fiables. Cette étape, appelée préparation de la librairie, consiste en la préparation de fragments d'ADN par des techniques de fragmentation ou d'amplification (par PCR conventionnelles). Ces fragments auront une longueur bien définie et une taille homogène. Ces fragments présenteront également des oligomères à leurs extrémités qui permettent de définir l'origine des fragments lors du séquençage simultané de plusieurs échantillons (78). Cette étape est complexe et laborieuse.

3.3.1.3 Séquençage

Après ces deux étapes en amont, le séquençage à haut débit est réalisé à l'aide d'une machine de séquençage. A la fin, les résultats obtenus sont analysés par un service bio-informatique.

3.3.1.4 Analyse bio-informatique des données

L'analyse des résultats est une étape clé de la médecine de précision. Avec l'accumulation des données générées, les outils statistiques classiques ne sont plus adaptés à leurs analyses. En effet, l'expression *Big Data*, apparue dans les années 2000, traduit l'explosion quantitative des données numériques. Le terme *Big Data* prend tout son sens dans la médecine de précision. La « bio-informatique » combine la biologie, l'informatique mais aussi l'ingénierie de l'information, les mathématiques et les statistiques (79). De ce fait, elle est devenue un incontournable en oncologie.

3.3.1.4.1 Pipeline bio-informatique

Le « pipeline » bio-informatique est défini comme une série d'opérations statistiques et mathématiques acheminant les données. Cela permet d'en extraire des résultats exploitables en clinique ou en recherche. Le pipeline bio-informatique se fait en quatre étapes (72):

1) « *Base calling* »

Cette étape correspond à la traduction des signaux fournis lors du séquençage en une séquence de base, tout en éliminant les signaux bruités.

2) « *Read alignment* »

Cette étape « d'alignement de lectures » est la comparaison de l'ADN de l'échantillon séquencé avec un génome de référence (normal). Étant donné que le NGS produit généralement des millions de lectures courtes, chaque lecture doit trouver la partie correspondante sur le génome de référence.

3) « *Variant identification/calling* »

Les « variants » issus des données de séquençage sont identifiés au cours de cette étape. Le terme « variant » signifie une déviation par rapport à la séquence de référence. Il existe quatre grandes classes de variant de séquence, comme vue précédemment dans le chapitre 1 (traduit de l'anglais au français) :

- *Single Nucleotide Variants* (SNVs) correspondant aux substitutions de bases

- *Indels* correspondant aux insertions/délétions de gènes
- *Copy Number Alterations* (CNAs) correspondant aux altérations du nombre de copies
- *Structure Variants* (SVs) pour les réarrangements de gènes

Ces variants nécessitent une approche informatique différente pour une identification sensible et spécifique. Ceux-ci vont potentiellement correspondre à une mutation de nature pathogène (80).

4) « *Variant annotations* »

Ici, les « vrais » variants sont distingués des artefacts de séquençage. L'objectif est d'identifier les variants dits « pertinents », c'est-à-dire ceux qui sont potentiellement pathogènes. Ils ont une réelle valeur clinique.

3.3.1.4.2 Le processus de curation biomédicale

Une fois les données finales générées, l'analyse continue. C'est un long processus de curation biomédicale. La suite de l'analyse bio-informatique se compose de quatre principales étapes (81) :

- 1) L'analyse des altérations génomiques
- 2) L'assemblage des données
- 3) L'interprétation des données en fonction de la maladie du patient
- 4) La communication des données aux professionnels de santé

La première étape d'analyse consiste à analyser l'impact des altérations sur la fonction ADN/protéine ainsi que d'analyser les impacts sur les voies moléculaires et cellulaires.

De là, une étape de collecte de données similaires aux données analysées est faite. Les bio-informaticiens se rapportent aux publications scientifiques et conférences scientifiques mais aussi aux bases de données en ligne telles que COSMIC (*Catalogue of somatic mutations in cancer*), cBioPortal, PubMed, OMIM (*Online Mendelian Inheritance in Man*), Atlas TCGA. Cette compilation de bases de données est importante pour la suite de l'analyse bio-informatique afin d'orienter la stratégie thérapeutique du patient.

Après avoir identifié les altérations génomiques et avoir rassemblé les données sur le sujet, il faut interpréter ces données en fonction des caractéristiques de la maladie du

patient. Cette étape d'interprétation s'appuie sur les essais cliniques, les contre-indications ainsi que les preuves d'efficacité des thérapies approuvées ciblant l'altération trouvée afin d'orienter le choix et guider les professionnels de santé dans les choix thérapeutiques pour le patient.

Enfin la dernière étape est celle de la communication des résultats aux professionnels de santé, ici les oncologues. Les biologistes moléculaires et anatomopathologistes sont donc responsable de cette étape. Il s'agit ici de résumer l'interprétation des gènes ainsi que les implications thérapeutiques pour guider la décision clinique. Ces étapes mettent en évidence l'importance de la gestion et de l'interprétation des données dans la médecine de précision en oncologie.

3.3.2 Défis du processus de NGS

La réussite de chaque étape est essentielle car elle aura un impact sur le niveau de qualité des résultats de séquençage. De ce fait, de nombreux défis voient le jour et peuvent survenir, tels que, la complexité des protocoles, la contamination des échantillons ou le coût des réactifs. De plus les choix de la méthode de préparation de la librairie mais aussi de la taille de panel de gènes et de la technologie de NGS utilisée peuvent avoir un impact sur la sensibilité de détection des anomalies. En d'autres termes, de nombreux facteurs différents influencent la qualité des résultats (73). Cependant cette qualité des résultats est un enjeu majeur pour l'oncologue aujourd'hui car la prise en charge du patient en sera impactée.

Nous allons dès à présent nous focaliser sur l'application du NGS en pratique clinique avec le profilage génomique large en oncologie.

3.4 Apport du NGS en pratique clinique

3.4.1 Intérêts

3.4.1.1 Puissance de séquençage

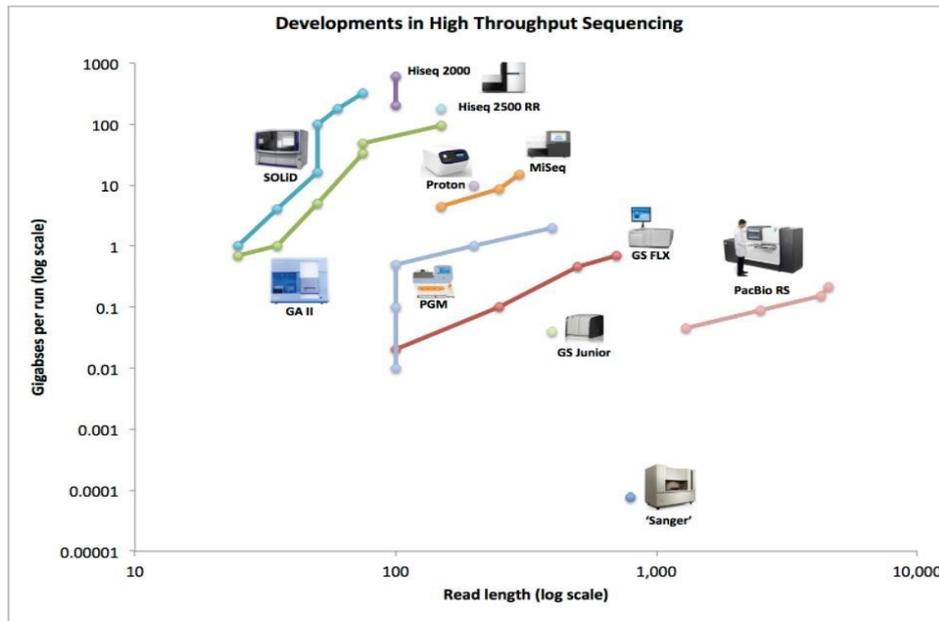


Figure 24: Graphique à nuage de points présentant l'évolution des technologies de séquençage à haut débit en fonction de la quantité d'ADN séquencée et la longueur de lecture (82).

La figure 24 (82) positionne les technologies de séquençage en fonction de deux paramètres :

- *Gigabases per run (log scale)*, équivalent à la quantité d'ADN séquencée par analyse
- *Read length (log scale)*, équivalent à la longueur de lecture

Nous voyons donc que les principales technologies NGS se trouvent dans la partie supérieure (SOLiD, Hiseq2000, Proton, MiSeq...) et que la technologie de Sanger est dans la partie inférieure. L'un des principaux atouts du séquençage à haut débit est donc l'augmentation exponentielle de la quantité de séquences générées, produisant jusqu'à plusieurs millions de bases (Gb) en un seul passage. Ce développement technologique est quasi logarithmique en termes de puissance de séquençage. On peut remarquer l'augmentation de la quantité de séquençage dans le temps ainsi que la longueur de l'ADN analysé. Cela permet une meilleure compréhension du génome du patient en un temps plus court.

3.4.1.2 Économique

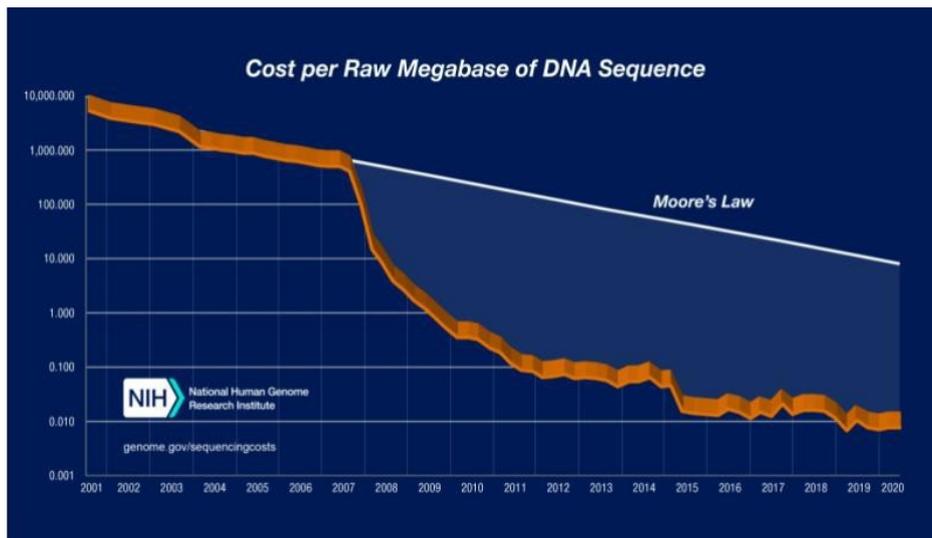


Figure 25: Graphique en courbe présentant l'évolution du coût des données par séquençage d'ADN (Mb) entre 2001 et 2020 (83).

En parallèle d'une puissance élevée de séquençage, le NGS permet un coût réduit par rapport au séquençage de Sanger. Il s'agit d'un critère essentiel auquel les utilisateurs accordent une grande attention, car il aura un impact sur leurs décisions.

Sur la figure 25, les données de 2001 à 2005 représentent les coûts de séquençage de l'ADN à l'aide de la méthode de Sanger et les données de 2007 à 2020 représentent la méthode NGS. On observe une rupture complète par rapport à l'évolution traditionnelle lors de l'apparition du NGS entre 2005 et 2007. Il y a un véritable effondrement des prix à partir de 2008 lié à l'utilisation du NGS. Pour expliquer ce phénomène, le graphique présente des données hypothétiques reflétant la "loi de Moore", qui décrit une « tendance à long terme dans l'industrie du matériel informatique ». La loi de Moore est une loi empirique. Il est pertinent de l'utiliser car elle permet d'identifier les ruptures liées aux améliorations technologiques. Cela implique que le coût d'une unité de calcul diminue par deux tous les deux ans. Notre machine à séquencer, de son côté, aura une capacité de calcul qui doublera tous les deux ans pour le même prix (83).

Ces résultats sont prometteurs pour promouvoir et encourager les experts à utiliser le NGS. Cependant, nous devons garder à l'esprit que ce graphique ne prend pas en compte tous les coûts associés au séquençage de l'ADN.

3.4.1.3 Autres avantages

En plus des avantages en termes de puissance, de longueur de lecture et de coût réduit, la méthode NGS présente également d'autres avantages. En effet, une étude

intitulée « *Comparison of Next-Generation Sequencing System* », nous montre qu'il est intéressant d'utiliser du NGS pour plusieurs raisons. Celui-ci présente des avantages en termes de précision, de temps mais aussi d'application (cancer, bactéries), de consommables, de besoins en ressources humaines et d'infrastructures informatiques par rapport aux anciennes méthodes (10).

3.4.2 Application en pratique clinique : Focus sur le profilage génomique large (CGP)

3.4.2.1 Un profil moléculaire complet

Comme nous l'avons vu brièvement précédemment, l'application la plus courante du NGS en pratique clinique est le séquençage ciblé de l'ADN. Au sein du séquençage ciblé de l'ADN, nous allons dès à présent nous intéresser au profilage génomique large (CGP). Sans rechercher l'exhaustivité du WES, le test CGP permet d'être plus efficace. En effet, le CGP analyse toutes les régions codantes des gènes en moins de temps avec plus d'actionnabilité que l'approche du WES (84). Il permet d'analyser un très grand nombre de gènes (X100 minimum) en une unique analyse. Ce test permet donc une analyse approfondie du génome tumoral et décrit un véritable « portrait moléculaire » de la tumeur du patient avec l'identifications d'altérations génomiques mais aussi de signatures génomiques (74).

3.4.2.1.1 Altérations génomiques

Pour rappel, les altérations génomiques sont au nombre de quatre et comptent les substitutions de bases, les insertions/délétions, les copies du nombre de gènes ainsi que les réarrangements de gènes. Le CGP permet de les détecter lors de l'analyse par NGS.

3.4.2.1.2 Signatures génomiques

Parmi les 23 000 gènes codant pour des protéines, il existe environ 500 expressions génétiques différentes qui s'expriment dans les tumeurs et dans les tissus sains (85). Une signature génomique correspond à « une sélection de gènes permettant de mieux appréhender le pronostic ou de mieux prédire l'efficacité d'un traitement » (85). D'après la définition de la HAS, une signature génomique « évalue l'expression de certains gènes impliqués dans le développement et la prolifération d'une tumeur à partir d'un échantillon de celle-ci » (86).

Nous allons nous intéresser dans cette thèse à trois principales signatures génomiques largement utilisées dans le CGP : la perte d'hétérozygotie (LoH/HRD), l'instabilité micro-satellitaire (MSI) et la charge mutationnelle (TMB).

3.4.2.1.2.1 Perte d'hétérozygotie/Déficience de recombinaison homologue (LoH/HRD)

Le score LOH s'apparente à une lecture des effets de cicatrisation du génome tumoral en situation de déficit de recombinaison homologue (HRD). Il se résume en un score, utilisé notamment pour les cancers des ovaires et des trompes de Fallope (87). Cette information peut donc éclairer les oncologues dans la gestion de soins de cancers.

3.4.2.1.2.2 Instabilité micro-satellitaire (MSI)

L'instabilité micro-satellitaire (MSI) correspond à une hyper-mutation des micro-satellites en raison d'un défaut ou d'une absence de l'activité de réparation de l'ADN («*MisMatch Repair*» : MMR) (88). De ce fait, la MSI renseigne sur l'éligibilité à l'immunothérapie et constitue une signature recommandée par les directives en oncologie (89).

3.4.2.1.2.3 Charge mutationnelle (TMB)

La charge mutationnelle (TMB) est une signature moléculaire de mesure du taux de mutations somatiques au sein du génome tumoral. Elle est définie comme le nombre de mutations par méga bases d'ADN séquencé. Les tumeurs fortement mutées sont plus à même d'être à l'origine de possible néo-antigènes, et deviennent ainsi des cibles potentielles pour les cellules immunitaires activées (84). La TMB est donc une signature moléculaire exploratoire pouvant informer de l'efficacité potentielle des immunothérapies (90).

Ces nouveaux biomarqueurs vont donc aider les oncologues à mieux comprendre le profil génomique des tumeurs et par conséquent à orienter le choix thérapeutique.

3.4.2.2 Bénéfices du CGP

Toutes ces informations seront utilisées à différentes étapes de la prise en charge du patient, telle que le diagnostic, le pronostic et la prise de décision thérapeutique (81).

3.4.2.2.1 Le diagnostic

Le profilage génomique large permet de déterminer précisément le type et le sous type de cancer lors du diagnostic. La méconnaissance du sarcome par exemple est la source de nombreuses erreurs diagnostics (81).

3.4.2.2.2 Le pronostic

Les informations pronostiques permettent d'anticiper la réponse des patients aux options thérapeutiques envisageables. Ces données seront pertinentes par exemple en cas de résistance à un traitement. Ces résistances, pouvant être acquises temporellement, nécessitent un suivi. L'utilisation du CGP permet alors le suivi des patients dans le temps et de comprendre par conséquent des situations complexes, avancées et réfractaires (81).

3.4.2.2.3 La thérapeutique

La thérapeutique propose l'ensemble des options thérapeutiques ciblées documentées permettant de sélectionner le traitement le plus adapté au patient, y compris par l'inclusion dans un essai clinique (81).

De plus, les récents progrès thérapeutiques en oncologie soulignent l'importance du CGP. En effet, en identifiant de nouvelles options de traitements pour les patients présentant des mutations rares ou nouvellement identifiées dans le cancer, l'utilisation du CGP devient indispensable pour améliorer la vie de ces patients. Comme le définit la *National Cancer Institute*, « les cancers rares sont des cancers qui surviennent chez moins de 15 personnes sur 100 000 chaque année » (soit 0,015%). Ils sont à l'origine de 25 % de tous les décès par cancer (91). C'est pourquoi il est crucial et difficile de trouver de nouveaux traitements, en particulier pour les cancers rares.

À titre d'illustration, de nouvelles thérapies ont été approuvées pour les cancers rares. Grâce à l'identification de la fusion NTRK (*Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase*) par le test CGP, les inhibiteurs de TRK (*Tropomyosin Receptor Kinase*) ont été approuvés pour lutter contre cette altération. Il s'agit d'une grande avancée pour les cancers rares. En effet, les réarrangements de NTRK sont présents à un taux inférieur à 5% dans de nombreuses tumeurs, mais supérieur à 80 % dans les cancers rares (92).

De plus, grâce au CGP, des inhibiteurs de tyrosine kinase ont été développés contre l'altération génomique rare du FGFR (*Fibroblast Growth Factor Receptors*). Les mutations du FGFR étant présentes dans plus de 7% des cancers (93), ces nouvelles thérapies peuvent donc être utilisées dans plusieurs cancers.

Le séquençage par profilage génomique large s'avère donc être un outil précieux pour aider les oncologues dans leurs décisions thérapeutiques. Nous allons donc voir dans la suite de cette thèse, l'utilisation du CGP en France en pratique clinique.

Partie 2 – Utilisation du NGS en France

1 Chapitre 1 - L'offre NGS en oncologie somatique en France

La médecine génomique n'est plus une promesse mais déjà une réalité. En effet, elle fait l'objet d'une compétition internationale : Les États-Unis, le Royaume-Uni et la Chine en particulier sont fortement mobilisés dans ce secteur afin de déployer des solutions de séquençage à haut débit. Par ailleurs, des pays européens tels que l'Allemagne, l'Estonie, les Pays-Bas et la Slovénie, ont déjà entrepris l'intégration de la médecine génomique dans leur système de santé. En France, les plateformes de génétique moléculaire ont permis d'amorcer le virage technologique vers l'adoption des nouvelles technologies permettant l'approche des thérapies ciblées tel que le NGS. Cependant, on note un retard en France, face à ces pays qui disposent déjà des infrastructures nationales capables de réaliser des dizaines de milliers d'analyses annuelle contre seulement dix-mille analyses annuelle en France. La mise en place du séquençage de l'ADN en France est assez complexe et répartie de manière hétérogène sur le territoire. L'accès à la génomique est donc un enjeu de santé publique (94).

Dans la suite de cette thèse, nous nous concentrerons donc sur le modèle français du NGS en oncologie somatique avec ces différents acteurs, son utilisation et organisation mais aussi son positionnement scientifique et son mode de financement.

Pour rappel et comme nous l'avons expliqué précédemment, l'oncologie somatique correspond aux mutations survenant après la naissance et font donc opposition à l'oncologie constitutionnelle. Celui-ci étant lié, cette fois-ci, à la génétique des individus.

1.1 Vue d'ensemble du marché français

1.1.1 Acteurs

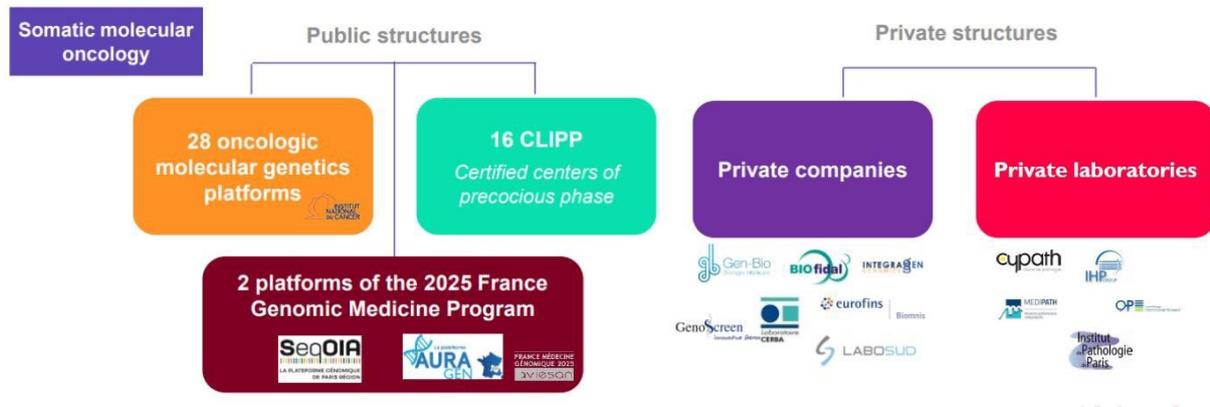


Figure 26: Schéma de la répartition de l'offre d'oncologie moléculaire somatique en France selon les acteurs privés et publics (95).

Comme nous pouvons le voir sur la figure 26, l'offre de NGS en oncologie somatique est fragmentée entre une multitude d'acteurs publics et privés.

1.1.1.1 Publics

Dans le secteur public, l'offre de NGS est fragmentée entre trois types d'acteurs aux objectifs différents : l'INCA, les CLIPP ou CLIP² (« Certified Centers of Precocious Phase » pour Centres Labellisés de Phase Précoce) et le PFMG 2025 (Plan France Médecine Génomique) (cf. figure 27) (73).

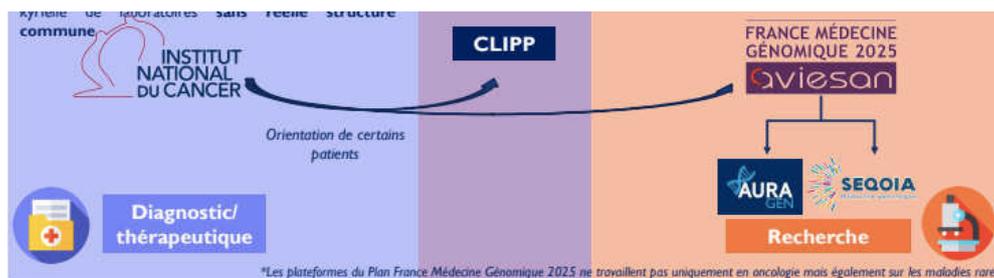


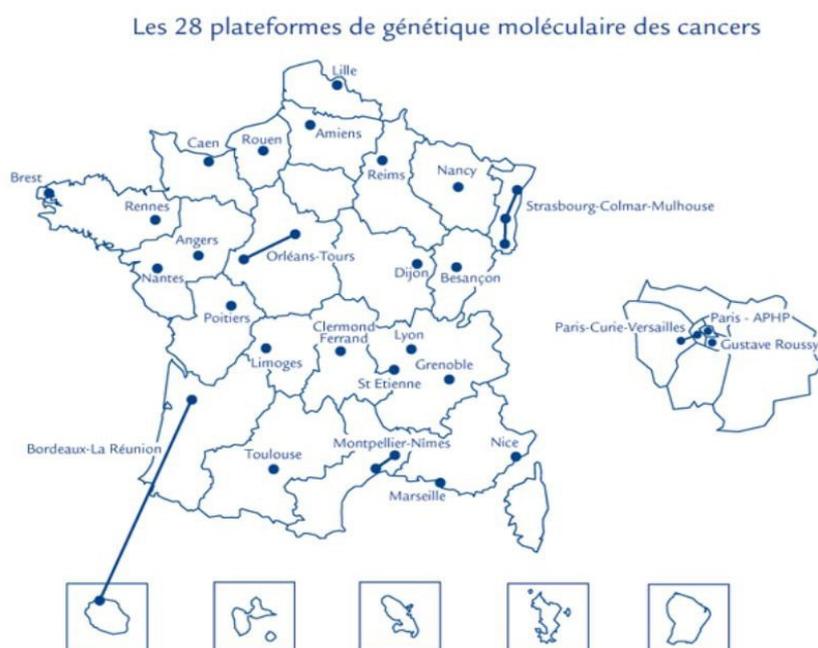
Figure 27: Schéma de l'organisation de l'offre de NGS en oncologie somatique dans le secteur public (73).

1.1.1.1.1 Institut National du Cancer (INCA)

Depuis sa création en 2005, l'INCA soutient la structuration et l'organisation de la génétique moléculaire en France. Ainsi l'INCA soutient 28 plateformes de génétique moléculaire, permettant de couvrir l'ensemble du territoire, avec 30 thérapies ciblées associées à des biomarqueurs moléculaires (96). Ces 28 plateformes de génétique moléculaires, soutenues non seulement par l'INCA mais aussi par la DGOS (Direction Générale de l'Offre de Soins), sont principalement destinées à la personnalisation de la

prise en charge clinique des patients (prise en charge diagnostique et thérapeutique). L'objectif est d'offrir aux patients l'ensemble des informations essentielles en génétique moléculaire.

Ces plateformes sont réparties sur l'ensemble du territoire et regroupent plusieurs laboratoires, qui peuvent appartenir à des institutions différentes (cf. figure 28). Plus précisément, elles réalisent des tests pour le compte de différents acteurs tels que le CLCC (Centre de Lutte Contre le Cancer), le CH (Centre Hospitalier), le CHU (Centre Hospitalier Universitaire) ou les établissements privés. Chaque plateforme regroupe une longue liste de laboratoires sans réelle structure commune. Cela permet alors un maillage territorial pour la prise en charge des prélèvements tumoraux, peu importe l'endroit de prélèvement.



Afin d'atteindre son objectif, l'INCA a donc mis en place un soutien financier spécifique pour aider à la structuration des laboratoires préexistants et au développement des nouvelles compétences requises. Ce financement a permis de transférer une part importante de l'activité des plateformes de génétique moléculaire vers le NGS à partir de 2015. Dans le but d'illustrer cet impact, voici les chiffres de 2016 (96):

- 83,000 patients ont bénéficié d'un test pour l'accès à une thérapie ciblée
- 35,000 tests ont été réalisés par NGS

Ayant pour objectif de favoriser l'accès du NGS ciblé en routine clinique aux patients et de promouvoir sa mise en œuvre, l'INCA met à disposition une liste d'essais cliniques,

réalisés par les CLIP² (97). Le critère d'inclusion aux essais est la recherche d'un biomarqueur spécifique. Dans le cadre du programme de dépistage moléculaire, l'objectif ici est de favoriser l'accès des patients concernés à ces essais de recherche.

1.1.1.1.2 Centres Labellisés de Phase Précoce (CLIP²)

Le CLIP² est la deuxième structure publique clé. Comme nous venons de le voir précédemment, les CLIP² ont pour vocation de développer et promouvoir la recherche clinique, mais pas seulement. Comme les CLIP² sont principalement localisés au sein des établissements de santé (CHU, CLCC), ils facilitent la mise à disposition de nouveaux médicaments pour les patients, lors des essais de phases précoces de ceux-ci. Depuis sa création en 2010, le CLIP² a maintenant deux expériences réussies dans les périodes 2010-2014 et 2015-2019. La nouvelle période en cours est 2019-2024 où 16 CLIP² ont été labélisés, grâce au financement de l'INCA (97).

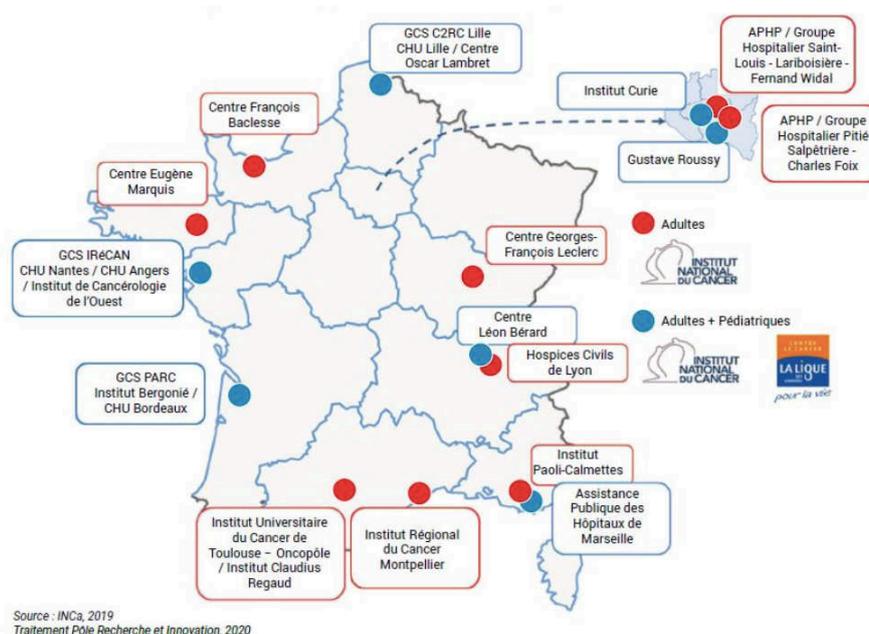


Figure 29: Cartographie de la distribution géographique des CLIP² en France (3^e labellisation – 2019-2024), d'après l'INCA (97).

Comme nous pouvons le voir sur la figure 29, le territoire français dispose de deux principaux financements pour les CLIP² : l'INCA et la "Ligue contre le cancer". L'INCA prend en charge les cancers adultes et la Ligue s'occupe des cancers adultes ainsi que les cancers pédiatriques. Créée en 1918, la Ligue contre le cancer est une organisation non gouvernementale. Elle est le premier financeur non-gouvernemental de la recherche contre le cancer (98). Dans cet objectif de préserver la vie des patients, la Ligue s'est associée à cette recherche expérimentale depuis 2015, en apportant un soutien financier à la partie des cancers pédiatriques.

Les CLIP² ont pour objectifs de (97):

- Faciliter la mise à disposition des nouveaux médicaments pour les patients
- Renforcer la visibilité et l'attractivité de la recherche clinique française
- Proposer des essais cliniques de phase précoce aux patients identifiées dans les programmes de criblage moléculaire

Cette initiative a contribué à une augmentation globale du nombre d'essais cliniques ouverts dans chaque centre labellisé ainsi qu'à une augmentation du nombre de patients, avec notamment (97) ; (73):

- 227 nouveaux essais cliniques en 2016, ce qui correspond à une augmentation de +58% par rapport à 2010
- 4 833 patients inclus dans un essai clinique en 2016, ce qui correspond à +162% d'augmentation par rapport à 2010

1.1.1.1.3 Plan France Médecine Génomique 2025 (PFMG)

Enfin, le troisième et dernier acteur public clé est AVIESAN. AVIESAN est une Alliance Nationale pour les Sciences de la Vie et de la Santé regroupant des instituts multi-organismes, dont le CNRS, le CHRU, l'INSERM, l'Institut Pasteur, l'Institut Curie et UNICANCER (94). Suite à une demande du gouvernement français en avril 2015 et plus précisément du Premier ministre, AVIESAN a pour mission d'organiser la mise en œuvre d'un plan d'action en France, à l'horizon 2025. Ce plan est destiné à la médecine génomique (PFMG) auprès des PDS. Le but est d'intégrer les technologies de pointe dans le parcours de soins de tous les patients en France afin d'améliorer la façon dont nous diagnostiquons, prévenons et traitons les patients.

Les trois principaux objectifs du plan sont de (99):

- Préparer l'intégration de la médecine génomique dans le parcours de soins courant et la prise en charge des pathologies en garantissant l'accès aux patients
- Mettre en place un réseau national de médecine génomique au service des patients
- Placer la France dans le peloton de tête des grands pays engagés dans la médecine personnalisée avec une capacité d'exportation du savoir-faire du secteur médical et industriel en médecine génomique.

Le PFMG repose sur trois piliers indissociables à savoir, un réseau de laboratoires de séquençage à très haut débit, un centre d'analyse des données et un centre d'innovation et d'expertise (99). Nous allons maintenant nous intéresser de plus près aux laboratoires de séquençage à haut débit. Ces laboratoires étaient initialement prévus pour disposer de 12 plateformes de recherche, mais seul deux ont été réalisés pour le moment :

- AURAGEN (100)
- SEQOIA (101)

Ces deux plateformes couvrent le territoire national (cf. figure 30).

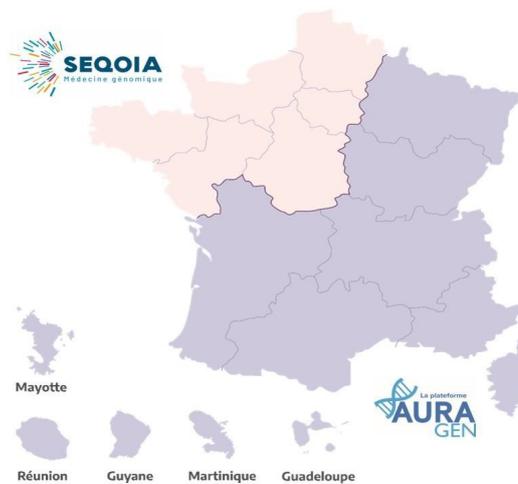


Figure 30: Cartographie de la distribution des plateformes de génétiques moléculaires SEQOIA et AURAGEN en France (94).

SEQOIA est une plateforme portée par l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), l'Institut Curie et l'Institut Gustave Roussy tandis que la plateforme AURAGEN est portée par les Hospices Civils de Lyon, le CHU de Grenoble, le CHU de Saint-Etienne, le CHU de Clermont-Ferrand, le Centre Léon Bérard, le Centre Jean Perrin et l'Institut de cancérologie de la Loire (94).

L'objectif est de promouvoir l'utilisation de tests NGS à très large profilage (exome et génome) pour un nombre très restreint d'indications ainsi qu'à la structuration d'une base de données. Néanmoins, l'utilisation est complexe en raison de l'obligation d'avoir du tissu congelé après prélèvement de l'échantillon (contrainte technique). SEQOIA compte aujourd'hui 61 pré-indications dans le domaine des maladies rares, du cancer et des prédispositions au cancer (101). Ces pré-indications représente le transfert de la recherche au soin et deviendront des indications si les conditions sont remplies.

1.1.1.2 Privés

Au sein du secteur privé, les acteurs se répartissent entre entreprises et laboratoires (Cf. figure 31).

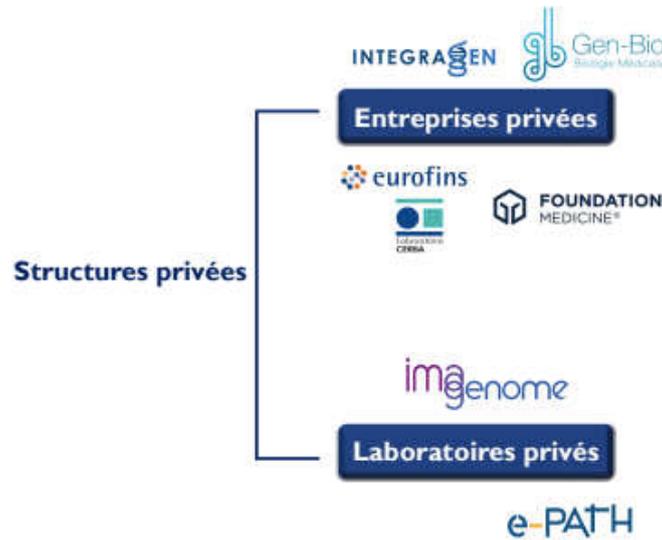


Figure 31: Répartition des acteurs du secteur privé de l'offre de NGS en oncologie somatique (95).

1.1.1.2.1 Laboratoires privés

Comme il s'agit d'une expertise très pointue, les laboratoires privés (comme E-PATH et Imagenome) regroupent leurs compétences et leurs ressources au sein de pôle de laboratoires et d'experts reconnus (anatomopathologiste, cytogénéticien et biologiste moléculaire).

A titre d'exemple, Imagenome correspond au pôle de spécialité génomique et biologie moléculaire du groupe INOVIE, qui s'appuie sur différents laboratoires (Labosud, Gen-bio et Labosud Garonne) (102). Grâce à Imagenome, ils sont en mesure d'utiliser le NGS en pratique clinique courante. Cependant, si dans certains cas, ils ne disposent pas de panels de gènes (comme le CGP), les laboratoires privés collaborent avec d'autres acteurs afin d'en disposer.

Pour résumé, les laboratoires privés sont en mesure actuellement de (73):

- Utiliser le NGS en routine
- Avec une possible collaboration avec d'autres acteurs pour certains panels non proposés (CGP par exemple).

1.1.1.2.1.1 Exemple d'E-PATH

E-PATH est un exemple de collaboration et de regroupement de compétences entre les laboratoires d'anatomopathologistes au sein du secteur privé (103). Cette société en regroupe donc cinq (Cypath, groupe IHP, Institut de Pathologie de Paris, Medipath, Ouest Pathologie Anatomie et Cytologie Pathologiques) répartis sur toute la France.

Grâce à E-path, quatre plateformes sont actuellement opérationnelles et accréditées. Elles permettent la réalisation de la quasi-totalité des tests moléculaires somatiques sur les tumeurs, de la PCR ciblée au NGS, tout en présentant des avantages cruciaux dans la gestion du test moléculaire (73). En effet, elles garantissent des délais courts et une qualité optimale des tests. La réduction du temps d'attente et l'amélioration de la qualité mais aussi de la sécurité sont devenues possible grâce au partenariat avec RAMSAY Générale de Santé (104). En effet, Ramsay Générale de santé, groupe hospitalier privé et leader en Europe, a sélectionné la proposition d'E-PATH lors de son appel d'offre lancé en 2018. Grâce à ce nouveau partenariat, les résultats des analyses sont communiqués sous 8 jours, ce qui constitue une amélioration majeure dans la qualité de la prise en charge des patients en oncologie (par rapport au délai précédent de 15 jours).

1.1.1.2.2 Entreprises privées

D'autre part, de nombreux laboratoires privés proposent des solutions de tests moléculaires à l'aide du NGS. Roche & Foundation Medicine Incorporation (FMI), Eurofins ou Integragen en sont des exemples. Il est à noter que ces acteurs sont de plus en plus présents sur le marché français en raison de la saturation des plateformes INCA (105).

1.1.1.2.2.1 Exemple : Roche et Foundation Medicine (FMI)

Le laboratoire Roche est un des laboratoires pionniers de la médecine personnalisée en oncologie. En effet, Roche s'appuie d'une part sur sa double expertise Roche Pharma et Roche Diagnostic et d'autre part sur sa collaboration avec FMI, expert en analyse génomique. Ensemble, ils proposent des solutions de CGP.

Roche-FMI propose les trois solutions complémentaires suivantes (106) :

- Foundation One CDx ® (F1CDx)
- Foundation One Liquid CDx ® (F1LCDx)
- Foundation Heme ® (F1Heme)

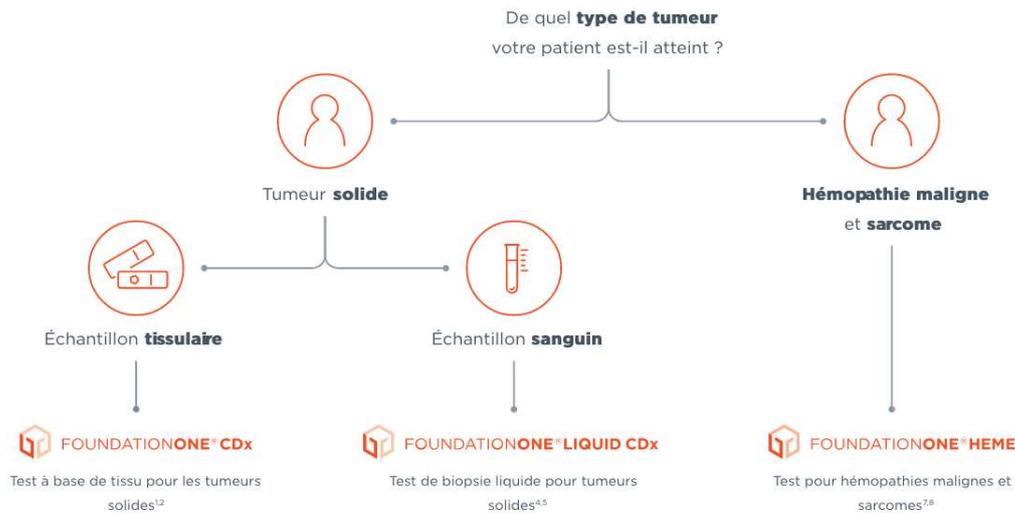


Figure 32: Schéma du portefeuille de solutions de Roche-FMI avec les produits F1CDx, F1LCDx et F1Heme (106).

Comme nous le voyons sur la figure 32, ces solutions diffèrent en fonction du type de tumeur (solide pour F1CDx et F1LCDx ou hémopathie maligne et sarcome pour F1Heme) et du type d'échantillon (Tissulaire pour F1CDx et sanguin pour F1LCDx). Suite à l'analyse en laboratoire de ces échantillons, les résultats sont présentés sous la forme d'un rapport et constitue une véritable aide à la décision pour les oncologues. Certains établissements de santé privilégient ces solutions afin d'obtenir des résultats exploitables plus rapidement.

Aujourd'hui dans la pratique clinique, il existe des partenariats publiques/privées afin de répondre à la demande et de faciliter l'accès en France aux technologies de NGS dont le CGP.

1.1.2 Positionnement scientifique du NGS

De nos jours, avec l'augmentation du nombre de thérapies ciblées et d'immunothérapies, de l'évolution technologique, mais aussi du volume de publications scientifiques en oncologie, de nombreuses questions se posent pour les oncologues concernant l'application de la médecine de précision :

- Quel(s) test(s) est/sont à réaliser ?
- Quelles altérations sont à rechercher ?
- Quelles combinaisons de traitement seront les plus pertinentes ?

La réponse à ses interrogations représente un défi majeur pour les oncologues. Ils ont donc besoins de recommandations scientifiques afin d'étayer leurs décisions diagnostiques et thérapeutiques (107).

1.1.2.1 Recommandation européenne de l'ESMO

A l'heure actuelle il n'existe pas de recommandation scientifique nationale pour l'utilisation du NGS dans la pratique oncologique de routine. Cependant il en existe à l'échelle Européenne. L'ESMO (European Society for Medical Oncology) est la principale organisation professionnelle dans le domaine de l'oncologie médicale au niveau européen. Par conséquent, son positionnement à l'égard du NGS en pratique clinique est très important et aura une influence sur la pratique des oncologues, notamment en France.

En l'occurrence, le groupe de travail de l'ESMO sur la recherche translationnelle et la médecine de précision a rédigé un rapport en 2020, intitulé "Recommandations pour l'utilisation du séquençage de nouvelle génération (NGS) chez les patients atteints de cancers métastatiques", répondant aux questions suivantes : "Faut-il utiliser le NGS au quotidien ? Si oui, faut-il utiliser de larges panels de gènes ?" (108). Pour répondre aux questions posées de l'ESMO, le rapport publié se fonde sur l'échelle ESCAT (pour l'Actionnabilité Cliniques des Cibles Moléculaires). Cette échelle a été conçu afin d'adopter un langage commun et de hiérarchiser les données génomiques en fonction de l'intérêt clinique (109). Cette échelle permet donc de classer les altérations génomiques. Par la même occasion, elle classe les cancers les plus meurtriers dans le monde (Cancer du poumon, sein, colon, prostate, gastrique, pancréas, carcinome hépatocellulaire, cholangiocarcinome).

Comme nous le voyons sur la figure 33, L'ESCAT établit six niveaux de preuve (de I pour une utilisation en clinique de routine à V pour une absence de preuve) et différents degrés de recommandation (de A avec une forte preuve d'efficacité à E pour une absence d'efficacité) (110).

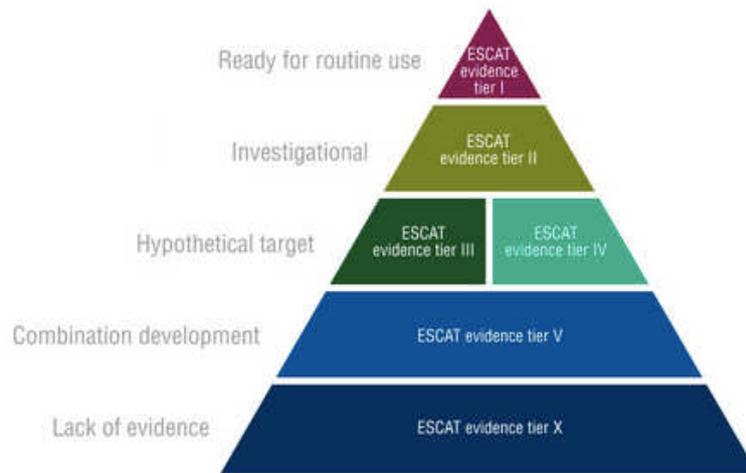


Figure 33: Pyramide caractérisant l'échelle ESCAT, d'après l'ESMO (111).

L'échelle ESCAT a pour but d'associer les altérations tumorales aux médicaments disponibles sur le marché. Ainsi, les premières recommandations sur l'utilisation du NGS pour les patients atteints de cancer métastatique sont faites à trois différents niveaux (108):

- 1) Pour une pratique quotidienne ayant un impact sur la santé publique
- 2) Pour la recherche visant à améliorer l'accès à l'innovation
- 3) Pour une approche centrée sur le patient.

Dans le cas de l'utilisation du NGS en routine, il est recommandé de manière systématique chez certains patients dès la première ligne de traitement dans les quatre cancers métastatiques suivants :

- Adénocarcinome pulmonaire avancé (CBPNC)
- Cancer de la prostate
- Cancer ovarien
- Cholangiocarcinome

D'après les recommandations de l'ESMO, certaines altérations moléculaires sont à rechercher de manière spécifique et sont les suivantes :

- EGFR
- ALK (*Anaplastic Lymphoma receptor tyrosine Kinase*)
- ROS1 (*Ros Proto-oncogène 1*)
- BRAF
- NTRK

Ainsi que certains biomarqueurs émergents :

- MET ex14 (*Mesenchymal-Epithelial Transition Exon 14*)
- HER2

- KRAS
- RET (*Ret proto-oncogene*) (112).

De plus, dans le cas des cancers colorectaux, le NGS peut aussi être une alternative aux tests PCR, à la condition de ne pas entraîner de coût supplémentaire pour le système de santé.

Du côté de la recherche, l'ESMO recommande l'utilisation du NGS dans les essais cliniques afin d'accélérer le développement de médicaments de précision et d'en recueillir les données dans le but d'optimiser l'utilisation de ces technologies. En effet, nous remarquons que le NGS ne s'applique pas à tous les types de cancers aujourd'hui. Cela représente un obstacle à l'utilisation plus large du NGS dans la pratique clinique en oncologie.

1.1.2.2 Études cliniques

Malgré un manque de démonstration de valeur nationale du NGS, des études soulignent la pertinence de son utilisation en vue de la multiplication des biomarqueurs. En effet, plusieurs dizaines d'études cliniques axées sur la génomique sont en cours ces dernières années. Ces études sont réalisées à l'aide de tests diagnostiques commercialisés par les laboratoires.

A titre d'exemple, une étude est en cours, soutenue par le laboratoire Roche. Cette étude, appelée ProfiLER02 (cf. figure 34), a pour vocation de démontrer l'intérêt d'utiliser un panel large par rapport à un petit panel. Elle compare la proportion de patients pour laquelle une thérapie ciblée pourra être initiée en fonction de deux tests (académique vs FMI).

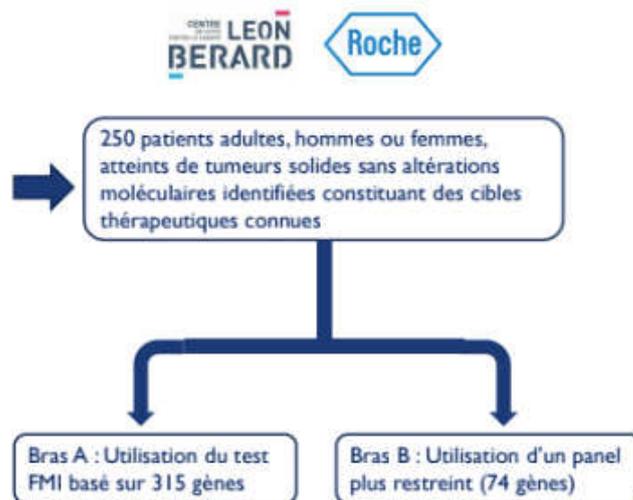


Figure 34: Arbre décisionnel de l'essai ProfILER02 avec les Bras A (panel de 315 gènes) et B (panel de 74 gènes) pour 250 patients atteints de tumeurs solides à un stade avancé (73).

Les résultats de ces études sont attendus avec impatience car ils fourniront des informations précieuses pour promouvoir et optimiser l'utilisation du CGP dans la pratique quotidienne.

Du côté des laboratoires de diagnostic et en plus de leurs études cliniques, de nombreuses publications de grand intérêt montrent la qualité de leur service : les tests compagnons.

1.1.2.3 Publications scientifiques

Afin qu'un test diagnostique compagnon soit autorisé sur le marché et utilisé, une validation robuste est requise. Pour rappel, ce test détermine le statut des patients pour un marqueur prédictif afin de guider le choix thérapeutique. Cette validation se fait à trois niveaux : une validation clinique, une validation analytique et enfin une utilité clinique démontrée. Les deux premières étapes sont des notions générales pour les tests diagnostiques. En effet, seule la démonstration de l'utilité clinique est associée à des marqueurs prédictifs. C'est donc un élément indispensable qui montre la valeur ajoutée par le test compagnon (43).

Ces validations sont un critère de décision important pour les experts. En effet, les études de validation peuvent inclure plus de 7 500 tests, plus de 30 000 variants dans plus de 300 gènes et 30 types de cancer. Elles sont donc suffisamment pertinentes pour s'y référer (publications de FMI par exemple (113)). Elles auront un fort impact dans les décisions.

1.1.2.3.1 Validation clinique

D'après la HAS, la validation clinique correspond « à son aptitude à prédire avec précision et fiabilité le phénotype clinique d'intérêt » (43). Elle a donc la capacité de diviser une population en deux groupes ou plus en fonction des résultats (exemple : la présence d'un cancer ou la réponse à un traitement). Celle-ci inclut les paramètres de « performances diagnostiques » du test : sensibilité, spécificité clinique mais aussi les valeurs prédictives positives et négatives du test (43). Nous pouvons nous référer au tableau III afin de comprendre ces termes.

La sensibilité d'un test correspond à la proportion de patients avec un test positif parmi les patients malades. La spécificité quant à elle correspond à la proportion de patients avec un test négatif parmi les patients sains. Par conséquent, la valeur prédictive positive est la proportion de patients malade parmi les tests positifs. Au contraire la valeur prédictive négative est la proportion de patients sains parmi les tests négatifs (114).

Tableau III: Caractéristiques d'un test diagnostic en fonction de la maladie et du résultat du test (114).

	Maladie +	Maladie -	Définition
Résultat du test +	vrai positif A	faux positif B	Valeur prédictive positive $A/(A+B)$
Résultat du test -	C faux négatif	D vrai négatif	Valeur prédictive négative $D/(D+C)$
Définition	Sensibilité $A/(A+C)$	Spécificité $D/(B+D)$	

Ces publications soutiennent l'utilisation du CGP dans la pratique quotidienne pour tous les cancers, avec une fiabilité prouvée (115). Par exemple, l'Institut Gustave Roussy (IGR) et Roche ont plus de 500 publications évaluées par des pairs.

1.1.2.3.2 Validation analytique

D'après la HAS, la validation analytique correspond à « son aptitude in vitro à réaliser la mesure d'intérêt avec exactitude et fiabilité » (43). Dans le cas de diagnostics moléculaires c'est donc la capacité de détecter et mesurer la présence d'un biomarqueur d'intérêt de manière précise, reproductible et efficace. Cette validation inclut de nouveau

la sensibilité et spécificité mais aussi la reproductibilité, la robustesse et la satisfaction des contrôles qualité (43).

A titre d'exemple, une publication scientifique nommée « *Clinical and analytical validation of FoundationOne Liquid CDx, a novel 324-Gene cfDNA-based comprehensive genomic profiling assay for cancers of solid tumor origin* » publiée en 2020, soutient la validation analytique et clinique du test F1LCDx de Roche-FMI et conforte les oncologues à l'utilisation de ce test (116).

1.1.2.3.3 Utilité clinique

Cette utilité clinique correspond à « son aptitude à améliorer le devenir clinique des patients en événements cliniques mesurables, et à apporter une valeur ajoutée en termes d'optimisation de décision de traitement et en corollaire de stratégie thérapeutique » (43). Cela permet donc de prescrire de manière plus appropriée un traitement adapté au patient.

1.1.2.4 Données de vie réelle

Par ailleurs, et afin de compléter le cadre des données scientifiques, il existe des études de données de vie réelles. Celles-ci permettent d'utiliser et de partager les données générées par le profilage moléculaire. Pour illustrer cela, nous allons examiner deux types différents de données de vie réelle, à savoir :

- Les études Real Word Evidence (RWE)
- Les Bases de Données Clinico-Génomiques (CGBD)

Les RWE collectent, structurent et analysent les données cliniques de patients dont le profil génomique a été établi à l'aide de tests commercialisés (40). Ensuite, les CGBD est un entrepôt international de données génomiques et cliniques reliant le profilage génomique, la sélection des traitements et les résultats des patients. Les CGBD est largement reconnu dans la communauté des soins de santé comme un catalyseur d'avancée en matière de soins susceptibles de changer la vie des patients (117).

De plus, nous constatons des effets plus prononcés et plus tangibles des données du monde réel dans la recherche et dans la mise en œuvre de nouveaux traitements. La confiance dans les données du monde réel augmente parmi les parties prenantes, avec une augmentation particulièrement importante récemment. Cette transition est liée à la pandémie de COVID-19, limitant la recherche sur le cancer. Alors que le recrutement

dans de nombreux essais cliniques sur le cancer est au point mort, l'utilisation des CGBD et du RWE a augmenté. Cela s'explique en partie par le fait que de nombreux chercheurs cherchent de nouveaux moyens de compléter la production traditionnelle de données probantes. Cela a donc contribué à une meilleure compréhension de l'utilisation des preuves du monde réel pour soutenir le CGP dans la pratique clinique de l'oncologie (117).

1.2 Utilisation et organisation en pratique clinique

1.2.1 Utilisation actuelle du NGS en pratique clinique

1.2.1.1 Patients concernés

Not indicated	Occasionally Indicated	Not indicated
Early-stage cancer undergoing definitive therapy	Advanced NSCLC (multiple molecular markers relevant for initial therapy)	Rapidly progressing cancer.
	Some advanced rare cancers	Poor performance status
	Clinical Trials	Short expected lifetime
	Exceptional responders	

Figure 35: Tableau indiquant quand commander un test NGS en 2020 en fonction des stades cliniques des patients (61).

Afin de savoir quels types de patients sont concernés par un test NGS CGP en pratique clinique, nous nous baserons dans cette thèse sur la figure 35 tirée de la publication scientifique « *When should we order a next generation sequencing test in a patient with cancer ?* ». Nous voyons qu'il existe deux situations possibles : celles où un test peut être occasionnellement indiqué et d'autres où les tests ne le sont pas.

Le test NGS CGP peut être occasionnellement indiquée pour les cas suivants (61) :

- Cancer avancé avec de nombreuses possibilités de cibles moléculaires actionnables, comme le cas du CBNPC (NSCLC en anglais)
- Cancer rare avancé
- Séquençage préalable à une inclusion dans les essais cliniques
- D'emblée pour les patients réellement complexes ou au profil atypique : patients jeunes, cancers rare, situation d'impasse

Ces patients auront alors un diagnostic histologiquement confirmé de tumeurs solides localement avancées ou métastatiques et pour lesquels le test NGS est utilisé en dernier recours (aucune altération n'a été trouvée par les méthodes usuelles, échec de traitement de 1^{ère} ligne).

Cependant, dans certains cas, le NGS peut être considéré comme moins approprié :

- Cancer à un stade précoce sous traitement définitif
- Cancer avec une évolution rapide
- Durée de vie courte du patient
- Faible statut de performance

En effet, dans ces cas, la probabilité d'identifier une mutation ciblée est faible et l'intérêt d'utiliser du NGS n'est pas démontré (61).

Nous voyons que la décision d'effectuer un test CGP est assez complexe. En effet, les tests moléculaires doivent être demandés uniquement lorsque les résultats peuvent avoir un impact sur la gestion clinique. Toutefois, avant d'avoir recours au NGS large panel, plusieurs étapes sont d'abord franchies : le bilan anapath, une première PCR, des tests de séquençage avec des petits panels et l'initiation d'un ou plusieurs traitements. Par conséquent, les larges panels sont plutôt utilisés en 2^{ème} ou 3^{ème} intention (souvent FISH/PCR puis petit/moyen panel avant d'accéder au large panel) (73).

Il existe, dans certains rares centres, un séquençage NGS CGP généralisé pour tous les patients atteints de cancer métastatique. En s'appuyant sur les recommandations de l'ESMO, ces centres ont pour but de donner le maximum de chances aux patients et de collecter des données qui pourront être valorisées par la suite (105).

1.2.1.2 Professionnel de santé concernés

En pratique clinique, c'est l'anatomopathologiste ou le biologiste moléculaire qui demande et valide la réalisation du test moléculaire. Celle-ci sera possible grâce à la prescription de l'oncologue médical (81). Comme nous l'avons vu dans la partie « diagnostic en oncologie de précision » de cette thèse, le diagnostic requiert une équipe multidisciplinaire. Cette équipe est de nouveau particulièrement importante lors de la décision de traitement à l'issue de l'analyse génomique. Nous allons dès à présent voir le rôle des réunions de concertation pluridisciplinaires.

1.2.1.2.1 Réunions de concertation pluridisciplinaires (RCP) moléculaires

Comme nous pouvons le comprendre dans cette thèse, la décision de traitement peut être complexe et nécessite alors une expertise collégiale. Par conséquent, une équipe multidisciplinaire se réunit pour interpréter les résultats du génotypage afin de choisir une stratégie thérapeutique adaptée aux patients. C'est ce qu'on appelle les « réunions de concertations pluridisciplinaires » (RCP) (118).

Ces RCP moléculaires sont le plus souvent organisées de manière régionale, adossées à des établissements disposant de laboratoire de biologie moléculaire ou au sein de CLIP². Même s'il n'existe pas de recommandations nationales sur l'organisation de ces RCP, cette réunion permet une prise de décision thérapeutique plus efficace. En effet ils discutent de la situation du patient et des traitements possibles selon les dernières études scientifiques. Ils analysent les risques et les bénéfices impliqués et évaluent la qualité de vie qui en découle. Les RCP moléculaires réunissent au moins trois spécialistes différents (oncologue, biologiste moléculaire et anatomopathologiste par exemple). Une fois la décision prise, c'est à l'oncologue médical d'informer et de donner le plan de soins personnalisé au patient (40).

Après avoir vu l'utilisation actuelle du NGS en pratique clinique d'oncologie en France, nous allons nous intéresser à son organisation au sein des centres.

1.2.2 Modèle organisationnel

En France, plusieurs modèles d'organisation existent au sein des établissements de santé, allant de l'internalisation complète du NGS large panel (CGP) à une externalisation (cf. figure 36) (73).

1.2.2.1 Les différents modèles

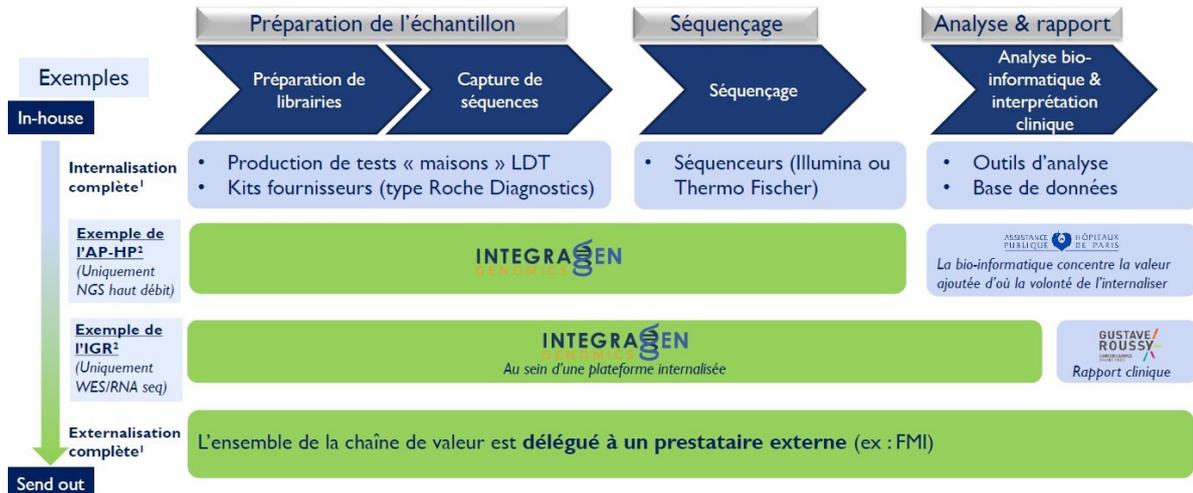


Figure 36: Schéma des différents modèles organisationnels de NGS en France allant d'une internalisation complète du NGS large panel à une externalisation, en fonction de chaque étape du processus général du NGS (73).

Comme nous le voyons ici, il existe différents scénarios d'organisation du NGS en France, décrite de haut en bas :

- Internalisation complète
- Exemple de l'AP-HP
- Exemple de l'IGR (Institut Gustave Roussy)
- Externalisation complète

On retrouve également les quatre grandes étapes du processus général du NGS décrite précédemment. Cependant ils sont présentés différemment sur la figure avec seulement trois étapes ici. En effet, la préparation de l'échantillon ainsi que la préparation de la librairie forment une unique étape puis nous retrouvons le séquençage et enfin l'analyse des données. Nous voyons alors que l'organisation des centres de NGS est fragmentée en fonction des différentes étapes du NGS. Nous allons décrire par la suite les scénarios possibles.

1.2.2.1.1 Cas N°1 : l'internalisation complète : « In House »

Dans le cas de l'internalisation complète, connu sous le nom de « *In House* » en anglais, les centres sont autonomes dans la réalisation des tests CGP. En d'autres termes, ils n'ont pas recours à des prestataires externes. Lors de l'étape de préparation des échantillons, les centres produisent eux-mêmes les panels de gènes (désigné par LDT :

Laboratory Developed Test, sur la figure). Par exemple, le panel « DRAGON » est un panel «*in house*» réalisé par l'Institut Curie (73). De même que pour la préparation des librairies de gènes, ils utilisent des kits de fournisseurs spécifiques comme Roche Diagnostic. Ensuite, le séquençage est effectué à l'aide de séquenceurs qui sont à disposition dans les centres (Illumina ou Thermo Fisher par exemple). Enfin, ils analysent eux-mêmes les données et en tirent des conclusions.

1.2.2.1.2 Cas N°2 : l'externalisation complète : « Send Out »

Dans certains cas, les centres ne possèdent ni les ressources, ni les technologies nécessaires à la réalisation des tests CGP. Dans d'autres cas, la demande est trop forte pour répondre aux besoins en interne. Par conséquent, ces établissements vont externaliser complètement l'activité et on parle de « *send out* ». Dans ce cas, l'ensemble de la chaîne de valeur est transférée à un prestataire de services externe.

A titre d'exemple, le test F1CDx, commercialisé par Roche-FMI prend en charge la préparation de l'analyse jusqu'à la remise du rapport de données. Il est important de notifier qu'il n'existe pas de test français commercialisé (119). En effet, les tests d'analyse génomique sont nord-américains ou européens (Pays-Bas, Allemagne). Cela signifie que les centres devront envoyer leurs échantillons hors du pays. Cela peut entraîner des problématiques en termes de protection et traitements des données à l'étranger et donc une barrière à l'adoption du test externalisé.

1.2.2.1.3 Cas N°3 : Une approche mixte

L'exemple de l'AP-HP (120) ou de l'IGR sont des organisations mixtes. Ici les centres décident d'internaliser une partie des étapes du NGS. L'analyse bio-informatique et l'émission du rapport clinique sont internalisées dans le cas de l'AP-HP. Dans le cas de l'IGR, seul le rapport clinique est internalisé. Les autres étapes seront donc prises en charge par un prestataire externe (INTEGRAGEN par exemple).

Ce choix de modèle organisationnel du CGP pour les centres est complexe et nécessite de nouveaux besoins.

1.2.2.2 De nouveaux besoins

Comme nous montre la figure 37, les établissements de santé devront faire face à quatre principales contraintes afin de réaliser des tests CGP. Ces contraintes sont définies en termes de compétences, d'agilité, de communication et de financement.

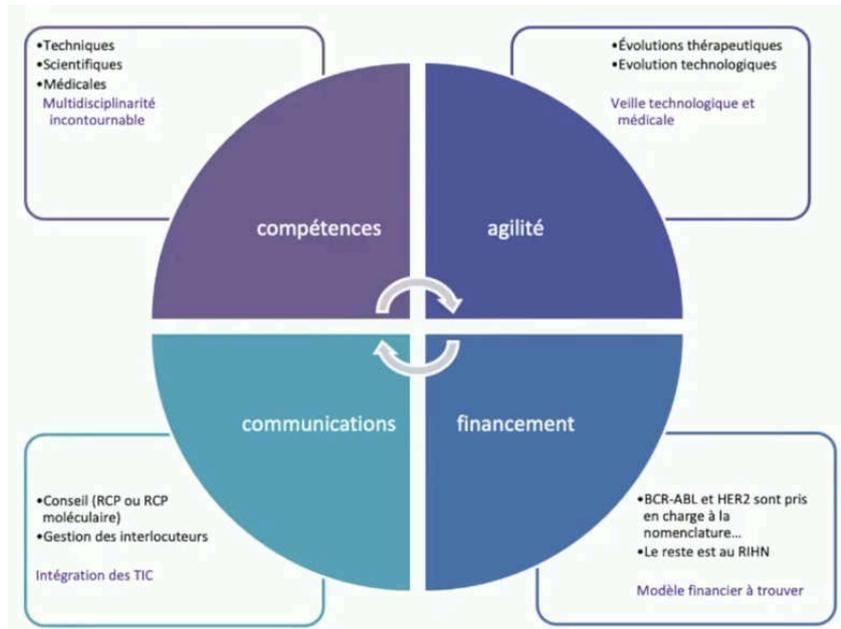


Figure 37: Graphique en secteur montrant les quatre principales contraintes des laboratoires pour l'utilisation du NGS en France : compétences, agilité, communications, financement (40).

1.2.2.2.1 Compétences clés

Comme nous l'avons décrit dans la thèse, la mise en place du NGS nécessite une combinaison de compétences : techniques, scientifiques et médicales ainsi qu'une multidisciplinarité des acteurs. En terme technique, des personnels qualifiés sont nécessaires. En terme scientifique et médicale, une veille est importante. De plus, ce sont des compétences qui doivent être partagées avec, par exemple, des anatomopathologistes (qui indiquent les meilleurs panels à utiliser) et des cytogénéticiens (qui travaillent sur le décryptage des anomalies chromosomiques), entre autres (40).

1.2.2.2.2 Agilité

Ensuite, l'agilité est essentielle compte tenu de l'évolution rapide des traitements thérapeutiques et des technologies ces dernières années. Par conséquent une veille technologique est primordiale (40).

1.2.2.2.3 Financement

Le cadre du financement est restreint. A ce jour, seul deux cibles en cancérologie (BCR-ABL et HER2) sont prises en charge à la nomenclature. Ceci est extrêmement limité compte tenu des panels très large à faire (40). Le reste est pris en charge par un financement spécifique (« Référentiel Innovant des Actes Hors Nomenclature » RIHN), qui sera approfondi par la suite de cette thèse.

1.2.2.2.4 Communication

Une des dernières contraintes connues est un problème lié à la communication. En effet, le fait de travailler en réseau avec une multidisciplinarité importante, mais aussi dans des localisations géographiques différentes ont un impact sur les différents acteurs. Au vu des nombreux interlocuteurs en jeux dans la prise en charge, il est important de les garder informés. L'information ne concerne pas uniquement les résultats du patient mais aussi l'ensemble des informations emmenant aux résultats de biologie moléculaire. Afin de répondre à ce besoin, il y a un investissement à faire notamment dans les technologies innovantes de l'information (40). Cela pourra aider l'oncologue à suivre la prise en charge, et de répondre à ces interrogations :

- Où en ai le prélèvement du patient ?
- Qu'en est-il en termes de séquençage ?
- Est-ce que les résultats sont disponibles ?

1.2.3 Le marché du CGP en France

Après avoir vu les différents modèles d'organisation du NGS en France, nous allons nous intéresser à sa répartition.

1.2.3.1 Un marché essentiellement public

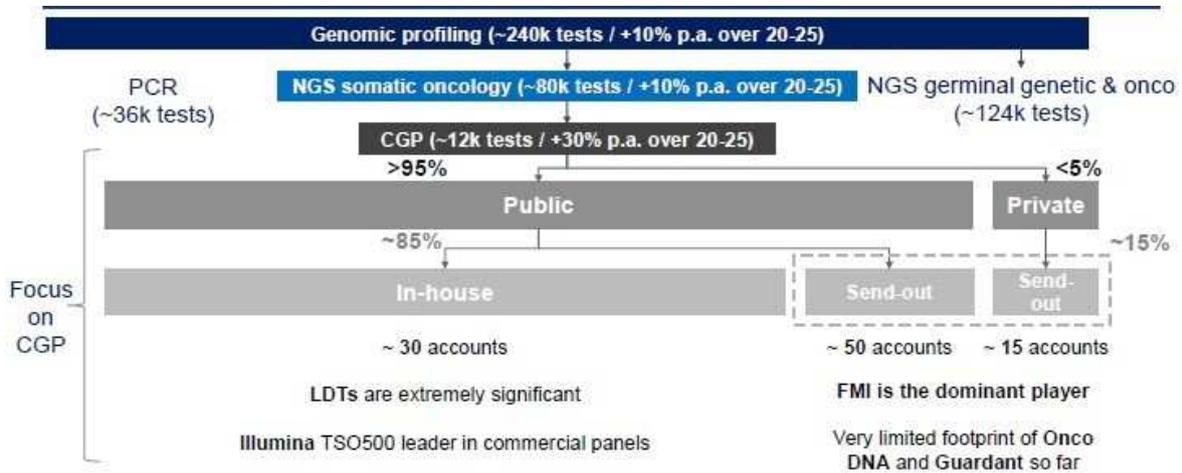


Figure 38: Schéma du marché du profilage génomique en France avec un focus sur le CGP d'oncologie somatique (73).

Comme nous pouvons le voir sur la figure 38, le marché du CGP en France est très majoritairement représenté par le domaine public et les services sont majoritairement internalisés (« in house ») avec une grande utilisation des tests LDT.

1.2.3.2 La place des acteurs privés

Les acteurs privés, minoritaires (<5%), vont quant à eux, externaliser les tests CGP. Les entreprises privées spécialisées dans ce domaine se répartissent eux aussi en fonction des trois étapes du NGS. En d'autres termes, le marché concurrentiel privé est également présent à chaque étape de la chaîne de valeur de NGS, comme nous pouvons le voir sur la figure 39 (73).



Figure 39: Schéma du marché concurrentiel privé sur chaque étape du processus général du NGS en France (73).

Nous retrouvons Thermo Fisher et Illumina, deux entreprises très connues de médecine de précision, qui couvrent l'ensemble des trois étapes. A la différence d'autres entreprises qui ont une expertise spécifique comme Sophia, experte en analyse de données.

Si nous examinons plus en profondeur le secteur privé, nous constatons que le paysage concurrentiel est chargé et en constante évolution. En effet, la technologie progresse et les concurrents renforcent leurs capacités, augmentent leurs activités réglementaires et se développent à l'échelle internationale. Par conséquent la compétition augmente rapidement.

1.3 Modalité de financement des tests génomiques

Quelles technologies, quels panels de gènes pour quelles indications, quels modèles de laboratoire utilisé et quel coût ? Toutes ces questions posent le problème *in fine* du financement du NGS et par conséquent de l'évaluation des actes diagnostiques de biologie moléculaire. Cette évaluation des actes est réalisée par la Haute Autorité de Santé (HAS).

1.3.1 Haute Autorité de Santé (HAS)

De nos jours, la HAS a mis en place un modèle de financement et d'évaluation des actes de biologie moléculaire dont le séquençage des gènes. Cependant cela reste un système complexe et qui n'a pas forcément encore porté ses fruits. A l'heure actuelle, seul deux altérations sont remboursées sur l'ensemble du panel de gènes : BRC-ABL et HER2 (40). Afin d'obtenir le remboursement, ces altérations sont passés par une évaluation de la HAS, en tant qu'un acte professionnel. Selon la HAS, un acte professionnel est défini tel qu'un « geste clinique ou technique réalisé dans un but diagnostique, préventif, thérapeutique ou rééducateur par un professionnel de santé médical et/ou paramédical » (121). Ce geste correspond à un champ large d'application dont, dans notre cas, les examens biologiques ou anatomocytologiques. Comme nous pouvons le voir sur la figure 40, nous nous retrouvons dans le cas de « l'admission au remboursement d'un acte non inscrit » dans le cas du NGS en pratique clinique d'oncologie.



Figure 40: Schéma de l'évaluation des actes par la HAS (121).

A l'issue de la demande d'admission au remboursement d'un acte non inscrit, la HAS écrit un rapport d'évaluation qui sera analysé par les décisionnaires ainsi que les acteurs du système de santé : ministère de la santé, assurance maladie, agences, établissements et industries pharmaceutiques mais aussi les patients et usagers ainsi que les organismes des professionnels de santé (121).

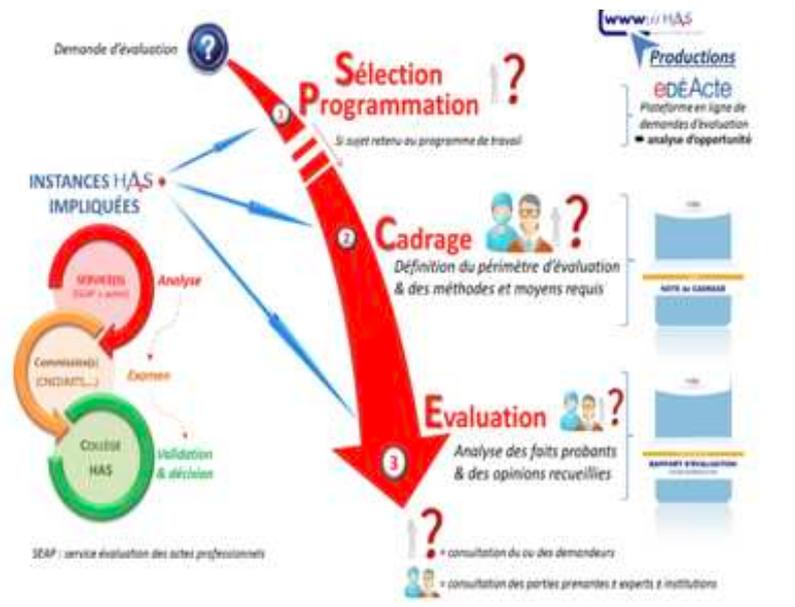


Figure 41: Schéma de la demande d'évaluation par la HAS : processus en trois étapes avec la sélection & programmation, le cadrage et l'évaluation (121).

Comme nous pouvons le voir sur la figure 41, ce rapport est établi à l'issue de trois étapes préliminaires :

- 1) La sélection et programmation
- 2) Le cadrage
- 3) L'évaluation

On s'intéressera ici à la première étape 1) : La Sélection et Programmation (cf. figure 42).

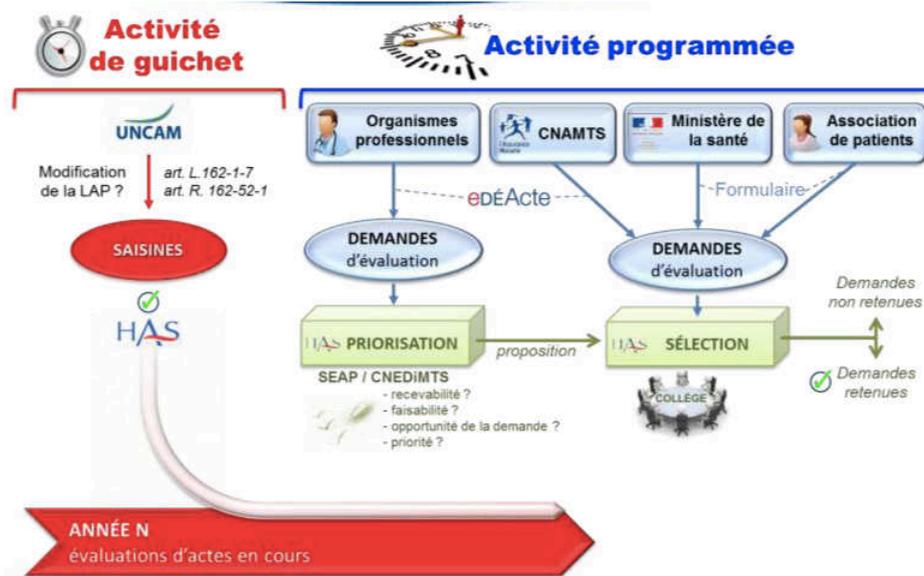


Figure 42: Schéma de l'étape 1 de l'évaluation par la HAS: Sélection & programmation (121).

Plusieurs catégories d'organismes sont éligibles à la demande de saisine de la HAS. En effet, ce guichet peut être saisi par le ministère de la santé, la CNAMTS (Caisse Nationale d'Assurance Maladies des Travailleurs Salariés), mais aussi les organismes fédérateurs des professionnels de santé ainsi que les associations de patients en passant par une plateforme internet spécifique depuis 2017 (eDEActe) (121).

La validation du rapport par la HAS étant un processus complexe, l'obtention du remboursement peut être, par conséquent, assez long. A titre d'exemple, dans le cas du DPNI qui est un Dépistage Prénatal Non Invasif (séquençage complexe), 18 mois se sont écoulés entre l'émission du rapport par la HAS et l'obtention du remboursement (40). La HAS n'est pas le seul acteur dans ce processus. En effet, étant une autorité administrative indépendante à caractère scientifique, la HAS évalue le Service Attendu (SA) et le Service Médical Rendu (SMR) avec une approche médico-scientifique. Par la suite, les questions tarifaires ainsi que la décision de prise en charge sont de l'ordre de l'UNCAM (Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie). Par conséquent, deux autres étapes précèdent l'évaluation par la HAS : la CHAB (Commission de Hiérarchisation des Actes de Biologie moléculaire) et la NABM (Nomenclature des Actes de Biologies Médicales) sous la tutelle de l'UNCAM en vue du remboursement par la collectivité (cf. figure 43).

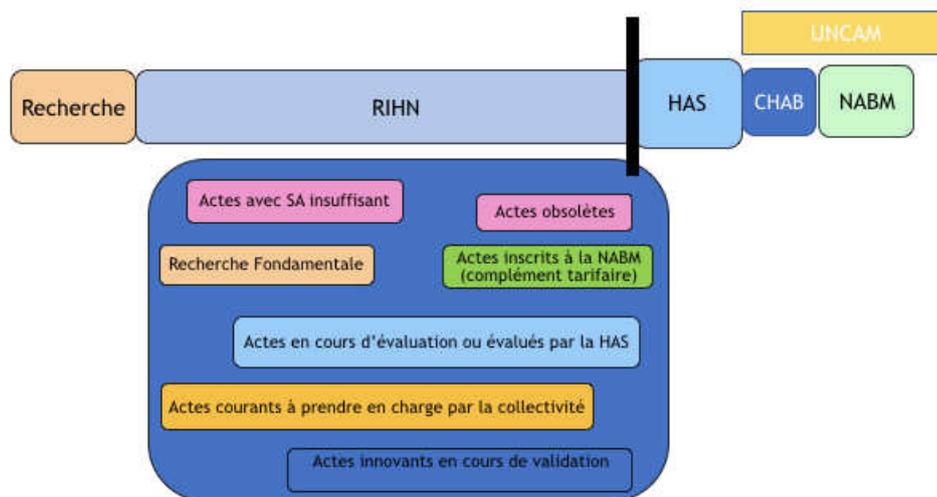


Figure 43: Schéma des étapes de l'évaluation des actes à partir de la recherche jusqu'à la NABM en passant par le RIHN (40).

Afin de faciliter cette lourde phase d'évaluation par la HAS et de réduire les délais, un système de soutien a été mis en place : le RIHN. A ce jour, 100% des actes de génomique en oncologie sont des actes hors nomenclatures (40).

1.3.2 Le RIHN, dispositif de financement des tests moléculaires

1.3.2.1 Définition

Avec pour objectif de faciliter l'évaluation ultérieure des actes par la HAS, le RIHN est un système mis en place par la DGOS en 2015, basé sur le référentiel de Montpellier (122). L'objectif de la création du RIHN est donc de soutenir l'accès à l'innovation pour les actes innovants de biologie médicale et d'anatomopathologie, tels que les tests d'analyse génomique. Plus précisément, le RIHN est un mécanisme de dérogation temporaire pour l'innovation, similaire aux mécanismes d'accès précoce existants pour les médicaments.

Le système national de santé soutient l'innovation à travers trois piliers (cf. figure 44).

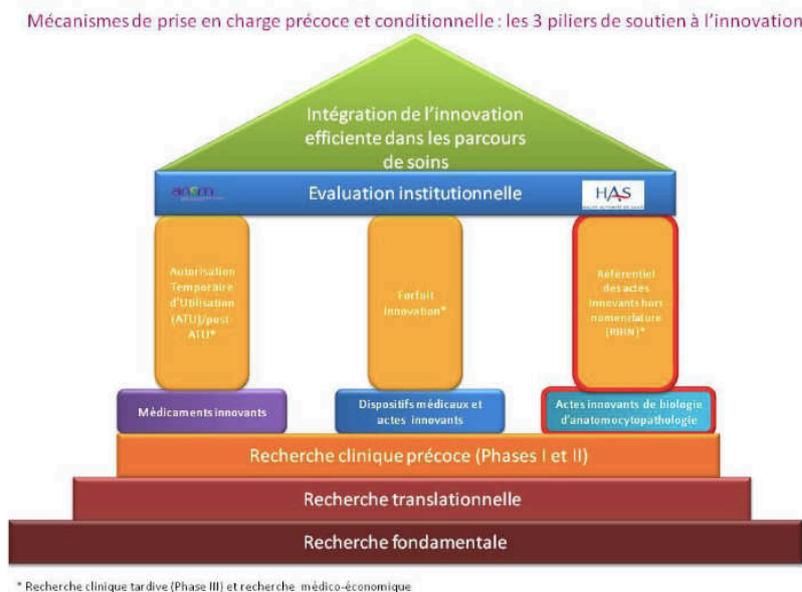


Figure 44: Schéma des mécanismes de prise en charge précoce et conditionnelle : les trois piliers de l'innovation dans le parcours de soins (123).

Le RIHN est donc l'un des piliers de l'innovation, avec un mécanisme de remboursement conditionnel. Les deux autres piliers de soutien à l'innovation sont le « forfait innovation » (article L.165-1-1 du code de la sécurité sociale) pour les dispositifs médicaux et procédures médicaux et l'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) pour les médicaments (article L.5121-12 du Code de la santé publique) (122).

1.3.2.2 Modalité d'enregistrement

1.3.2.2.1 Les conditions

Le RIHN est un système très complexe, qui ne comprend pas toutes les procédures de biologie ou d'anatomopathologie dans sa liste. En effet, cinq conditions spécifiques doivent être remplies pour pouvoir être enregistrées et sont les suivantes (124):

- 1) Présente un caractère innovant
- 2) Est décrite sous la forme d'un acte globale
- 3) Peut faire l'objet, si prescrit, d'une prise en charge financière transitoire au titre de la MERRI G03
- 4) Fait l'objet d'un recueil prospectif et comparatif de données cliniques ou médico-économique
- 5) Est exemptée de l'obligation d'accréditation

Nous allons dès à présent analyser plus précisément chaque critère.

1.3.2.2.1.1 Le caractère innovant

Tout d'abord, pour obtenir le caractère innovant, l'acte doit satisfaire à l'ensemble des quatre conditions d'éligibilité suivantes (124):

- Nouveauté
- Phase précoce de diffusion
- Caractérisation des risques liés à l'utilisation de l'acte
- Probabilité d'avoir un bénéfice clinique significatif en répondant à un besoin médical non satisfait ou en réduisant significativement les coûts des soins de santé

Le caractère de nouveauté est autre qu'une simple évolution technique. À ce titre, il comprend un nouveau mode d'action qui transforme radicalement la prise en charge diagnostique, pronostique ou thérapeutique. En outre, cela inclut une transformation radicale d'un acte professionnel ou de l'organisation des soins (124). Le NGS correspond à ce critère innovant en s'inscrivant dans la médecine de précision.

Deuxièmement, la phase précoce de diffusion correspond à un acte dont la validation analytique (fiabilité, précision, reproductibilité) et les performances diagnostics cliniques sont établies. Cela signifie que cet acte ne relèvera plus de la recherche fondamentale ou translationnelle (124). Dans notre cas, nous avons vu que de nombreuses publications de validation sont publiées sur les technologies de NGS (cf. Partie 2 - Chapitre 1- paragraphe 1.1.2.3)

Le troisième point concerne la caractérisation du risque lié à l'utilisation de la procédure pour l'opérateur ou le patient. Cette condition est généralement remplie immédiatement en biologie médicale.

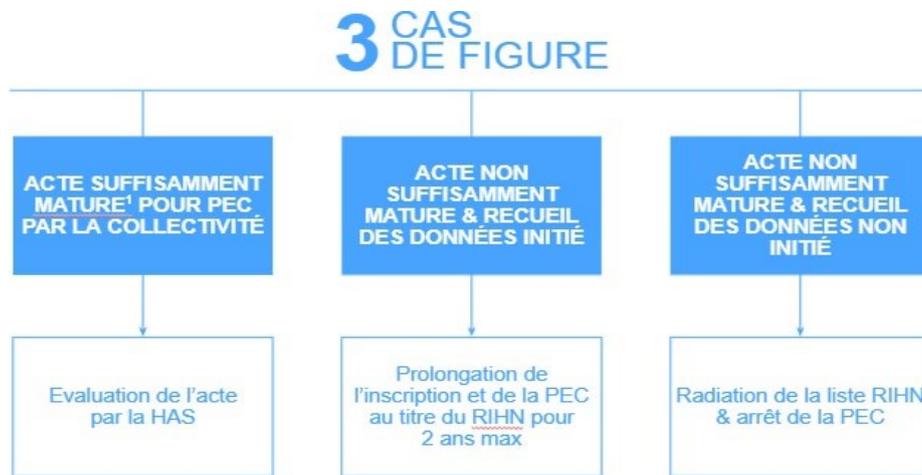
1.3.2.2.1.2 L'acte global

Le 2^{ème} point concerne la procédure décrite sous la forme d'un acte global, c'est-à-dire que le libellé donné de l'acte inscrit au sein du RIHN inclue toutes les étapes de la procédure : pré-analytique, analytique et post-analytique (124). Cela fait référence au processus général du NGS étudié précédemment.

1.3.2.2.1.3 Le financement temporaire

Nous allons maintenant nous intéresser de plus près à l'une des principales caractéristiques de la liste RIHN, à savoir le financement temporaire. L'inscription sur cette liste est initialement faite pour une période de trois ans. A l'issue de cette période,

une réévaluation de la procédure par la HAS est nécessaire avec trois cas de figure possibles (cf. figure 45).



¹Efficacité et utilité clinique et/ou médico-économique suffisamment établies.

Figure 45: Schéma des trois cas de figure de la réévaluation du RIHN par la HAS (125).

Les trois cas de figures sont les suivants (124):

- 1) L'acte est suffisamment mature pour être pris en charge par la collectivité. Dans ce cas, la procédure sera évaluée par la HAS dans un second temps.
- 2) L'acte n'est pas assez mature pour être pris en charge par la communauté, mais la collecte de données a été initiée. Dans ce cas, le temps d'enregistrement dans la liste du RIHN est rallongé. L'acte sera toujours couvert par le RIHN pour deux années supplémentaires maximum.
- 3) L'acte n'est pas assez mature pour être soutenu par la communauté, et de plus la collecte de données n'a pas été initiée. Par conséquent, l'acte est retiré de la liste RIHN et n'est plus couvert.

1.3.2.2.1.4 Le recueil de données

Ensuite, l'une des autres exigences importantes pour l'enregistrement du RIHN est le recueil de données cliniques ou médico-économiques comparatives et prospectives. Ce recueil proposé par le demandeur permet de compiler l'ensemble des données manquantes nécessaires à la HAS pour déterminer un niveau d'amélioration du SA (124). Le recueil des données est sous la responsabilité de l'industrie pharmaceutique. Vu précédemment, les données concernant le NGS sont faibles et limitent donc l'évaluation par la HAS.

1.3.2.2.1.5 La dispensation d'accréditation

La dernière exigence concerne la dispense d'accréditation. En effet, l'accréditation concerne les actes de biologie médicale ainsi que les actes d'anatomie et de cytologie pathologique inscrits à la NABM ou à la Nomenclature Générale des Actes Professionnels (NGAP). L'accréditation en biologie médicale a pour but de garantir la fiabilité des examens de biologie médicale réalisés et la qualité du service médical rendu par un laboratoire de biologie médicale (124). Dans ce cas et en raison de leur nature, les tests CGP ne sont pas encore accrédités.

Après avoir parcouru les procédures d'enregistrement du RIHN, nous allons maintenant voir comment actualiser cette liste.

1.3.2.2.2 Actualisation

L'innovation étant par définition dynamique, la gestion du RIHN doit être réactive et permettre l'introduction et le retrait de procédures en fonction de l'apparition de nouvelles innovations. Pour cette raison, une procédure de mise à jour annuelle du RIHN est mise en place sur une période de 6 mois, de septembre à mars (cf. figure 46). A l'issue de cette procédure, la nouvelle version entre en vigueur à partir du 1^{er} mars. Cette procédure de mise à jour permet deux types d'action (124):

- 1) L'enregistrement d'un acte innovant et la libération d'un acte pour une prise en charge permanente par la collectivité
- 2) La cessation complète de cette prise en charge

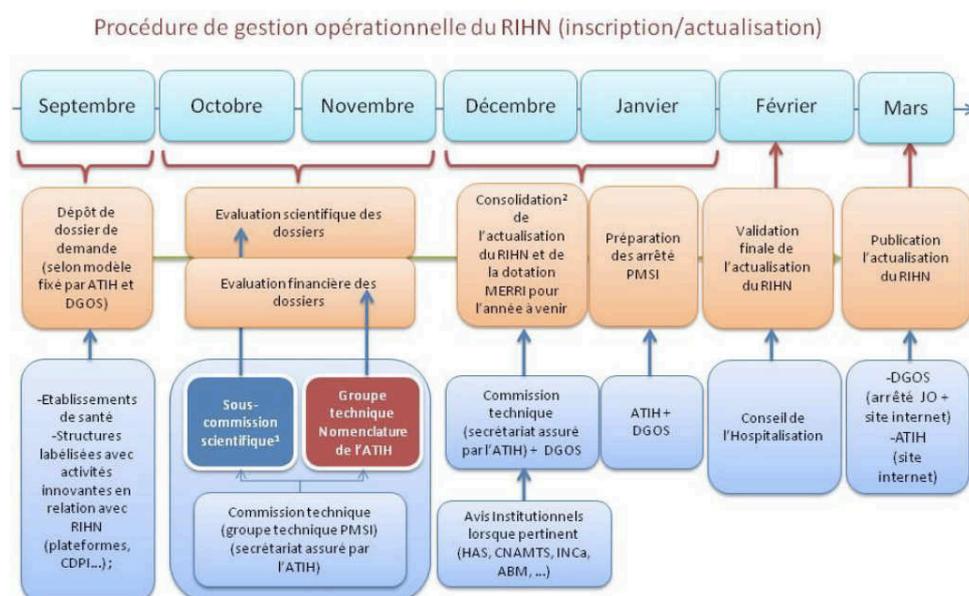


Figure 46: Schéma de la procédure de gestion opérationnelle du RIHN (inscription/actualisation) de septembre à Mars (123).

Cependant, malgré ce dynamisme, ce système a montré des limites ces dernières années. En effet, un nombre limité d'actes de biologie médicale et d'anatomopathologie ont été pris en charge par la collectivité, compte tenu de l'existence d'un goulot d'étranglement administratif. Par conséquent, un stock important d'actes s'est constitué sur cette liste RIHN sans être évalué par la HAS. C'est pourquoi une Liste Complémentaire (LC) a été créée afin de faire face à ces charges (124).

1.3.2.2.3 Liste complémentaire (LC)

Depuis 2015, une Liste Complémentaire existe afin de ne pas pénaliser la réalisation des actes pertinents et de ne pas générer une perte de chance pour le patient, voir des dépenses injustifiées. Il s'agit notamment des actes hors nomenclature qui étaient auparavant en attente d'évaluation par la HAS et qui ne sont plus éligibles au RIHN. Cette liste est totalement indépendante de la liste RIHN mais bénéficie du même financement, appelé l'enveloppe MERRI G03 (Missions d'Enseignement, de Recherche, de Référence et d'Innovation) (126). Une des principales différences avec la liste RIHN est que les actes ici seront soumis à l'obligation d'accréditation. Son seul but est d'améliorer la gestion de stock des actes jusqu'à son épuisement. Il s'agit donc d'une liste fermée car il n'y a pas de possibilité d'inclure de nouvelles procédures dans la liste complémentaire. Elle est censée disparaître à moyen terme (5 à 8 ans) (124).

1.3.2.2.4 Enveloppe MERRI

Comme son nom l'indique, l'enveloppe MERRI correspond à des dotations destinées à financer des activités de recherche, d'enseignement et d'innovation (publications, inclusion dans les essais cliniques, etc.). Elle est répartie en fonction d'indicateurs de résultats ou de moyens. L'enveloppe MERRI est financée par la LFSS qui est la Loi de Financement de la Sécurité Sociale. C'est pourquoi les actes d'analyse génomique ont un numéro spécifique qui est le G03 dans l'enveloppe MERRI (127).

1.3.2.2.5 Place de l'oncologie dans la liste RIHN

D'après les chiffres de 2018, la liste RIHN contient environ 300 actes. Les actes relatifs à l'oncologie y sont minoritaires et représentent 20% (124).

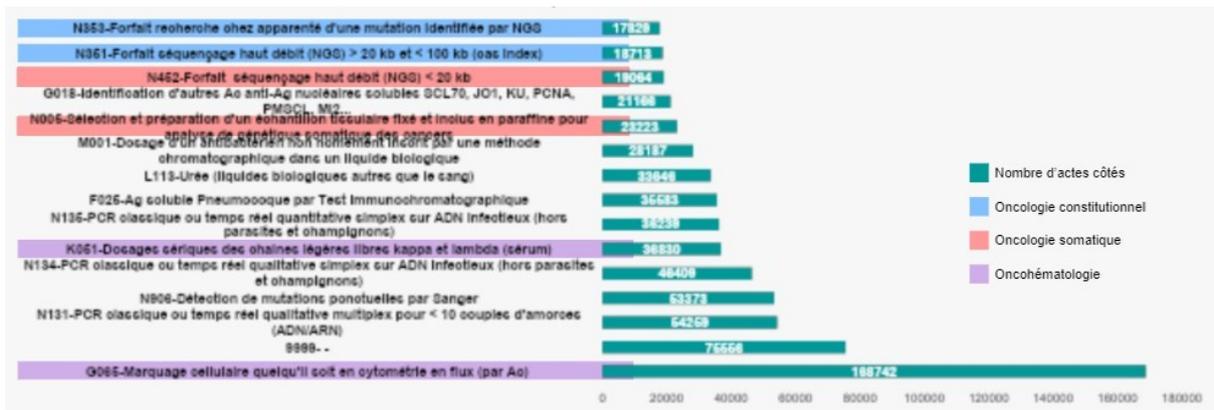


Figure 47: Diagramme en bâtons du classement des 15 procédures RIHN les plus utilisés en 2018 en fonction de leur volume réalisé avec un focus sur l'oncologie (constitutionnel, somatique et hématologie) (124)(125).

Nous avons ici les 15 procédures les plus cotées qui représentent, à elles seules, la moitié du volume des procédures cotées du RIHN (cf. figure 47). Parmi ces 15 procédures, 43% sont liées à l'oncologie (oncologie constitutionnel, oncologie somatique et oncohématologie). Par conséquent, malgré une part minoritaire des actes liés à l'oncologie inscrit sur la liste RIHN, ces actes représentent un gros volume.

1.3.2.2.6 Limites

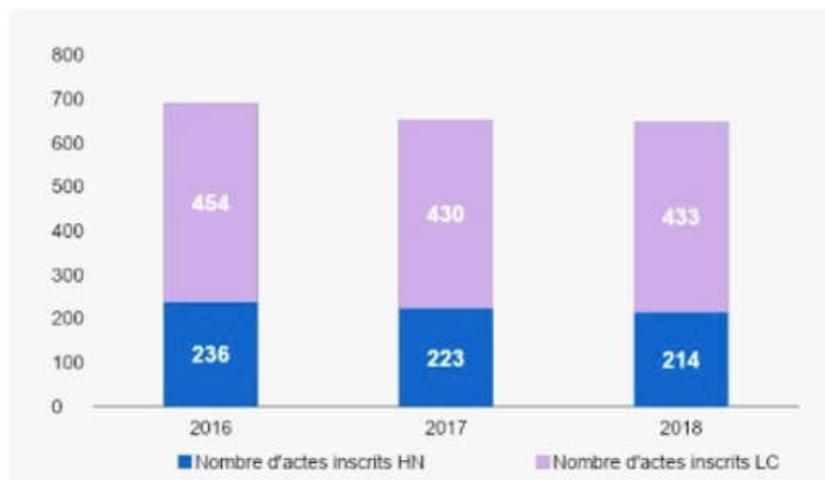


Figure 48: Histogramme de l'évolution de 2016 à 2018 du nombre d'actes inscrits sur liste RIHN et LC (122)(125).

Comme nous pouvons le voir sur la figure 48, le nombre de procédures enregistré sur la liste RIHN évolue lentement dans le temps (baisse de 6% entre 2016 et 2018) et la gestion du RIHN n'est plus dynamique.



Figure 49: Graphique en courbe de l'évolution de 2016 à 2018 des montants globaux de l'enveloppe RIHN (128)(125).

Sachant que l'enveloppe RIHN/LC est limitée à un montant fixe de 380 millions d'euros, on constate que le montant des actes facturés au titre du RIHN est supérieur au montant du budget du RIHN. Celui-ci est en constante augmentation (+19% entre 2016 et 2018) (cf. figure 49). Par conséquent, le taux de procédure de remboursement est en baisse (128).

Le mécanisme du RIHN est un processus complexe. En effet, même si les tests moléculaires sont pris en charge, il est important de souligner deux points essentiels :

- 1) Remboursement retardé : à l'année n+1 au niveau de l'institution
- 2) Remboursement non total (seulement 45 à 48% des frais engagés par l'établissement seront pris en charge)

Concernant le premier point, les établissements hospitaliers prescripteurs doivent par conséquent avancer l'argent un an au préalable et obtiendront le remboursement qu'un an plus tard. La situation en France est telle que les hôpitaux sont souvent confrontés à des problèmes financiers. Ils ne peuvent se permettre d'avancer l'argent. Cette situation crée un premier obstacle à l'adoption du CGP et donc une perte de chance pour le patient.

Le deuxième point est le remboursement qui n'est pas total, et qui n'équivaut même pas à la moitié du montant. De plus on constate une évolution décroissante du taux de remboursement de la DGOS, qui était de 54,8% en 2018 et de 47,8% en 2019 (baisse de 7%). Par conséquent, le reste à charge pour l'hôpital prescripteur est passé de 45,2% en 2018 à 52,3% en 2019 (128). En termes de dépenses, le reste à charge par test peut atteindre jusqu'à 997 euros dans certains cas, somme non négligeable, qui

limite la prise de décision d'un directeur d'établissement envers l'utilisation des tests génomiques (128).

En bref, la procédure RIHN représente un obstacle majeur pour l'adoption du NGS en France en pratique clinique courante.

1.3.2.3 PFMG 2025

Le PFMG 2025 représente une autre possibilité de remboursement en France et peut être une solution pour pallier aux listes RIHN/LC. En effet, les plateformes du PFMG 2025 ont pour but de mettre à disposition gratuitement des tests de séquençage pour la recherche sur l'ensemble du territoire national, avec un délai qui sera à terme compatible avec la prise en charge des patients. Comme nous l'avons vu précédemment dans la thèse, le plan est opérationnel avec ces deux plateformes : la plateforme SEQOIA pour la partie Nord-Est de la France et AURAGEN pour la partie Sud-Est avec des pré-indications définies : cancer de l'adulte, cancer rare, cancer primitif inconnu (99).

1.3.2.4 Coût du NGS

Un des aspects conditionnant l'utilisation du NGS et donc du CGP en pratique clinique courante est lié à son accessibilité. Cependant il est actuellement difficile de savoir si le CGP peut être mis en œuvre dans le parcours de soin à un coût abordable. Il y a un manque de données médico – économiques à ce sujet. Nous nous baserons dans cette étude sur quelques études de coût et de coût-efficacité disponibles afin d'établir des hypothèses.

Dans une étude de coût, il est pertinent d'identifier le point de vue adopté et de définir l'étendue des coûts retenus. Les points de vue peuvent être variés et peuvent provenir d'une structure hospitalière (prescripteur de tests génomiques), du système de santé national (l'assurance maladie, payeur) ou encore des patients. Par conséquent, les coûts varient également. Le système d'assurance maladie ne prend en compte que le montant des tarifs remboursés et le reste des frais sont à la charge du patient. A l'inverse, les hôpitaux tiennent compte des frais hospitaliers remboursés mais aussi non remboursés par le système d'assurance maladie.

1.3.2.4.1 Système de santé

1.3.2.4.1.1 Coût de la prise en charge du cancer

Il est maintenant intéressant d'approfondir la répartition des dépenses de santé en oncologie du point de vue de l'assurance maladie. En effet, au cours de l'année 2017, 1,2 millions de personnes ont été traitées pour un cancer en France, ce qui correspond à 16,5 milliards d'euros de dépenses pour l'assurance maladie. Sur ces 16,5 milliards d'euros, 41,8 millions ont été attribués aux tests NGS en oncologie somatique, soit moins de 0,25% des coûts (129). Les traitements anti-cancéreux (54%) ainsi que les coûts d'hospitalisations (35%) représentent la majorité des coûts dans la prise en charge des cancers (130). Afin d'illustrer cela, une étude française mesure le coût des thérapies ciblées chez les patients atteints de tumeurs solides avancées (130). Cette étude démontre le coût d'une thérapie ciblée (31 269 €) versus le coût d'un diagnostic moléculaire complet (2 396€). Par conséquent, le diagnostic moléculaire représente 6% du coût de la thérapie ciblée et n'est qu'une part modeste du coût global de prise en charge des cancers.

1.3.2.4.1.2 Coût du diagnostic moléculaire

Le diagnostic moléculaire comprend sept étapes, de la biopsie de la tumeur à la RCP moléculaire (cf. figure 50).

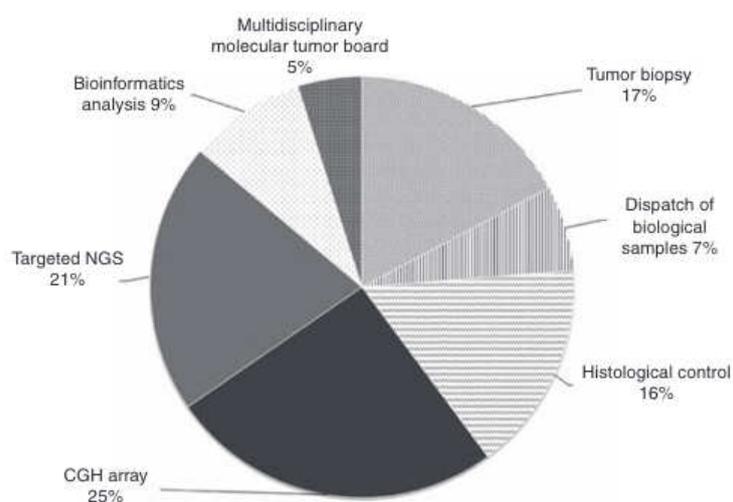


Figure 50: Diagramme circulaire de la répartition du coût (en %) sur les sept étapes de diagnostic moléculaire (130).

Comme nous le voyons sur la figure 50, les chiffres représentent le pourcentage de coût à chaque étape du diagnostic moléculaire. La biopsie est la première étape du parcours. Nous voyons que les technologies de séquençage (« CGH array » est

l'analyse chromosomique par puce à ADN (25%) additionné au séquençage NGS (21%) équivalent seulement à la moitié (46%) du coût total de diagnostic moléculaire (130). Par conséquent, ce résultat est un avantage économique du dépistage moléculaire chez les patients atteints d'un cancer au stade avancé.

1.3.2.4.1.3 Coût du NGS somatique

L'objectif est de mesurer le coût total du NGS en pratique clinique en France, tant en génétique somatique qu'en génétique des cancers constitutionnels. D'après une étude française, les coûts moyens sont les suivants (131):

- 607 € en génétique somatique
- 550 € en génétique constitutionnelle

Comme nous nous concentrons principalement sur les altérations somatiques en oncologie, nous retiendrons le coût moyen de 607 € dans notre hypothèse de travail. Cependant qu'est-ce que cette somme représente dans la prise en charge du RIHN ?

1.3.2.4.2 Répartition des coûts RIHN du NGS

Nous allons maintenant nous intéresser à la part du NGS somatique par rapport aux autres types de NGS dans l'enveloppe RIHN. En effet, l'usage somatique du NGS n'est pas le seul usage en France, puisqu'il est également utile pour la recherche en virologie et l'analyse des gènes constitutionnels (73). Comme nous le voyons ci-dessous, la part du NGS somatique représente 40% du coût d'utilisation du NGS (dont 20% des coûts du NGS somatique sont pour un large panel >100 kb et <500 kb) (cf. figure 51).

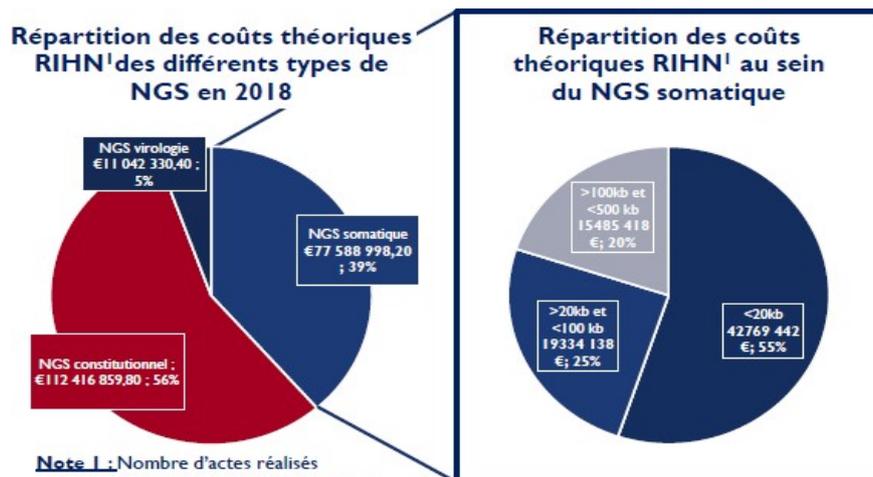


Figure 51: Diagramme circulaire de la répartition des coûts théoriques RIHN des différents types de NGS et répartition des coûts théoriques RIHN au sein des NGS somatiques (en % et €) en 2018 en France (73).

Les technologies de NGS sont segmentées et remboursées selon la taille du panel utilisé (en kb). Par conséquent le coût d'un test moléculaire varie et débute à partir de 95 € (méthode IHS, FISH) et peut atteindre 2 205,90 € (Forfait séquençage haut débit >100 kb et < 500 kb) (cf. tableau IV) (124). Les petits panels étant moins chers, ils sont donc associés à une plus grande utilisation en pratique clinique (73).

Tableau IV: Taux de remboursement du NGS en fonction de la taille de panel de gènes (71).

Code acte RIHN V2021	Libellé de l'acte RIHN	Valorisation maximale
G305	Typage d'un locus HLA de classe I ou de classe II par Next Generation Sequencing (NGS)	270,00 €
N940	Forfait séquençage haut débit (NGS) < 20 kb	882,90 €
N941	Forfait séquençage haut débit (NGS) > 20 kb et < 100 kb	1 503,90 €
N942	Forfait séquençage haut débit (NGS) > 100 kb et < 500 kb	2 205,90 €
N350	Forfait séquençage haut débit (NGS) < 20 kb (cas index)	882,90 €
N351	Forfait séquençage haut débit (NGS) > 20 kb et < 100 kb (cas index)	1 503,90 €
N352	Forfait séquençage haut débit (NGS) > 100 kb et < 500 kb (cas index)	2 205,90 €

En outre, les tests NGS en oncologie somatique représentent 11,3% des 380 millions d'euros de l'enveloppe RIHN, dont 2,2% pour les tests de grands panels (CGP) (73). Comme on peut le constater, le coût des tests NGS réalisés en pratique clinique d'oncologie somatique représente une faible proportion du coût global des soins du cancer et de l'enveloppe RIHN.

1.3.2.4.3 Cas du CBNPC métastatique

Comme expliqué précédemment dans cette thèse, le cancer du poumon est l'un des premiers cancers à bénéficier de la stratégie de test sur grand panel (39%) (cf. figure 52). C'est pour cela que nous avons d'avantages de données pour évaluer les dépenses de santé dans le CBNPC.

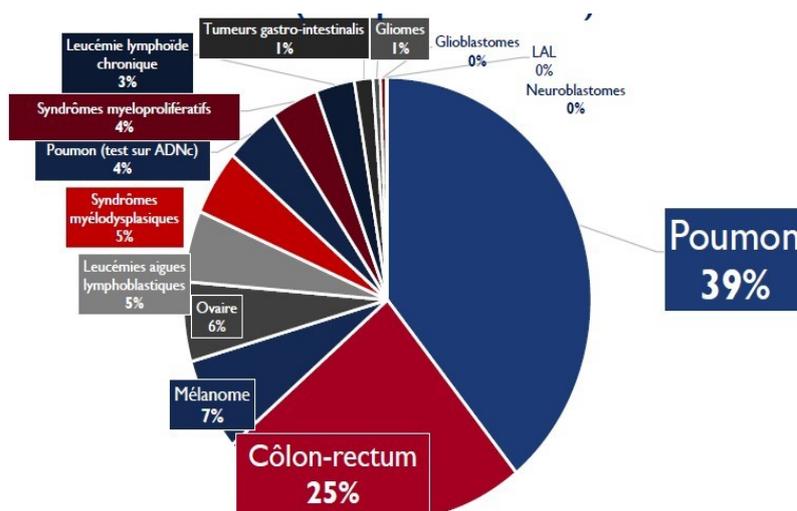


Figure 52: Diagramme circulaire de l'activité détaillée de génétique somatique en oncologie par NGS en 2018 (en % de patients traités) (132).

D'après trois études médico-économiques de comparaison de coûts entre traitements de médecine de précision dans le CBNPC métastatique (133);(134);(135), nous pouvons avoir une idée de la répartition des coûts globaux de prise en charge de ce type de cancer. Ces coûts sont répartis en deux et comptent environ :

- 75 % des coûts pour les traitements innovants
- 25 % correspondent aux coûts annexes, incluant les coûts du traitement administré, coûts de suivi (consultations, procédures médicales et tests biologiques), coût de la gestion des effets secondaires, les coûts liés à la fin de vie et à l'hospitalisation.

Ces résultats reflètent la répartition des coûts de la prise en charge d'un cancer vu précédemment.

1.3.2.4.4 Comparaison du coût du NGS versus l'approche mono-génique

Après avoir vu dans cette thèse que l'approche mono-génique de Sanger est encore le *gold standard*, il est intéressant de comparer économiquement ces deux méthodes. Une seule étude médico-économique italienne vise à comparer l'utilisation du NGS par

rapport à l'approche *Single-Gene Test* (SGT) (étude coût-efficacité) au travers de deux situations cliniques :

- aNLSC (CBNPC métastatique)
- mCRC (Cancer colorectal métastatique) (136)

Les résultats de l'étude montrent que l'utilisation du NGS semble être moins coûteuse que l'utilisation du SGT. L'un des avantages de cette approche est qu'elle est non seulement moins coûteuse mais elle permet également de réaliser des économies. En effet, « les économies obtenues en utilisant une approche basée sur le NGS vont de 30€ à 1 249€ par patient » (136). En utilisant des tests plus complets, cette approche permet d'économiser le coût des équipements. Cependant, cette approche NGS est moins coûteuse que le SGT à condition qu'un nombre suffisant de patients soit testé. En effet, plus le nombre de patients et d'altérations moléculaires testés sera important, plus les économies générées seront importantes. De plus, cela permet d'éviter les errances diagnostiques pour les patients, qui peuvent être très lourde pour eux.

Après avoir fait un état des lieux de la situation de l'analyse génomique en France à travers ses acteurs, son positionnement scientifique, son organisation et utilisation mais aussi ses modalités de financements, nous pouvons dresser les défis et apports de l'analyse génomique dans la prise en charge des cancers dans la suite de cette thèse.

Partie 3. Apports et enjeux de l'analyse génomique en France

1.1 Méthodologie du recueil de données

1.1.1 Collection de données

L'objectif final de la collecte de données dans cette thèse est de pouvoir répondre à la problématique du sujet : quels sont les défis de l'analyse génomique et son apport à la médecine de précision ?

Dans un premier temps, la revue de littérature (données secondaires) nous aide à mieux comprendre la situation actuelle de l'analyse génomique et son rôle dans la prise en charge des cancers. Dans un second temps, les interviews (données primaires) nous permettent de tester les théories existantes et de découvrir de nouvelles informations grâce à l'analyse des données qualitatives obtenues.

1.1.1.1 Les entretiens

Les données primaires pour cette thèse se basent principalement sur des entretiens qualitatifs au sein du laboratoire Roche. Dix entretiens semi-structurés ont été réalisés en face à face au sein de l'entreprise ou en ligne via GoogleMeet. Comme nous l'avons vu, l'adoption de l'analyse génomique en France implique de nombreux acteurs. Il est crucial d'obtenir différents points de vue lors de cette thèse. J'ai donc interviewé différents profils issus de l'industrie pharmaceutique allant de l'étude de marché jusqu'à l'expérience client. J'ai séparé les profils interrogés en cinq catégories en fonction du domaine d'expertise : marketing, accès au marché, médicale, force de vente sur le terrain et expérience client. Nous retrouverons des exemples de questions posées en annexe 1. Les données ont été enregistrées avec l'autorisation de chaque personne interrogée.

1.1.2 Limites de l'étude

L'analyse génomique est un secteur de "niche", soutenu par un petit nombre de PDS à l'heure actuelle. Experts de renommés, il n'est pas évident d'entrer en contact avec eux de manière informelle. De plus, le contexte du COVID-19 renforce cette difficulté avec les événements scientifiques à distance, désormais sous format digital. Les PDS prenant la parole sur le sujet sont d'ores et déjà convaincus et impliqués dans cette adoption de l'analyse génomique en France. Par conséquent, cette thèse ne considère pas les autres points de vue, et notamment la réticence de certains PDS sur ces

pratiques. Pour terminer, le nombre d'entretiens et la richesse des profils devraient être plus approfondies afin de tirer des conclusions sur le sujet.

1.2 Les résultats

Après avoir analysé l'ensemble des données disponibles sur son écosystème, nous dresserons les défis et opportunités de l'analyse génomique face à son adoption en pratique clinique courante en France. Au cours de cette thèse, nous avons identifié trois principaux aspects : clinique, technologique et financier.

1.2.1 Un véritable changement de paradigme en oncologie

1.2.1.1 *Amélioration de la stratégie thérapeutique et de la qualité de vie du patient*

La médecine personnalisée est une notion de plus en plus mentionnée dans diverses sources de données, et représente un sujet d'intérêt majeur. En effet, celle-ci offre de grandes possibilités en termes de prise en charge des patients en oncologie. L'utilisation du CGP est l'occasion d'offrir au patient un traitement médical plus sûr et plus efficace, en évitant les effets indésirables et les interactions médicamenteuses, tout en réduisant les délais. En effet, avec l'utilisation croissante du CGP, de nouveaux biomarqueurs sont identifiés et des traitements innovants sont développés vers une prise en charge plus personnalisée. De ce fait, l'adoption du CGP permet alors une amélioration de la stratégie thérapeutique et donc de la qualité de vie du patient. A terme, cette homogénéisation de la pratique pour tous les cancers permettra d'éviter la perte de chance pour le patient.

1.2.1.2 *Absence d'un cadre scientifique clair pour une pratique clinique de routine*

Le séquençage NGS et plus particulièrement le CGP est une méthode révolutionnaire pour la prise en charge des patients en oncologie. Cependant, l'analyse génomique est assez complexe à mettre en œuvre. Elle représente un manque de connaissances et des incertitudes à travers son écosystème. Nous nous concentrerons par la suite sur les acteurs cliniques les plus impliqués, c'est-à-dire l'oncologue, le biologiste moléculaire et l'anatomopathologiste. La première condition préalable à la prescription du test est la conviction des prescripteurs, en l'occurrence l'oncologue. Cependant, ceux-ci ont des habitudes de prescription (105). De manière général, les oncologues prescrivent des tests d'identification de biomarqueurs spécifiques liés à un traitement disponible sur le marché (par exemple le test EGFR et l'erlotinib dans le CBNPC). Si le résultat d'identification du biomarqueur est positif suite à un premier diagnostic,

l'oncologue prescrit la molécule et n'a pas de raison d'aller plus loin dans les recherches. Toutefois, si le résultat n'est pas concluant, l'oncologue lance de nouvelles analyses et sera alors plus ouvert à l'utilisation de technologie diagnostic avec un champ de détection plus large, comme le CGP. De plus, les oncologues privilégient les techniques connues et reconnues par leurs pairs. Le NGS étant une technique de pointe, elle n'est pas encore inscrite dans les pratiques pour tous.

Nous constatons une disparité géographique de l'utilisation du CGP lié une hétérogénéité des pratiques en oncologie en France. En l'absence de recommandations nationales, les oncologues n'ont pas de cadre scientifique clair afin d'être guidé dans ces nouvelles pratiques. En effet, le choix d'étudier d'éventuelles mutations génomiques se base sur de nombreux facteurs tels que le type de cancer, le profil du patient et le stade de la maladie. Sans recommandation scientifique, les choix sont perçus comme complexe (quel test ? quelle altération rechercher ? quel traitement ?) et représente pour l'oncologue des incertitudes et donc un obstacle à sa prescription (105). De plus, le CGP montre une faible démonstration clinique de la valeur. Celle-ci étant démontrée que dans certains types de cancer. Elle ne concerne pas tous les cancers à l'heure actuelle.

1.2.2 Le NGS, une révolution technologique

1.2.2.1 *Co-développement scientifique et technologique vers une accélération de la médecine personnalisée*

Ces dernières années, les développements technologiques ont permis de grandes avancées dans le séquençage du génome humain. L'étroite évolution technologique et scientifique conduit à une meilleure prise en charge des patients. En effet, le NGS permet de gagner du temps et de l'argent dans la gestion des soins du cancer. C'est donc l'opportunité de prescrire plus rapidement des traitements pertinents. A l'heure actuelle, le CGP n'est prescrit qu'en derniers recours (3^{ème}/4^{ème} ligne de traitement).

De plus en plus d'acteurs s'intéressent aux défis technologiques et demande l'évaluation des technologies (105). Comme nous l'avons vu, l'évaluation est importante pour encourager son utilisation en pratique clinique et ainsi anticiper les impacts organisationnels. De plus, les technologies évoluent de façon continue. Le NGS utilisées initialement en recherche, comme le séquençage de l'ARN, a de bonnes

perspectives d'évolution en pratique clinique. Par conséquent, cela viendra compléter l'offre du CGP et améliorera la prise en charge.

1.2.2.2 Une technicité complexe

Le deuxième défi identifié est lié à la complexité de la technique des nouvelles technologies de NGS. Comme nous l'avons vu dans la thèse, il existe des obstacles opérationnels à chaque étape du processus de NGS. Cela peut engendrer une sous performance du test et par conséquent diminue la qualité de détection. Les résultats impactés entraînent une perte de chance pour le patient. Dans ce cas, la procédure est de nouveau réalisée. Cette procédure nécessite un nouvel échantillon et de ce fait, rallonge les délais de résultats. De plus, d'un point de vue patient, le prélèvement est une étape contraignante.

Une fois de plus, le choix d'étudier les altérations moléculaires se base sur de nombreux facteurs comme le type de technologie et les méthodes de séquençage. En effet, les machines présentent des caractéristiques différentes en termes de spécificité et de sensibilité. En outre, tous les laboratoires n'ont pas les mêmes capacités de séquençage et certains n'en disposent même pas. Cela renforce l'inégalité d'accès pour les patients. Par ailleurs, les PDS doivent également choisir les modalités de réalisation de séquençage (« in house » vs « send out »). D'un point de vue culturelle, les différents modèles d'organisation de l'offre NGS en France ne sont pas perçus de la même manière par les biologistes et les anatomopathologistes. Nous constatons une attitude réticente de ces experts à l'égard de l'offre « *send out* ». En effet, dans ce cas de figure, le test réalise « à leur place » l'activité de préparation et d'analyse des échantillons. Dans la volonté de garder leur expertise, les PDS sont favorables aux tests « in house » (105). Cependant, le manque de compétences internes et d'infrastructures technologiques au sein des centres limite l'utilisation du NGS.

Enfin, l'analyse bio-informatique requiert des compétences élevées comme nous avons pu le voir dans cette thèse. Elle peut donc créer des écarts entre les centres disposant des ressources nécessaires versus ceux qui n'en ont pas. Nous voyons donc que la complexité de mise en place des tests est un facteur limitant son adoption.

1.2.3 Un accès à l'innovation freiné

1.2.3.1 *Des opportunités d'économies pour le système de santé*

L'opportunité du financement du NGS est de générer des économies à terme pour le système de santé. Le NGS seul peut paraître cher mais son coût est très faible dans la prise en charge globale des cancers. En optimisant l'utilisation du NGS/CGP dans les pratiques, la juste prescription des actes sera possible. De ce fait, la prise en charge thérapeutique s'améliore et permet de réduire à terme les coûts pour le système de santé.

1.2.3.2 *Les obstacles du RIHN*

Le financement du CGP est l'un des principaux obstacles à son adoption en France. En d'autres termes, l'accessibilité des tests est un processus complexe. Cette complexité est apparue avec la mise en place de l'enveloppe RIHN. En effet, autrefois, l'INCA attribuait des subventions afin de répondre aux demandes de tests génomiques émanant de diverses institutions publiques et privées (105). Le RIHN est un système qui présente des limites. En effet, le remboursement est partiel (moins de 50%) et basé sur l'année n+1 pour rembourser les hôpitaux/institutions prescripteurs. Cependant, les directeurs d'établissements de santé, qui décident de l'achat de technologies, n'acceptent pas forcément de payer un coût élevé à l'avance. Ils souhaitent optimiser leurs dépenses. Il est à prendre en compte les difficultés financières rencontrées par les établissements de santé en France. Par conséquent, cela limite la prescription de l'oncologue.

L'adoption croissante du CGP est ici contradictoire. En effet, l'enveloppe RIHN n'est pas dynamique et possède un plafond limité. Par conséquent, avec l'augmentation des procédures réalisées, le taux de remboursement diminue. Une des explications est que cette enveloppe est également utilisée pour la recherche. De ce fait, les actes sont mixtes et ne donnent pas la priorité aux actes de pratique clinique en oncologie (105). Enfin, le manque d'évaluation par la HAS est dû à un manque de recueil de données consolidées. Ce manque de données rend difficile la mise en place d'études médico-économiques sur le sujet. Nous voyons donc que les différentes problématiques abordées ici sont interconnectées. Le défi financier consiste donc à promouvoir l'égalité d'accès à l'innovation pour chaque patient, à un prix abordable pour les établissements de santé.

Conclusion

Aujourd'hui les outils d'analyse génomique sont essentiels pour guider les décisions thérapeutiques et la gestion des soins du cancer. En effet, le CGP permet d'améliorer la qualité de vie du patient de manière considérable en apportant des traitements adaptés et personnalisés. Le concept de traitement basé sur les anomalies moléculaires indépendamment de la localisation et/ou de l'histologie de la tumeur représente un changement profond dans la prise en charge des patients en oncologie. Aujourd'hui, les avancées scientifiques et technologiques permettent une approche personnalisée des soins, grâce à l'identification de biomarqueurs. Cependant, la complexité de l'utilisation de l'analyse génomique en pratique clinique en oncologie limite son adoption et est répartie de ce fait de manière hétérogène sur le territoire.

Le travail de cette thèse a pour but d'explorer la situation en France et de comprendre ces enjeux. Nous avons identifié de nombreux obstacles de diverse nature à l'adoption des tests d'analyse génomique : d'ordre clinique, technologique et financier. Le premier obstacle est lié à l'absence de démonstration de valeur clinique et de recommandation. En l'absence de lignes directrices nationales, les oncologues ne sont pas guidés vers l'utilisation du CGP dans leurs choix diagnostiques. Le second obstacle correspond à la complexité de la technologie, qui nécessite un haut niveau d'expertise et un coût élevé d'équipement pour les professionnels de la santé. Malheureusement, tous les centres ne disposent pas des mêmes ressources. Enfin, la charge financière est lourde car le test n'est pas pris en charge à 100%. Il représente donc un reste à charge important pour les établissements de santé. En outre, le modèle organisationnel de l'analyse génomique en France n'est pas clair et compte de nombreux acteurs, ce qui rend plus complexe l'accès à l'innovation.

Pour conclure, la médecine de précision en oncologie fait preuves de grands progrès dans la gestion des soins et ce n'est qu'un début. Comment toutes ces parties prenantes peuvent-elles travailler ensemble pour atteindre l'objectif d'une gestion personnalisée des soins pour tous ? Si l'on va plus loin, la médecine de précision est méconnue du grand public et est considérée comme le « futur de la médecine ». Pourtant, et comme nous le savons, il s'agit de la médecine actuelle ! La question suivante se pose : comment favoriser l'accès à l'information ? Comment les autres oncologues vont-ils connaître ces technologies ? Comment, d'une manière générale,

apporter l'information et la rendre accessible et connue de tous (Patients, soignants, système de santé) ?

Références bibliographiques

1. Qu'est-ce que la médecine personnalisée ? [Internet]. [cité 4 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.roche.fr/fr/pharma/medecine-personnalisee/definition.html>
2. Définition cancer [Internet]. [cité 31 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/C/cancer>
3. Cancer today [Internet]. [cité 26 mars 2022]. Disponible sur: <http://gco.iarc.fr/today/home>
4. Fitzmaurice C, Global Burden of Disease Cancer Collaboration. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 29 cancer groups, 2006 to 2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease study. *J Clin Oncol*. 20 mai 2018;36(15_suppl):1568-1568.
5. Panorama des cancers en France_2021 [Internet]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Qu-est-ce-qu-un-cancer/Chiffres-cles>
6. SPF. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 - Tumeurs solides : Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim [Internet]. [cité 31 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-france-metropolitaine-entre-1990-et-2018-tumeurs-solides-etude-a-partir>
7. Facteurs de risque - Qu'est-ce qu'un cancer ? [Internet]. [cité 31 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Qu-est-ce-qu-un-cancer/Facteurs-de-risque>
8. Brochure : le cancer | Fondation ARC pour la recherche sur le cancer [Internet]. [cité 25 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.fondation-arc.org/support-information/brochure-le-cancer>
9. Les prédispositions génétiques - Oncogénétique et plateformes de génétique moléculaire [Internet]. [cité 31 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/L-organisation-de-l-offre-de-soins/Oncogenetique-et-plateformes-de-genetique-moleculaire/Les-predispositions-genetiques#toc-alt-rations-g-n-tiques-constitutionnelles>
10. Liu L, Li Y, Li S, Hu N, He Y, Pong R, et al. Comparison of Next-Generation Sequencing Systems. *J Biomed Biotechnol*. 2012;2012:251364.
11. Le projet genome humain et ses aspects ethques, juridiques et sociaux(PRB 00-08F) [Internet]. [cité 1 avr 2022]. Disponible sur: <https://publications.gc.ca/Collection->

R/LoPBdP/BP/prb0008-f.htm#B.%20Le%20projetxt

12. Le génome humain : de qui, pour qui, pourquoi ? [Internet]. [cité 1 avr 2022]. Disponible sur: http://www2.cnrs.fr/sites/communique/fichier/8_genome_humain.pdf
13. La génomique, une révolution dans la recherche et le traitement des cancers - Comprendre la recherche [Internet]. [cité 1 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Comprendre-la-recherche/La-revolution-de-la-genomique>
14. Green ED, Watson JD, Collins FS. Human Genome Project: Twenty-five years of big biology. *Nature*. oct 2015;526(7571):29-31.
15. Définition cancérogénèse [Internet]. [cité 2 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/C/cancerogenese>
16. Croce CM. Oncogenes and Cancer. *N Engl J Med*. 31 janv 2008;358(5):502-11.
17. Hanahan D, Weinberg RA. The Hallmarks of Cancer. *Cell*. 7 janv 2000;100(1):57-70.
18. Cycle cellulaire et dysfonctionnement de la cellule - Qu'est-ce qu'un cancer ? [Internet]. [cité 2 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Qu-est-ce-qu-un-cancer/Cycle-cellulaire-et-dysfonctionnement-de-la-cellule>
19. Definition of somatic mutation - NCI Dictionary of Cancer Terms - National Cancer Institute [Internet]. 2011 [cité 2 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/somatic-mutation>
20. Qu'est-ce qu'un test moléculaire ? - Biomarqueurs et tests moléculaires [Internet]. [cité 28 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Therapies-ciblees-et-immunotherapie-specifique/Biomarqueurs-et-tests-moleculaires/Qu-est-ce-qu-un-test-moleculaire>
21. Dagogo-Jack I, Shaw AT. Tumour heterogeneity and resistance to cancer therapies. *Nat Rev Clin Oncol*. févr 2018;15(2):81-94.
22. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C, International Union against Cancer. TNM classification of malignant tumours [Internet]. Oxford; Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell; 2010 [cité 25 mars 2022]. Disponible sur: <https://public.ebookcentral.proquest.com/choice/publicfullrecord.aspx?p=547069>
23. Classifications TNM 8ème édition – AURA [Internet]. [cité 2 avr 2022]. Disponible sur: <http://referentiels-aristot.com/129-cancer-bronchique-non-petites-cellules/130-classifications/>
24. Médecine de précision : les résistances aux traitements - Thérapies ciblées et immunothérapie spécifique [Internet]. [cité 18 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Therapies-ciblees-et->

immunotherapie-specifique/Resistances-aux-traitements

25. Personalised cancer medicine - Jackson - 2015 - International Journal of Cancer - Wiley Online Library [Internet]. [cité 26 mars 2022]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijc.28940>
26. FOURNIER V. Médecine personnalisée en hémato-oncologie : représentations et attitudes [Internet]. Université de Lille; 2021. Disponible sur: <https://pepite-depot.univ-lille.fr/ToutIDP/EDSHS/2021/2021LILUH037.pdf>
27. Shtivelman E, Lifshitz B, Gale RP, Roe BA, Canaani E. Alternative splicing of RNAs transcribed from the human abl gene and from the bcr-abl fused gene. *Cell*. 24 oct 1986;47(2):277-84.
28. Vogelstein B, Papadopoulos N, Velculescu VE, Zhou S, Diaz LA, Kinzler KW. Cancer Genome Landscapes. *Science*. 29 mars 2013;339(6127):1546-58.
29. Jameson et Longo - Precision Medicine — Personalized, Problematic, and promising. [Internet]. [cité 25 mars 2022]. Disponible sur: <https://www-nejm-org.ressources-electroniques.univ-lille.fr/doi/pdf/10.1056/NEJMsbl503104>
30. Health C for D and R. Precision Medicine [Internet]. FDA. FDA; 2022 [cité 3 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/medical-devices/in-vitro-diagnostics/precision-medicine>
31. Permettre la transformation numérique des services de santé et de soins dans le marché unique numérique; donner aux citoyens les moyens d’agir et construire une société plus saine [Internet]. [cité 3 avr 2022]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:52018DC0233&from=EN>
32. Qu’est-ce que la médecine de précision ? - La médecine de précision [Internet]. [cité 2 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Comprendre-la-recherche/La-medecine-de-precision/Qu-est-ce-que-la-medecine-de-precision>
33. Fiche : Soigner un cancer par thérapies ciblées | Fondation ARC pour la recherche sur le cancer [Internet]. [cité 25 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.fondation-arc.org/support-information/fiche-soigner-cancer-par-therapies-ciblees>
34. Les grands défis à relever: Médecine personnalisée en France [Internet]. [cité 26 mars 2022]. Disponible sur: https://www.genopole.eu/IMG/pdf/20151208_dp_mp.pdf
35. Médecine personnalisée [Internet]. [cité 3 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.roche.fr/fr/pharma/medecine-personnalisee.html>
36. Analyse génomique & médecine personnalisée [Internet]. [cité 26 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.roche.fr/fr/patients/info-patients-cancer/diagnostic->

cancer/analyse-genomique-medecine-personalisee.html

37. Henry NL, Hayes DF. Cancer biomarkers. *Mol Oncol*. 2012;6(2):140-6.
38. What Are Biomarkers? [Internet]. My Cancer. [cité 3 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.mycancer.com/resources/what-are-biomarkers/>
39. Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther*. mars 2001;69(3):89-95.
40. Roche. Les Rendez-vous de la Médecine Personnalisée 2021- Document interne. 2021.
41. Afssaps. Les biomarqueurs, les produits de santé et l’Afssaps. *Cah Acteur*. 2011;19.
42. Biomarqueurs-avenir-de-la-medecine-de-precision-contre-les-cancers [Internet]. [cité 3 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.amgen.fr/espace-media/actualites/2021/11/biomarqueurs-avenir-de-la-medecine-de-precision-contre-les-cancers>
43. Haute Autorité de santé. Test compagnon associé à une thérapie ciblée : définitions et méthode d’évaluation. *Guide Méthodologique*. 2014;27.
44. Paik S, Shak S, Tang G, Kim C, Baker J, Cronin M, et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 30 déc 2004;351(27):2817-26.
45. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med*. 15 mars 2001;344(11):783-92.
46. Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien CR, Makhson A, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2 avr 2009;360(14):1408-17.
47. Les thérapies ciblées - Professionnels de santé [Internet]. [cité 4 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-therapies-ciblees>
48. A. Vadas, T.J. Bilodeau, and C. Ozaadminpmls2016. The Evolution of Biomarker Use in Clinical Trials for Cancer Treatments [Internet]. *The Journal of Precision Medicine*. [cité 4 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.thejournalofprecisionmedicine.com/the-journal-of-precision-medicine/special-report-the-evolution-of-biomarker-use-in-clinical-trials-for-cancer-treatments/>
49. Cancer du poumon : les données épidémiologiques | Institut Curie [Internet]. [cité 4 avr 2022]. Disponible sur: <https://curie.fr/dossier-pedagogique/cancer-du-poumon-les-donnees-epidemiologiques>
50. Espérance de vie & stades des cancers du poumon [Internet]. Institut de Radiothérapie

et de Radiochirurgie H. Hartmann | SENY. 2021 [cité 3 mai 2022]. Disponible sur: <https://radiotherapie-hartmann.fr/actualites/cancer-poumon/les-stades-des-cancers-du-poumon-et-lesperance-de-vie/>

51. Barlesi F, Mazieres J, Merlio JP, Debieuvre D, Mosser J, Lena H, et al. Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). *The Lancet*. 2 avr 2016;387(10026):1415-26.
52. Jordan EJ, Kim HR, Arcila ME, Barron D, Chakravarty D, Gao J, et al. Prospective Comprehensive Molecular Characterization of Lung Adenocarcinomas for Efficient Patient Matching to Approved and Emerging Therapies. *Cancer Discov*. 1 juin 2017;7(6):596-609.
53. Camilleri M, Chedid V. Actionable biomarkers: the key to resolving disorders of gastrointestinal function. *Gut*. 1 oct 2020;69(10):1730-7.
54. Tsao AS, Scagliotti GV, Bunn PA, Carbone DP, Warren GW, Bai C, et al. Scientific Advances in Lung Cancer 2015. *J Thorac Oncol*. 1 mai 2016;11(5):613-38.
55. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW, et al. Activating Mutations in the Epidermal Growth Factor Receptor Underlying Responsiveness of Non-Small-Cell Lung Cancer to Gefitinib. *N Engl J Med*. 20 mai 2004;350(21):2129-39.
56. Et demain : les défis - Quels traitements, pour quels patients ? [Internet]. [cité 28 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Therapies-ciblees-et-immunotherapie-specifique/Quels-traitements-pour-quels-patients/Et-demain-les-defis>
57. Médecine de précision : les thérapies ciblées - Les thérapies ciblées [Internet]. [cité 4 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-therapies-ciblees/Medecine-de-precision-les-therapies-ciblees>
58. Global Oncology Trends 2019 [Internet]. [cité 6 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/reports/global-oncology-trends-2019>
59. ASCO: les thérapies ciblées en 2019 | Fondation ARC pour la recherche sur le cancer [Internet]. [cité 4 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.fondation-arc.org/actualites/2019/asco-les-therapies-ciblees-en-2019>
60. Global Oncology Trends 2021 - IQVIA [Internet]. [cité 26 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/reports/global-oncology-trends-2021>
61. Colomer R, Mondejar R, Romero-Laorden N, Alfranca A, Sanchez-Madrid F, Quintela-Fandino M. When should we order a next generation sequencing test in a patient with cancer? *eClinicalMedicine* [Internet]. 1 août 2020 [cité 25 mars 2022];25. Disponible sur:

[https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370\(20\)30231-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370(20)30231-5/fulltext)

62. Médecine de précision : quels traitements ? Qui est concerné ? - La médecine de précision [Internet]. [cité 4 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Comprendre-la-recherche/La-medecine-de-precision/Quels-traitements-Qui-est-concerne>
63. Dancey JE, Bedard PL, Onetto N, Hudson TJ. The genetic basis for cancer treatment decisions. *Cell*. 3 févr 2012;148(3):409-20.
64. Cancer : le diagnostic | Fondation ARC pour la recherche sur le cancer [Internet]. [cité 5 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.fondation-arc.org/cancer/cancer-le-diagnostic>
65. Jordan B. Biopsies liquides, une révolution en cancérologie ? - Chroniques génomiques. *médecine/sciences*. 1 août 2015;31(8-9):805-7.
66. Définition bilan d'extension [Internet]. [cité 5 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/B/bilan-d-extension>
67. Hirsch FR, Kerr KM, Bunn PA, Kim ES, Obasaju C, Pérol M, et al. Molecular and Immune Biomarker Testing in Squamous-Cell Lung Cancer: Effect of Current and Future Therapies and Technologies. *Clin Lung Cancer*. juill 2018;19(4):331-9.
68. Comment se déroule un test moléculaire ? - Biomarqueurs et tests moléculaires [Internet]. [cité 28 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Therapies-ciblees-et-immunotherapie-specifique/Biomarqueurs-et-tests-moleculaires/Comment-se-deroule-un-test-moleculaire>
69. Hofman P, Ilié M, Lassalle S, Long E, Bence C, Butori C, et al. Immunohistochimie PD-1/PD-L1 en oncologie thoracique : où en sommes-nous ? *Ann Pathol*. 1 févr 2017;37(1):39-45.
70. Nouveau référentiel régional de Biologie Moléculaire [Internet]. Réseau Onco Occitanie. [cité 28 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.onco-occitanie.fr/pro/article/nouveau-referentiel-regional-de-biologie-moleculaire>
71. La médecine génomique appliquée aux cancers [Internet]. PFMG 2025. [cité 11 avr 2022]. Disponible sur: <https://pfm2025.aviesan.fr/patients-et-famille/la-medecine-genomique-appliquee-aux-cancers/>
72. Morganti S, Tarantino P, Ferraro E, D'Amico P, Viale G, Trapani D, et al. Complexity of genome sequencing and reporting: Next generation sequencing (NGS) technologies and implementation of precision medicine in real life. *Crit Rev Oncol Hematol*. janv 2019;133:171-82.
73. Perspective d'évolution et d'organisation de la filière médecine génomique en France-

Rapport interne Roche. 2021.

74. Profilage génomique large [Internet]. [cité 15 avr 2022]. Disponible sur: https://www.foundationmedicine.fr/content/websites/rfm/fr_v2/fr_FR/precision-medicine/comprehensive
75. Utilisation des nouvelles approches de biologie moléculaire en cancérologie - Dr Watson [Internet]. NetCancer. 2019 [cité 29 mars 2022]. Disponible sur: <https://netcancer.net/actualites/fmi-utilisation-des-nouvelles-approches-de-biologie-moleculaire-en-cancerologie-dr-watson/>
76. Définition | Intron | Futura Santé [Internet]. [cité 26 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/genetique-intron-176/>
77. Séquençage complet de l'exome - Seules les régions codant pour les protéines sont-elles les meilleures? [Internet]. [cité 8 avr 2022]. Disponible sur: <https://nebula.org/blog/fr/sequencage-complet-de-lexome/>
78. Library preparation for next generation sequencing_ A review of automation strategies | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cité 7 avr 2022]. Disponible sur: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0734975020300343?token=0029D9A92747C4436869A9C2E4B60DFBB1D25AC783D7C0F63FDDFEE1AEE4581E4F14106F07972157F582A8BB2148F5AF&originRegion=eu-west-1&originCreation=20220407100342>
79. Services de Bioinformatique et de Biostatistiques | Labtoo [Internet]. [cité 6 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.labtoo.com/fr/page/bioinformatique-et-biostatistiques-analyse-de-donnees-biologiques>
80. Bioinformatique en oncologie : une discipline incontournable [Internet]. Revue Medicale Suisse. [cité 7 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2016/revue-medicale-suisse-519/bioinformatique-en-oncologie-une-discipline-incontournable>
81. Roche. Diaporama commercial FMI- interne Roche. 2021.
82. Nederbragt L. developments in NGS [Internet]. figshare; 2016 [cité 6 avr 2022]. p. 54409148 Bytes. Disponible sur: https://figshare.com/articles/dataset/developments_in_NGS/100940
83. DNA Sequencing Costs: Data [Internet]. Genome.gov. [cité 15 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.genome.gov/about-genomics/fact-sheets/DNA-Sequencing-Costs-Data>
84. Chalmers ZR, Connelly CF, Fabrizio D, Gay L, Ali SM, Ennis R, et al. Analysis of 100,000 human cancer genomes reveals the landscape of tumor mutational burden. *Genome Med.* 19 avr 2017;9(1):34.

85. Zarca D. Introduction à la génomique des cancers du sein. *Lett Gynécologue*. juin 2011;(363):5.
86. HAS. Utilité clinique des signatures génomiques dans le cancer du sein infiltrant [Internet]. 2019 [cité 4 mai 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-02/dossier_de_presse_-_poursuivre_la_recherche_clinique_pour_positionner_utilement_les_signatures_genomiques_dans_la_prise_en_c.pdf
87. Coleman RL, Oza AM, Lorusso D, Aghajanian C, Oaknin A, Dean A, et al. Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl*. 28 oct 2017;390(10106):1949-61.
88. Dudley JC, Lin MT, Le DT, Eshleman JR. Microsatellite Instability as a Biomarker for PD-1 Blockade. *Clin Cancer Res*. 14 févr 2016;22(4):813-20.
89. Research C for DE and. FDA approves pembrolizumab for first-line treatment of MSI-H/dMMR colorectal cancer. FDA [Internet]. 30 juin 2020 [cité 18 avr 2022]; Disponible sur: <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-approves-pembrolizumab-first-line-treatment-msi-hdmmr-colorectal-cancer>
90. Gandara DR, Paul SM, Kowanetz M, Schleifman E, Zou W, Li Y, et al. Blood-based tumor mutational burden as a predictor of clinical benefit in non-small-cell lung cancer patients treated with atezolizumab. *Nat Med*. sept 2018;24(9):1441-8.
91. Definition of rare cancer - NCI Dictionary of Cancer Terms - National Cancer Institute [Internet]. 2011 [cité 18 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/rare-cancer>
92. Penault-Llorca F, Rudzinski ER, Sepulveda AR. Testing algorithm for identification of patients with TRK fusion cancer. *J Clin Pathol*. juill 2019;72(7):460-7.
93. Helsten T, Elkin S, Arthur E, Tomson BN, Carter J, Kurzrock R. The FGFR Landscape in Cancer: Analysis of 4,853 Tumors by Next-Generation Sequencing. *Clin Cancer Res*. 3 janv 2016;22(1):259-67.
94. Plan Médecine France génomique 2025 [Internet]. [cité 30 mars 2022]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/recherche-et-innovation/france-genomique>
95. Rapport Alcimed-NGS in molecular Oncology- Interne Roche. 2021.
96. Plateformes de génétique moléculaire : missions et localisation - Les plateformes de génétique moléculaire des cancers [Internet]. [cité 11 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.e->

cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-therapies-ciblees/Les-plateformes-de-genetique-moleculaire-des-cancers/Missions-et-localisation-des-plateformes

97. Les Centres labellisés de phase précoce (CLIP²) - Structuration de la recherche clinique [Internet]. [cité 11 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-la-recherche/Recherche-clinique/Structuration-de-la-recherche-clinique/Les-CLIP2>
98. Qui sommes-nous | La Ligue contre le cancer [Internet]. Ligue contre le cancer. [cité 11 avr 2022]. Disponible sur: https://www.ligue-cancer.net/article/25989_face-au-cancer-est-plus-forts-ensemble
99. France médecine génomique 2025 [Internet]. PFMG 2025. [cité 4 mai 2022]. Disponible sur: <https://pfmg2025.aviesan.fr/presentation/>
100. AURAGEN | Auvergne Rhône-Alpes Génomique [Internet]. AURAGEN | Auvergne Rhône-Alpes Génomique. [cité 11 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.auragen.fr/>
101. Le territoire couvert par le laboratoire en médecine génomique SeqOIA [Internet]. [cité 11 avr 2022]. Disponible sur: <https://laboratoire-seqoia.fr/nos-activites/#sequencage>
102. Imagenome - Tests génétiques innovants pour une prise en charge personnalisée [Internet]. Imagenome. [cité 11 avr 2022]. Disponible sur: <https://imagenome.fr/>
103. Accueil [Internet]. E-path. [cité 11 avr 2022]. Disponible sur: <https://e-path.fr/>
104. Ramsay Générale de Santé s'engage dans la biologie moléculaire et noue un partenariat avec le consortium d'anatomopathologistes e-PATH France [Internet]. E-path. 2019 [cité 11 avr 2022]. Disponible sur: <https://e-path.fr/2019/06/14/ramsay-generale-de-sante-sengage-dans-la-biologie-moleculaire-et-noue-un-partenariat-avec-le-consortium-danatomopathologistes-e-path-france/>
105. Enquête sur les défis et l'apport de la Médecine de précision en France - interne Roche. 2021.
106. Notre portfolio [Internet]. [cité 30 avr 2022]. Disponible sur: https://www.foundationmedicine.fr/content/websites/rfm/fr_v2/fr_FR/our-services/our-portfolio
107. Roche & Foundation Medicine Inc. (FMI) : la génomique contre le cancer [Internet]. [cité 17 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.roche.fr/fr/pharma/cancer/foundation-medicine.html>
108. Mosele F, Remon J, Mateo J, Westphalen CB, Barlesi F, Lolkema MP, et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol.* nov 2020;31(11):1491-505.

109. ESMO. ESMO Issues First Recommendations on Using Next-Generation Sequencing for Advanced Cancers [ESMO Press Release] [Internet]. [cité 29 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.esmo.org/newsroom/press-office/esmo-issues-first-recommendations-on-using-next-generation-sequencing-for-advanced-cancers>
110. Mateo J, Chakravarty D, Dienstmann R, Jezdic S, Gonzalez-Perez A, Lopez-Bigas N, et al. A framework to rank genomic alterations as targets for cancer precision medicine: the ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT). *Ann Oncol.* sept 2018;29(9):1895-902.
111. ESMO. ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT) [Internet]. [cité 27 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.esmo.org/policy/esmo-scale-for-clinical-actionability-of-molecular-targets-escat>
112. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol.* 1 oct 2018;29:iv192-237.
113. Search Resources [Internet]. [cité 18 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.foundationmedicine.com/resources>
114. VALEUR D'UN TEST: Se, Sp, VPP, VPN. [Internet]. Antisèches de consultation en médecine générale. 2013 [cité 6 avr 2022]. Disponible sur: <https://antiseche.wordpress.com/valeur-dun-test-se-sp-vpp-vpn/>
115. Woodhouse R, Li M, Hughes J, Delfosse D, Skoletsky J, Ma P, et al. Clinical and analytical validation of FoundationOne Liquid CDx, a novel 324-Gene cfDNA-based comprehensive genomic profiling assay for cancers of solid tumor origin. *PLOS ONE.* 25 sept 2020;15(9):e0237802.
116. Clark TA, Chung JH, Kennedy M, Hughes JD, Chennagiri N, Lieber DS, et al. Analytical Validation of a Hybrid Capture-Based Next-Generation Sequencing Clinical Assay for Genomic Profiling of Cell-Free Circulating Tumor DNA. *J Mol Diagn JMD.* sept 2018;20(5):686-702.
117. How Real-World Clinico-Genomic Data is Delivering New Cancer Insights [Internet]. [cité 18 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.foundationmedicine.com/blog/how-real-world-clinico-genomic-data-is-delivering-new-cancer-insights>
118. Définition RCP [Internet]. [cité 5 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/R/RCP>
119. ZARCA D. Tests Génomiques : enfin un remboursement [Internet]. ifsein. 2016 [cité 29 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.ifsein.com/post/2016/05/21/tests-génomiques->

enfin-un-remboursement-1

120. Bio-informatique et Cancer : Enjeux et besoins des NGS pour la recherche sur le cancer [Internet]. Cancéropôle Île-de-France. 2018 [cité 25 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.canceropole-idf.fr/2017-bioinformatique-2/>

121. Carbonneil C. L'évaluation des actes professionnels: Rôle et mission de la HAS. HAS. 26 janv 2018;132.

122. Le référentiel des actes innovants hors nomenclature de biologie et d'anatomopathologie (RIHN) - Ministère des Solidarités et de la Santé [Internet]. [cité 29 mars 2022]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/recherche-et-innovation/rihn>

123. Légifrance - Droit national en vigueur - Circulaires et instructions - INSTRUCTION N° DGOS/PF4/2015/258 du 31 juillet 2015 relative aux modalités d'identification, de recueil des actes de biologie médicale et d'anatomocytopathologie hors nomenclature éligibles au financement au titre de la MERRI G03. [Internet]. [cité 29 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf/circ?id=39897>

124. Dépêche Expert N°489 - Financement du Dispositif RIHN 2018 – Remontée en M4 2019 [Internet]. FHP-MCO. 2019 [cité 13 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.fhpmco.fr/2019/04/18/depeche-expert-n489-financement-du-dispositif-rihn-2018-remontee-en-m4-2019/>

125. Roche. Document interne Roche. 2021.

126. Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS). MERRI G03 Actes de biologie médicale et d'anatomopathologie Hors Nomenclatures. Document explicatif de la délégation 2018 [Internet]. 2018. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/ahn_regles-delegation-merrig03_v1-1_20181205_pf4.pdf

127. Les missions d'enseignement, de recherche, de référence et d'innovation - MERRI - Ministère des Solidarités et de la Santé [Internet]. [cité 29 mars 2022]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/recherche-et-innovation/l-innovation-et-la-recherche-clinique/merri?TSPD_101_R0=087dc22938ab2000e91c935229a00123032ee8310fab5e6ff5ae2a30437709bde9882d4517498d970800349f83143000667546f29ab5409710766167833af1564719dbecdd36065008cbbef68ab4dca1c693037a8e4a621e19fad84403974b5d

128. CHETRITT. Tests oncogénétiques en cancérologie [Internet]. AVENIR SPE - Le syndicat des médecins spécialistes. 2021 [cité 13 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.syndicatavenirspe.fr/revendications-pour-lanatomo-cyto-pathologie/>

129. Analyse économique des coûts du cancer en France [Internet]. ASTERÈS. 2020 [cité 14 avr 2022]. Disponible sur: <https://asteres.fr/etude/analyse-economique-des-couts-du-cancer-en-france/>
130. Pagès A, Foulon S, Zou Z, Lacroix L, Lemare F, de Baère T, et al. The cost of molecular-guided therapy in oncology: a prospective cost study alongside the MOSCATO trial. *Genet Med*. juin 2017;19(6):683-90.
131. On behalf of NGSEco Group; Marino P, Touzani R, Perrier L, Rouleau E, Kossi DS, et al. Cost of cancer diagnosis using next-generation sequencing targeted gene panels in routine practice: a nationwide French study. *Eur J Hum Genet*. mars 2018;26(3):314-23.
132. Les tests de génétique somatique [Internet]. [cité 27 avr 2022]. Disponible sur: <https://lesdonnees.e-cancer.fr/Themes/Soins/Les-tests-de-genetique-somatique/Les-tests-de-genetique-somatique#ind33095>
133. Chouaid C, Bensimon L, Clay E, Millier A, Levy-Bachelot L, Huang M, et al. Cost-effectiveness analysis of pembrolizumab versus standard-of-care chemotherapy for first-line treatment of PD-L1 positive (>50%) metastatic squamous and non-squamous non-small cell lung cancer in France. *Lung Cancer*. janv 2019;127:44-52.
134. Marine S, Stéphane R, Nicolas P, Felizzi F, Paracha N, Benjamin M, et al. Cost-effectiveness of atezolizumab versus docetaxel and nivolumab in the treatment of non-small cell lung cancer as a second line in France. *J Med Econ*. 3 mai 2020;23(5):464-73.
135. Sivignon M, Monnier R, Tehard B, Roze S. Cost-effectiveness of alectinib compared to crizotinib for the treatment of first-line ALK+ advanced non-small-cell lung cancer in France. *PLoS ONE*. 16 janv 2020;15(1):e0226196.
136. Pruneri G, De Braud F, Sapino A, Aglietta M, Vecchione A, Giusti R, et al. Next-Generation Sequencing in Clinical Practice: Is It a Cost-Saving Alternative to a Single-Gene Testing Approach? *Pharmacoeconomics - Open*. juin 2021;5(2):285-98.

Annexe 1 : Détails des enquêtes semi-structurées

Secteur d'activité	Nom de l'interviewé	Domaine d'expertise	Types de question	Dates de l'entretien
Marketing	<ol style="list-style-type: none"> 1. Marion Schulz-Robellaz 2. Caroline Caoduro 3. Nathael Menras 4. Julien Donat 5. Emeline De Kermel 	<ul style="list-style-type: none"> - Analyse de marché - Stratégie promotionnelle - Stratégie concurrentielle 	<ul style="list-style-type: none"> - Challenges - Opportunités - Stratégie marketing de lancement - Tendances du marché - Compétiteurs - Aspect réglementaire d'AMM des tests moléculaires 	<ol style="list-style-type: none"> 1) 19.10.21 2) 09.07.21 3) 28.07.21 4) 22.07.21 5) 16.10.21
Accès au marché	<ol style="list-style-type: none"> 6. Andrea-Pierre Galasso 	<ul style="list-style-type: none"> - Économie de la santé - Système de santé - Santé publique 	<ul style="list-style-type: none"> - Système de financement et remboursement - Études coût et coût-efficacité 	<ol style="list-style-type: none"> 6) 19.10.21
Force de vente	<ol style="list-style-type: none"> 7. Magali Micheloni 8. Laurent Haegeman 	<ul style="list-style-type: none"> - Centre d'oncologie - Laboratoires privés - Experts 	<ul style="list-style-type: none"> - Challenges à l'adoption du NGS dans les centres - Contraintes des laboratoires, techniques et opérationnelles 	<ol style="list-style-type: none"> 7) 20.10.21 8) 20.10.21
Médical	<ol style="list-style-type: none"> 9. Brice Marchadier 	<ul style="list-style-type: none"> - Veille clinique et médical - Veille technologique 	<ul style="list-style-type: none"> - Études scientifiques du NGS - Données médicales - Physiopathologie du cancer - Pratique clinique courante des oncologues 	<ol style="list-style-type: none"> 9) 21.07 + 26.10.21
Expérience Client	<ol style="list-style-type: none"> 10. Marion Combier 	<ul style="list-style-type: none"> - Aspect logistique et chaîne d'approvisionnement - Parcours client - Portail de commande en ligne 	<ul style="list-style-type: none"> - Délais et acheminement des échantillons 	<ol style="list-style-type: none"> 10) 22.07.21



**DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE
THÈSE D'EXERCICE**

Nom et Prénom de l'étudiant : BONGRAND Amélie INE : 0908056854V

Date, heure et lieu de soutenance :

Le Jeudi 12 maià 18h15 Amphithéâtre ou salle : Amphi Curie



Engagement de l'étudiant - Charte de non-plagiat

J'atteste sur l'honneur que tout contenu qui n'est pas explicitement présenté comme une citation est un contenu personnel et original.

Signature de l'étudiant : 

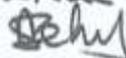
Avis du directeur de thèse

Nom : Schulz-Robellaz Prénom : Marion

Favorable Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 15/03/2022

Signature : 

Avis du président du jury

Nom : Décaudin

Prénom : Bertrand

Favorable Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 8 avril 2022

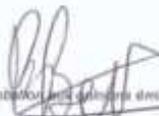
Signature : 

Décision du Doyen

Favorable Défavorable

Le
Le Doyen

B. BERTIN



D. ALLORGE



NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2021/2022

Nom : Bongrand

Prénom : Amélie

Titre de la thèse : les Défis de l'Analyse Génomique et son Apport à la Médecine de Précision en Oncologie

Mots-clés : Analyse génomique, Médecine de précision, Oncologie, Séquençage de Nouvelle Génération (NGS), Profilage Génomique Large (CGP), France

Résumé :

La médecine de précision représente un véritable changement de paradigme en oncologie. En effet, elle permet une prise en charge adaptée à chaque patient en fonction des caractéristiques biologiques de sa tumeur. Une révolution rendue possible grâce à l'analyse génomique et les outils diagnostics de plus en plus performants. Fruit des évolutions scientifiques, technologiques et médicales, l'utilisation de l'analyse génomique est complexe et fait face à de nombreux enjeux, limitant son adoption à travers son écosystème (soignants, patients, système de santé).

Le but de cette thèse est d'identifier les obstacles de l'analyse génomique en France mais aussi de comprendre son apport dans la médecine de précision. Pourquoi est-ce devenue une approche incontournable dans la prise en charge des cancers aujourd'hui ? Afin de répondre à ces questions, nous étudierons la situation actuelle de l'analyse génomique en France et son rôle dans la prise en charge des cancers. A l'issue de ces recherches, trois principaux aspects sont identifiés : l'aspect clinique, technologique et financier. D'une manière générale, cette approche représente encore des incertitudes et un manque de connaissance à travers son écosystème. Malgré ces enjeux, la médecine de précision en oncologie est une réalité aujourd'hui et ne fait que commencer !

Membres du jury :

Président : Decaudin, Bertrand, Professeur des universités - Praticien Hospitalier, Lille

Assesseur(s) : Dao Phan, Haï Pascal, Professeur Associé en Chimie Thérapeutique, Lille & Morgenroth, Thomas, Maître de conférences Droit et Économie Pharmaceutique, Lille

Membre(s) extérieur(s) : Robellaz-Schulz, Marion, Chef de Produit Médecine Personnalisée, Roche, Boulogne-Billancourt