



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

RAPPORT

Activité du séquençage haut débit ciblé en génétique somatique des cancers financée dans le cadre du RIHN

23 juillet 2024

Table des figures

Figure 1 : Retour des structures sollicitées	12
Figure 2 : Plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers labellisées par l'INCa qui ont participé à l'enquête de pratique de la HAS	13
Figure 3 : Situations cliniques rapportées par les structures	14
Figure 4 : Répartition des situations cliniques par structure sollicitée (N = 577)	14
Figure 5 : Regroupement des situations cliniques rapportées par les structures en fonction de la localisation tumorale (N = 555 situations cliniques)	16
Figure 6 : L'utilité clinique du recours au séquençage haut débit ciblé (NGS) rapportée par les structures dans la stratégie de prise en charge des patients (N = 555 situations cliniques)	17
Figure 7 : Utilités cliniques du séquençage haut débit ciblé rapportées par les structures dans les tumeurs solides (A) et les hémopathies malignes (B)	18
Figure 8 : Activité de recherche du recours au séquençage haut débit ciblé dans les situations cliniques rapportées par les structures (N = 85 situations cliniques)	19
Figure 9 : Situations cliniques sans précision sur le stade et/ou le type de cancer	20
Figure 10 : Situations cliniques regroupant plusieurs indications (N = 66 situations cliniques)	20
Figure 11 : Principales sources bibliographiques prises en compte par les structures pour l'utilisation du séquençage haut débit ciblé	21
Figure 12 : Fabricants de matériels de séquençage haut débit rapportés par les structures (N = 177/555 situations cliniques)	29
Figure 13 : Tests antérieurs au séquençage haut débit ciblé rapportés par les structures (N = 555 situations cliniques)	30
Figure 14 : Typologie des tests de génétique somatique réalisés antérieurement au séquençage haut débit ciblé (N = 308 situations cliniques)	30
Figure 15 : Les situations cliniques pour lesquelles aucun test antérieur au séquençage haut débit ciblé n'a été rapporté par les structures (N = 157 situations cliniques)	31
Figure 16 : Tests antérieurs au NGS rapportés par les structures dans les tumeurs solides	32
Figure 17 : Tests antérieurs au NGS rapportés par les structures dans les hémopathies malignes	32
Figure 18 : Substitution des tests antérieurs par le NGS rapportée par les structures (N = 308 situations cliniques)	33
Figure 19 : Degré de substitution par le séquençage haut débit ciblé pour chaque modalité de tests antérieurs rapporté par les structures (N = 308 situations cliniques)	33
Figure 20 : Substitution des tests antérieurs par le séquençage haut débit ciblé dans les tumeurs solides	35
Figure 21 : Substitution des tests antérieurs par le séquençage haut débit ciblé dans les hémopathies malignes	36
Figure 22 : Les avantages du séquençage haut débit ciblé rapportés par les structures	37


Figure 23 : Les limites du séquençage haut débit ciblé rapportés par les structures	38
---	----

Table des tableaux

Tableau 1 : Acte de NGS ciblé en génétique somatique des cancers inscrit au RIHN	7
Tableau 2 : Nombre d'actes de NGS ciblé en génétique somatique des cancers (données de la DGOS)	8
Tableau 3 : Nombre de situations cliniques rapportées par structure	15
Tableau 4 : Nombre minimum de panels de gènes rapportés par situation clinique	22
Tableau 5 : Situations cliniques sans panel de gènes rapportés par les structures (N = 64)	22
Tableau 6 : Pourcentage d'occurrence des gènes séquencés dans le cancer du poumon	23
Tableau 7 : Pourcentage d'occurrence des gènes séquencés en cas de tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST)	24
Tableau 8 : Pourcentage d'occurrence des gènes séquencés dans la LLC associée ou non à d'autres hémopathies malignes	25
Tableau 9 : Pourcentage d'occurrence des gènes séquencés dans la LLC	26
Tableau 10 : Volume annuel d'activité du séquençage haut débit ciblé rapporté par les structures dans les tumeurs solides	27
Tableau 11 : Volume annuel d'activité du séquençage haut débit ciblé rapporté par les structures dans les hémopathies malignes.	28
Tableau 12 : Types de séquenceurs haut débit utilisés par les structures	29
Tableau 13 : Situations cliniques où le NGS ne substitue pas les tests antérieurs (N = 115 situations cliniques)	34

Descriptif de la publication

Titre	Activité du séquençage haut débit ciblé en génétique somatique des cancers financée dans le cadre du RIHN
Méthode de travail	Enquête de pratique par l'utilisation d'un questionnaire auprès des structures de biologie moléculaire concernées par le sujet.
Objectif(s)	Objectifs de l'enquête : <ul style="list-style-type: none">– Connaître l'état actuel de la pratique du séquençage haut débit en génétique somatique des cancers en soins courants. Objectif du travail : <ul style="list-style-type: none">– Préciser les indications cliniques et les altérations génétiques recherchées en soins courants en génétique somatique des cancers.
Cibles concernées	<ul style="list-style-type: none">– Institutions publiques de santé ;– Plateformes hospitalières de biologie moléculaire des cancers labellisées par l'Institut national du cancer ;– Groupes privés de laboratoires de biologie moléculaire et cabinets d'anatomocytopathologie ;– Organismes professionnels concernés par la génétique somatique des cancers ;– Patients atteints de cancers et associations de patients.
Demandeur	Autosaisine de la Haute Autorité de santé dans le cadre de la demande d'évaluation du référentiel des actes innovants hors nomenclature de biologie et d'anatomopathologie par le ministère de la santé / la Direction générale de l'offre de soins
Promoteur(s)	Haute Autorité de santé (HAS), Service d'évaluation des actes professionnels (SEAP)
Pilotage du projet	Marie DACLIN, Melissa HACHEM et Audrey NGANBOU (cheffes de projet, service évaluation des actes professionnels - SEAP), sous la direction de Denis Jean DAVID (adjoint au chef de service) et de Cédric CARBONNEIL (chef de service) et avec la contribution de Suzie DALOUR (assistante, SEAP)
Auteurs	Audrey NGANBOU (cheffe de projet), sous la responsabilité de Cédric CARBONNEIL, chef de service SEAP.
Conflits d'intérêts	Cette enquête de pratique ne nécessite pas de déclaration de conflits d'intérêts.
Validation	Version du 23 juillet 2024
Actualisation	
Autres formats	Les illustrations présentées dans ce rapport ont été réalisées avec BioRender

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – juillet 2024 – ISBN :

Sommaire

Sommaire	5
1. Contexte	7
1.1. Saisine de la Direction générale de l'offre de soins	7
1.2. Nécessité d'une enquête de pratique préalablement aux évaluations	8
2. Méthodologie	9
2.1. Les structures sollicitées	9
2.2. Le questionnaire d'enquête	10
3. Résultats de l'enquête	12
3.1. Participation des structures sollicitées	12
3.2. Situations cliniques rapportées par les structures	13
3.3. Répartition par localisation tumorale des situations cliniques rapportées par les structures sollicitées	16
3.4. Utilités cliniques du séquençage haut débit ciblé rapportées par les structures	17
3.5. Recours au séquençage haut débit ciblé dans le cadre d'activité de recherche dans les situations cliniques rapportées par les structures	19
3.6. Situations cliniques sans précision sur le stade et/ou le type de cancer	20
3.7. Situations cliniques regroupant plusieurs types de cancers	20
3.8. Recommandations de bonnes pratiques utilisées par les structures	21
3.9. Hétérogénéité des pratiques de séquençage des gènes dans les situations cliniques	21
3.9.1. Focus n°1 : fréquence des gènes séquencés dans le cancer du poumon	23
3.9.1.1. Panels de gènes rapportés par les structures dans la prise en charge du cancer du poumon	23
3.9.1.2. Panel de gènes retenus par la HAS, qui présente un intérêt clinique en soins courants dans la prise en charge du cancer du poumon	24
3.9.2. Focus 2 : fréquence des gènes séquencés en cas de tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST)	24
3.9.2.1. Panels de gènes rapportés par les structures dans la prise en charge des GIST	24
3.9.2.2. Panel de gènes retenus par la HAS, qui présente un intérêt clinique en soins courants dans la prise en charge des tumeurs stromales gastro-intestinales	25
3.9.3. Focus n°3 : fréquence des gènes séquencés en cas de leucémie lymphoïde chronique (LLC) associée ou non à d'autres hémopathies lymphoïdes	25
3.9.4. Focus n°4 : La fréquence des gènes séquencés en cas de leucémie lymphoïde chronique (LLC)	26
3.9.4.1. Panel de gènes retenus par la HAS, qui présente un intérêt clinique en soins courants dans la prise en charge de la leucémie lymphoïde chronique	27
3.10. Volume d'activité du séquençage haut débit ciblé rapporté par les structures	27
3.11. Matériels de séquençage haut débit ciblé utilisés par les structures	28

3.12. Tests de génétique somatique réalisés préalablement au déploiement du séquençage haut débit ciblé pour chaque structure	29
3.12.1. Typologie des tests de génétique somatique réalisés antérieurement au séquençage haut débit ciblé et rapportés par types de situations cliniques	31
3.12.2. Degré de substitution par le séquençage haut débit ciblé des tests de génétique somatique antérieurs	33
3.12.1. Substitution par le séquençage haut débit ciblé des tests de génétique somatique antérieurs dans les tumeurs solides et hémopathies malignes	35
3.13. Avantages et limites du séquençage haut débit ciblé rapportés par les structures	37
4. Forces et limites de l'enquête	39
4.1. Les forces de l'enquête	39
4.2. Les limites de l'enquête	39
5. Conclusions et perspectives	40
Participants	41
Abréviations et acronymes	42

1. Contexte

1.1. Saisine de la Direction générale de l'offre de soins

La Haute Autorité de santé (HAS) a été saisie par la Direction générale de l'offre de soins (DGOS) et le ministère de la Santé et de la prévention en 2021 afin de procéder à l'évaluation pluriannuelle des actes les plus coûteux de biologie médicale ou d'anatomopathologie inscrits sur le Référentiel des actes innovants hors nomenclature (RIHN).

Cette saisine concerne notamment deux domaines :

- la détection du génome infectieux :
 1. les techniques d'amplification des acides nucléiques (TAAN) multiplex (tout type d'agent infectieux) et TAAN simplex (agent d'origine fongique ou parasitaire) ;
- la détection du génome humain :
 1. le séquençage haut débit ciblé d'un panel de gènes en génétique constitutionnelle postnatale ;
 2. le séquençage haut débit ciblé d'un panel de gènes en génétique somatique des cancers.

Actuellement, ces examens sont pris en charge financièrement par la Mission enseignement recherche référence et innovation (MERRI) G03 via leur inscription sur le RIHN.

Ce document concerne uniquement le séquençage haut débit ciblé d'un panel de gènes en génétique somatique des cancers.

Le séquençage haut débit ciblé en génétique somatique des cancers est inscrit au RIHN, sous trois libellés présentés dans le Tableau 1 ci-dessous.

Tableau 1 : Acte de NGS ciblé en génétique somatique des cancers inscrit au RIHN

Liste	Code acte hors nomenclatures	Libellé de l'acte
14-3- Détection du génome humain		
14-3-2-Génétique somatique des cancers		
RIHN	N452	Forfait séquençage haut débit (NGS) < 20 kb
RIHN	N453	Forfait séquençage haut débit (NGS) > 20 kb et < 100 kb
RIHN	N454	Forfait séquençage haut débit (NGS) > 100 kb et < 500 kb

Kb : kilobase ; NGS : *Next Generation Sequencing* ; RIHN : référentiel des actes innovants hors nomenclature.

Compte tenu de :

- l'imprécision des libellés¹ de ces actes du RIHN (cf. Tableau 1) ;
- l'absence de précisions apportées par la saisine (aucune information concernant notamment le ou les gènes séquencés, les contextes médicaux (cancers), les volumes ou les lieux de réalisation) ;

il n'était donc pas possible de définir le périmètre des évaluations d'actes à mener et donc de démarrer les évaluations en l'état des éléments disponibles.

¹ Formulations génériques ne précisant ni les gènes analysés, ni les altérations recherchées, ni les indications. Seules sont précisées les longueurs des gènes séquencés, en kilobases.

1.2. Nécessité d'une enquête de pratique préalablement aux évaluations

En effet, les seules informations disponibles concernaient le nombre d'actes de séquençage haut débit ciblé en génétique somatique des cancers prescrits en France dans le cadre du RIHN est résumé dans le Tableau 2 ci-dessous.

Tableau 2 : Nombre d'actes de NGS ciblé en génétique somatique des cancers (données de la DGOS)

			Nombre d'actes prescrits			
	Code	Libellé	2017	2018	2019	2021
RIHN	N452	Forfait séquençage haut débit (NGS) < 20 kb	96 446	270 826	184 848	88 268
RIHN	N453	Forfait séquençage haut débit (NGS) > 20 kb et < 100 kb	9 169	39 330	19 911	101 995
RIHN	N454	Forfait séquençage haut débit (NGS) > 100 kb et < 500 kb	5 245	6 276	12 570	22 158

*Les données pour l'année 2020 ne sont pas disponibles en raison de la pandémie de la COVID-19.

Face à cette situation, et afin de pouvoir réaliser les évaluations, il s'est donc avéré **indispensable de disposer d'un état des lieux préalable de la pratique française actuelle en matière de séquençage haut débit ciblé en génétique somatique des cancers, dans le cadre du RIHN** (donc théoriquement, hors recherche), notamment en matière de contextes médicaux dans lesquels se plaçaient ce séquençage, d'altérations génétiques recherchées, d'une estimation des volumes d'actes réalisés et du nombre de structures réalisant chacun de ces actes.

C'est pourquoi, pour répondre à cet objectif, **la HAS a tout d'abord réalisé à partir de janvier 2022 une enquête de pratique en sollicitant les professionnels de santé réalisant ces actes (« effecteurs »)** : Conseils nationaux professionnels (CNP), plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers labellisées par l'Institut national du cancer (INCa), des groupes privés de laboratoires de biologie médicale et de cabinets d'anatomocytopathologie.

2. Méthodologie

2.1. Les structures sollicitées

La HAS a sollicité les principaux acteurs « effecteurs » du séquençage haut débit ciblé en France. Ont ainsi été sollicités :

- la totalité des 28 plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers labellisées par l'INCa :
 - la plateforme d'Amiens ;
 - la plateforme d'Angers ;
 - la plateforme AP-HP ;
 - la plateforme de Besançon ;
 - la plateforme de Brest ;
 - la plateforme de Bordeaux-La Réunion ;
 - la plateforme de Caen ;
 - la plateforme de Clermont-Ferrand ;
 - la plateforme de Dijon ;
 - la plateforme de Grenoble ;
 - la plateforme de l'Institut Gustave Roussy ;
 - la plateforme de Lyon ;
 - la plateforme de l'Institut Curie ;
 - la plateforme de Lille ;
 - la plateforme de Limoges ;
 - la plateforme de Marseille ;
 - la plateforme de Montpellier-Nîmes ;
 - la plateforme de Nancy ;
 - la plateforme de Nantes ;
 - la plateforme de Nice ;
 - la plateforme de Poitiers ;
 - la plateforme de Rennes ;
 - la plateforme de Reims ;
 - la plateforme de Rouen ;
 - la plateforme de Saint-Etienne ;
 - la plateforme de Strasbourg-Colmar-Mulhouse ;
 - la plateforme de Toulouse ;
 - la plateforme de Tours-Orléans ;
- les groupes privés de laboratoires de biologie moléculaire et les cabinets d'anatomocytopathologie :
 - Cypath ;
 - Medipath ;

- IMAGENOME LABOSUD² ;
- IHP Group ;
- les Conseils nationaux professionnels (CNP) :
 - le CNP de biologie médicale ;
 - le CNP de génétique clinique, chromosomique et moléculaire ;
 - le CNP d'hématologie ;
 - le CNP d'anatomocytopathologie ;
- les sociétés savantes :
 - l'Association des cytogénéticiens de langue française (ACLF) ;
 - l'Association nationale des praticiens de génétique moléculaire (ANPGM) ;
 - la Société française de pathologie (SFP) ;
 - la Société française de cytologie clinique (SFCC) ;
 - le Groupe des biologistes moléculaires des hémopathies malignes (GBMHM) ;
 - le Groupe francophone de cytogénomique oncologique (GFCO) ;
 - le Groupe génétique et cancer (GGC)³ ;
 - la Société française de lutte contre les cancers et les leucémies de l'enfant et de l'adolescent (SFCE).

2.2. Le questionnaire d'enquête

La HAS a coconstruit avec les structures un questionnaire afin de connaître les pratiques sur l'utilisation du séquençage haut débit ciblé en soins courants.

Un test sur la lisibilité du questionnaire a été réalisé lors de la réunion d'information du 14 juin 2022 avec les structures sollicitées. Les éléments testés étaient la complétude, la clarté, la compréhension et l'appropriation du questionnaire.

Le questionnaire a été adapté à la suite des différentes remarques et modifications apportées par les structures. La version « définitive » du questionnaire final était composée de deux chapitres :

1. le **premier chapitre** était consacré à identifier les situations cliniques faisant actuellement l'objet d'un séquençage haut débit (ou NGS, pour *Next Generation sequencing*) ciblé d'un panel de gènes dans le cadre des soins courants. Chaque situation clinique était définie par trois composantes :

- le cancer concerné ;
- le(s) gène(s) séquencé(s) pour ce cancer ;
- le(s) gène(s) analysé(s) pour ce cancer ;

2. le **deuxième chapitre** était dédié à caractériser chaque situation clinique rapportée dans le premier chapitre :

- le contexte médical, l'indication et les finalités cliniques nécessitant le recours au NGS ;
- les références bibliographiques sur lesquelles s'appuie la pratique du NGS ;
- l'ancienneté de la pratique du NGS ;
- le volume d'activité du NGS ;
- l'utilisation de matériels commercialisés dédiés ;

² Cette structure s'est portée spontanément volontaire pour participer à l'enquête.

³ Le Groupe de génétique et cancer a répondu à l'enquête RIHN en génétique constitutionnelle.

- la place du NGS par rapport à la technique antérieure et le degré de substitution de la technique par le NGS ;
- les avantages et les limites du NGS.

Le chapitre 2 du questionnaire était à dupliquer pour chaque situation clinique renseignée en chapitre 1.

Le questionnaire a été envoyé par courriel électronique le 7 juillet 2022 aux structures sollicitées. La date limite des retours des questionnaires était le 8 septembre 2022.

3. Résultats de l'enquête

3.1. Participation des structures sollicitées

Sur les 43 structures qui ont été sollicitées, 34 ont répondu au questionnaire, soit un **très bon taux de participation de 79 %**. Par ailleurs, mis à part la région Grand-Est, les acteurs localisés sur l'ensemble des autres régions ont répondu, garantissant ainsi **une très bonne représentativité géographique de l'enquête au niveau français** (cf. Figure 1 et Figure 2).

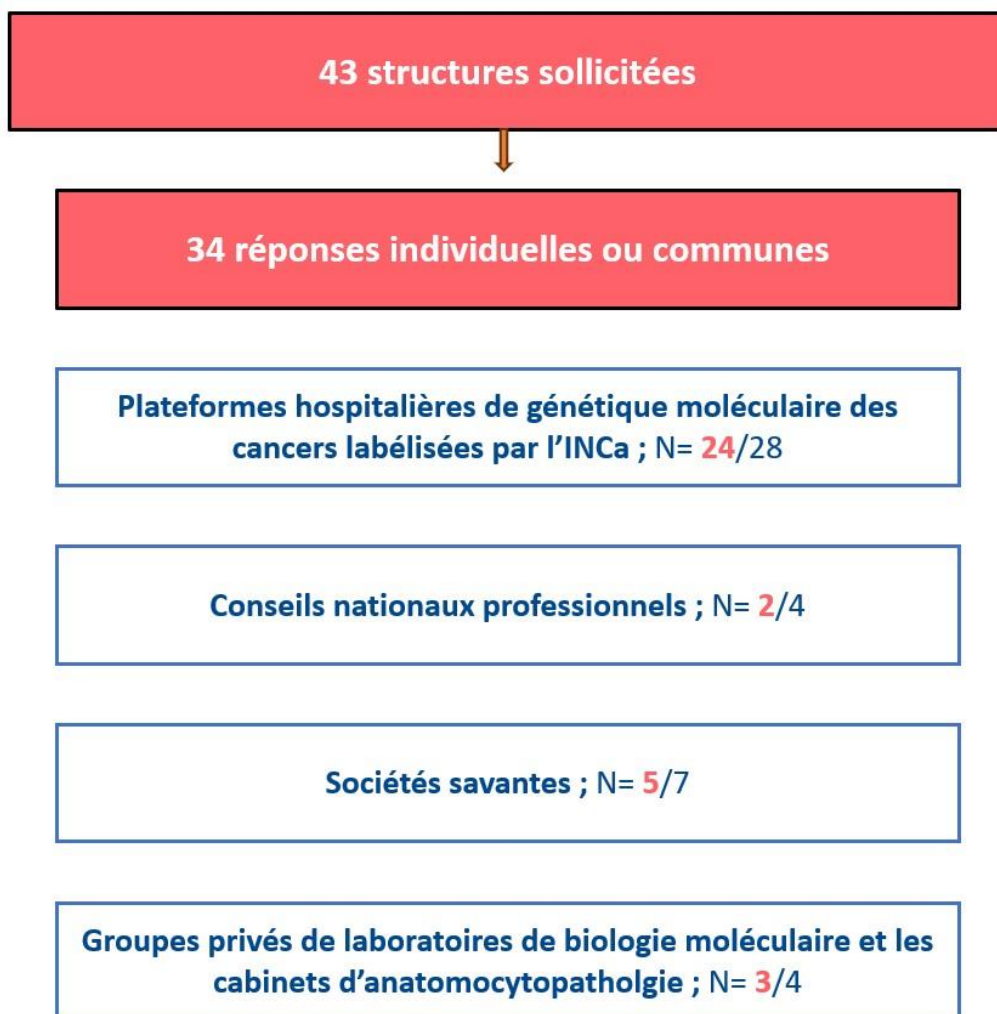


Figure 1 : Retour des structures sollicitées

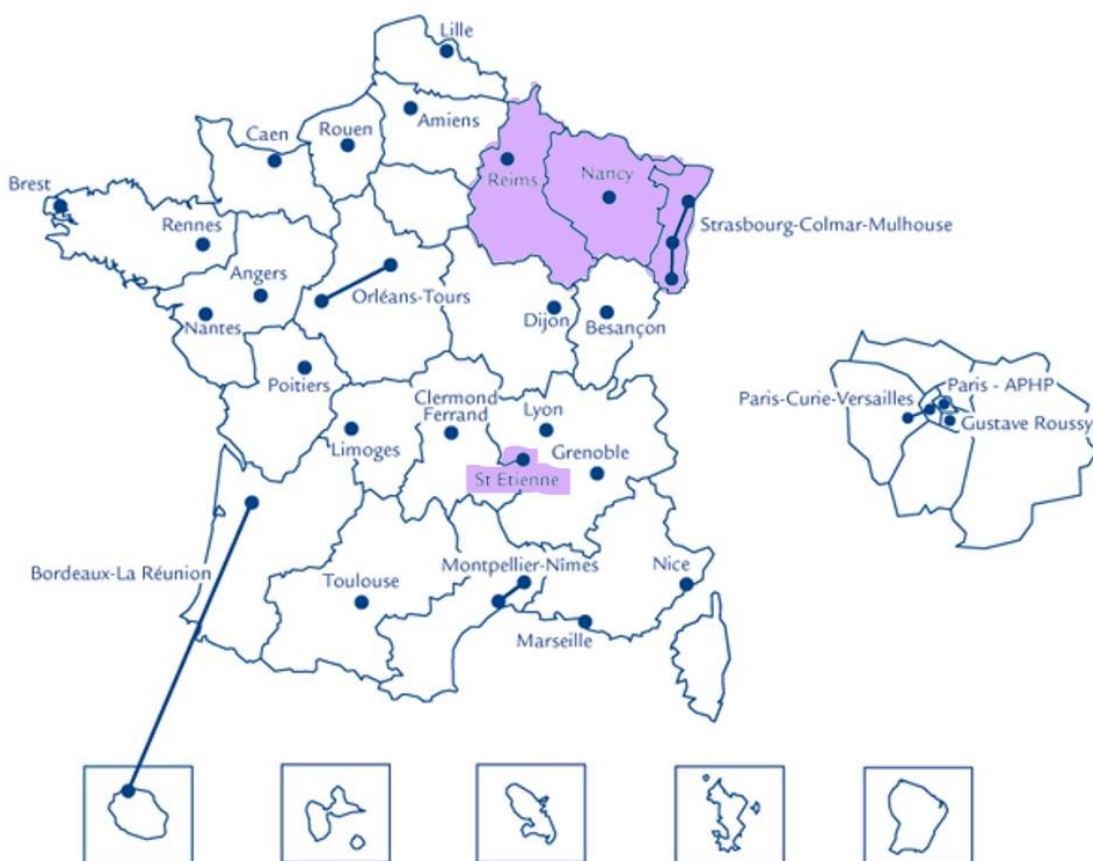


Figure 2 : Plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers labellisées par l'INCa qui ont participé à l'enquête de pratique de la HAS

*Les plateformes en bleu ont répondu à l'enquête.

*Les plateformes surlignées en violet n'ont pas répondu à l'enquête.

3.2. Situations cliniques rapportées par les structures

Au total, **577 situations cliniques** ont été rapportées par les structures sollicitées.

Dans certaines situations cliniques (n = 22), les structures ont mentionné avoir recours au :

- séquençage ciblé de plus de 500 kb ;
- séquençage du génome entier (ou WGS pour *Whole genome sequencing*) ;
- séquençage de l'exome entier (ou WES pour *Whole exome sequencing*) ;
- et au séquençage très haut débit (STHD).

Les situations mentionnées ci-dessus étant hors RIHN (et principalement prises en compte dans le cadre de pré-indications du Plan France Médecine Génomique (PFMG) 2025, elles ont donc été exclues des analyses.

In fine, **555 situations cliniques ont donc été analysées dans l'enquête de pratique** (cf. Figure 3).

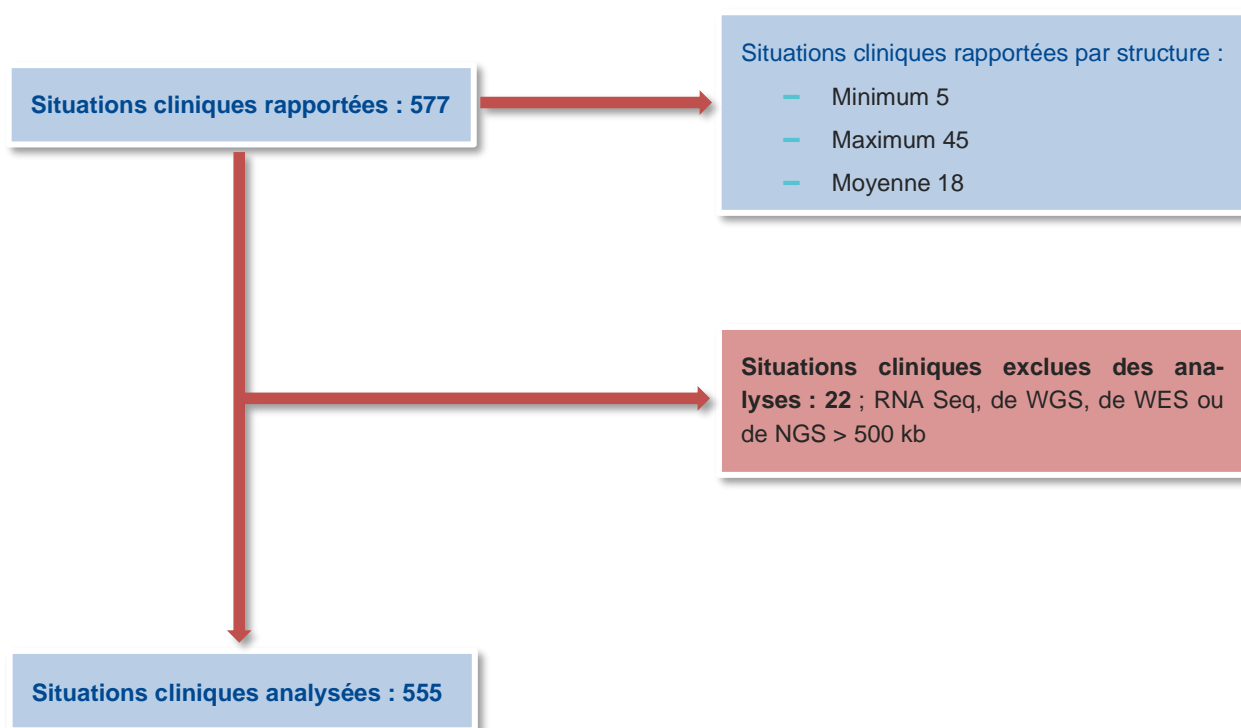


Figure 3 : Situations cliniques rapportées par les structures

WES : *Whole exome sequencing* ; WGS : *Whole genome sequencing*.

Les situations cliniques étaient majoritairement rapportées par les plateformes de génétique moléculaire labellisées par l'INCa (cf. Figure 4 et **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**).

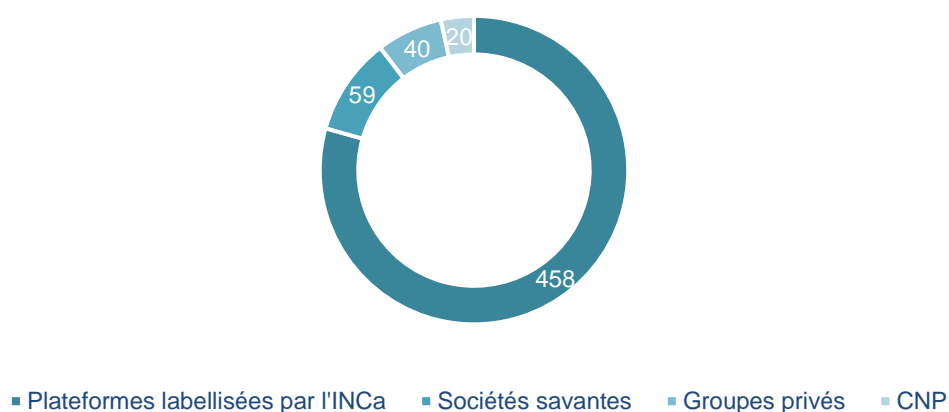


Figure 4 : Répartition des situations cliniques par structure sollicitée (N = 577)

Tableau 3 : Nombre de situations cliniques rapportées par structure

Structures sollicitées		Nombre de situations cliniques rapportées
Plateformes labellisées par l'INCa	Lyon	45
	Limoges	36
	Caen	32
	AP-HP	25
	Grenoble	25
	Gustave Roussy	23
	Toulouse	21
	Institut Curie	21
	Marseille	21
	Bordeaux	21
	Clermont-Ferrand	20
	Rennes	20
	Poitiers	17
	Amiens	17
	Dijon	16
	Angers	16
	Montpellier-Nîmes	16
	Tours-Orléans	14
	Lille	13
	Nice	11
	Nantes	10
	Rouen	7
	Brest	6
	Besançon	5
CNP	CNP des Pathologistes	20
Sociétés savantes	SFCE	6
	GBMHM	32
	GFCO	21
Groupes privés	IMAGENOME	9
	Medipath	18
	Cypath	13

GBMHM : Groupe des biologistes moléculaires des hémopathies malignes ; GFCO : Groupe francophone de cytogénomique oncologique ; SFCE : Société française de lutte contre les cancers et les leucémies de l'enfant et de l'adolescent.

3.3. Répartition par localisation tumorale des situations cliniques rapportées par les structures sollicitées

Les situations cliniques rapportées ont été regroupées par localisation tumorale. Les groupes de cancers les plus mentionnés étaient les **hémopathies malignes**, les **cancers digestifs**, les cancers de l'appareil reproductif féminin (le **cancer de l'ovaire** et le **cancer de l'utérus**) et le **cancer du poumon** (cf. Figure 5).

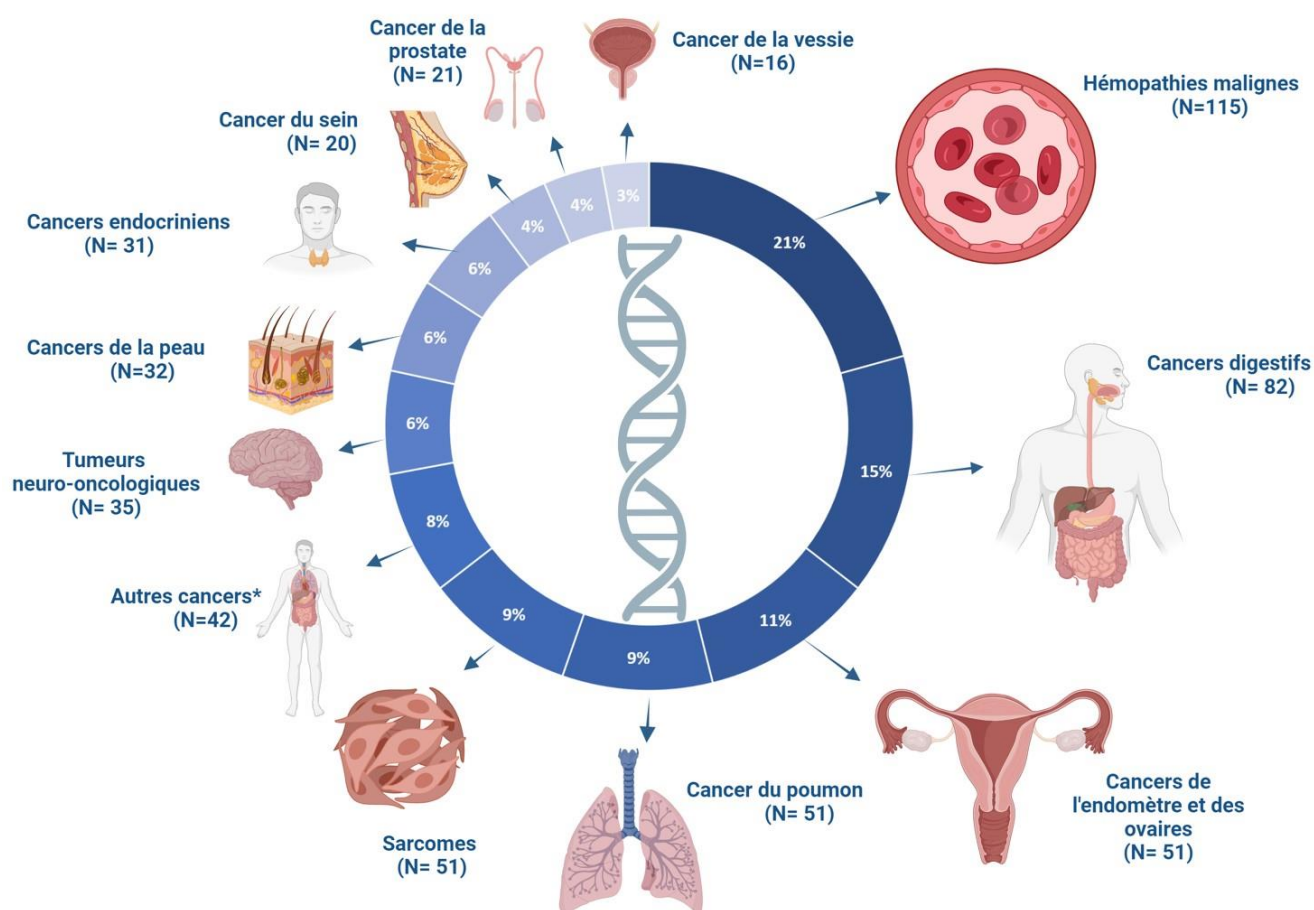


Figure 5 : Regroupement des situations cliniques rapportées par les structures en fonction de la localisation tumorale (N = 555 situations cliniques)

* Autres cancers : cancer de primitif inconnu, cancers métastatiques à mauvais pronostic et/ou en échec thérapeutique, indications agnostiques (les tumeurs solides, tumeurs solides métastatiques, indications avec plusieurs types de cancers), cancers rarement renseignés. Sarcomes : sarcomes y compris les tumeurs stromales gastro-intestinales.

3.4. Utilités cliniques du séquençage haut débit ciblé rapportées par les structures

Selon le retour des structures, le recours au séquençage haut débit ciblé était principalement utilisé pour une fonction prédictive (finalité de guidage thérapeutique), ainsi que pour des fonctions diagnostiques ou pronostiques (cf. Figure 6).

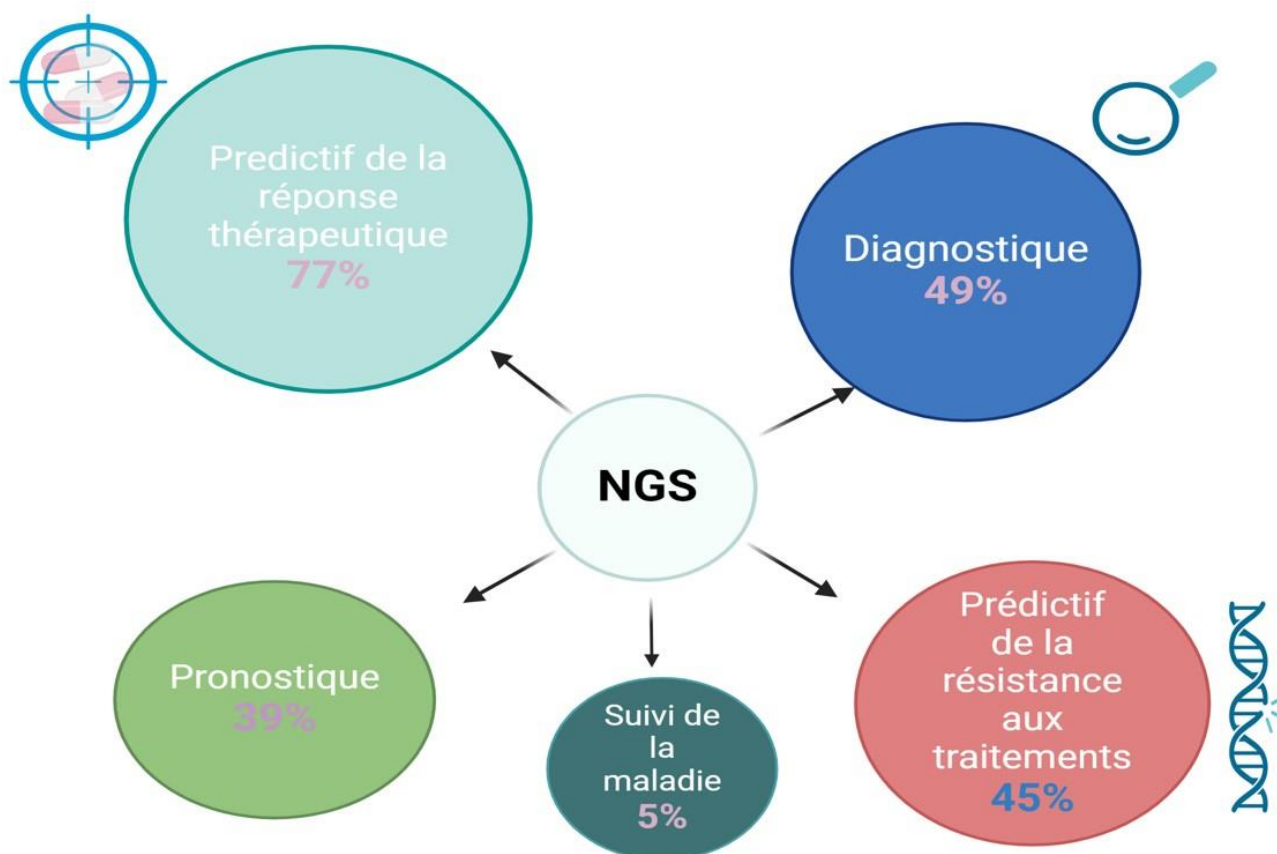


Figure 6 : L'utilité clinique du recours au séquençage haut débit ciblé (NGS) rapportée par les structures dans la stratégie de prise en charge des patients (N = 555 situations cliniques)

*Le NGS peut avoir plusieurs fonctions pour une même situation clinique.

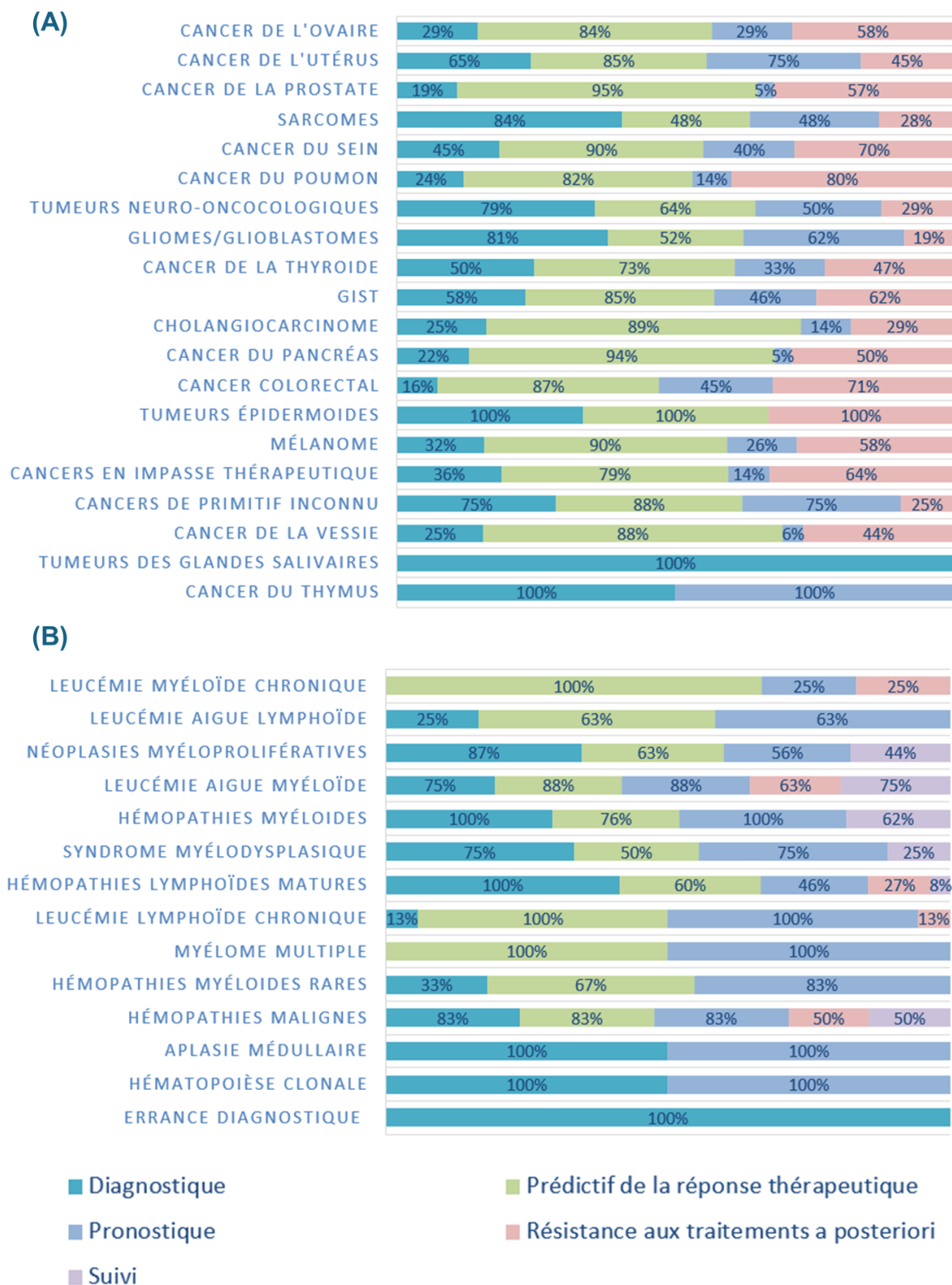


Figure 7 : Utilités cliniques du séquençage haut débit ciblé rapportées par les structures dans les tumeurs solides (A) et les hémopathies malignes (B)

3.5. Recours au séquençage haut débit ciblé dans le cadre d'activité de recherche dans les situations cliniques rapportées par les structures

Les structures ont mentionné **recourir au séquençage haut débit ciblé pour une activité de recherche dans 15 % des situations cliniques rapportées**, avec la mention suivante : « *identification de cibles permettant d'orienter le choix thérapeutique (des médicaments avec une Autorisation de mise sur le marché (AMM), hors AMM ou essais cliniques)* », (cf. Figure 8).

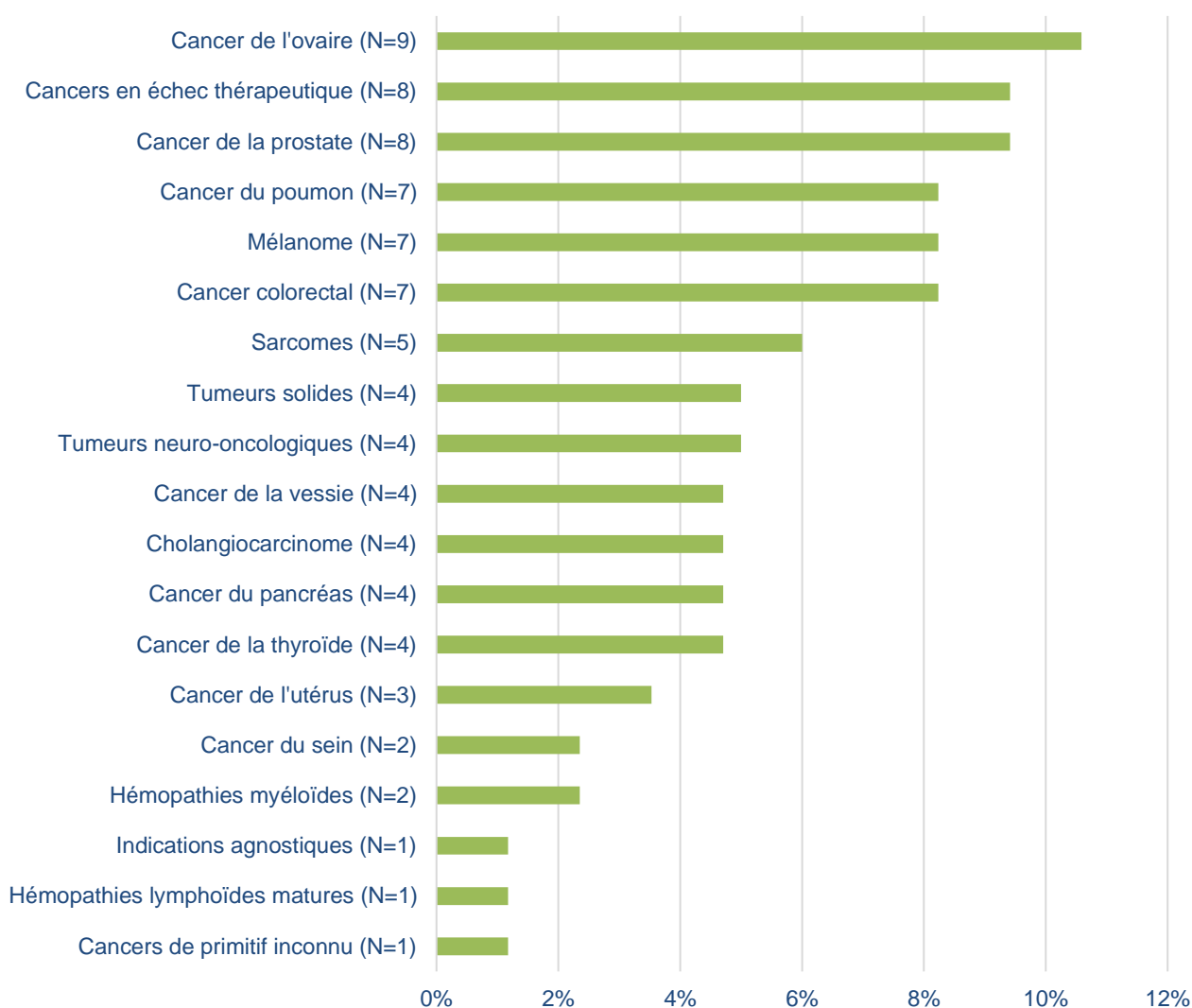


Figure 8 : Activité de recherche du recours au séquençage haut débit ciblé dans les situations cliniques rapportées par les structures (N = 85 situations cliniques)

Sarcomes y compris les tumeurs stromales gastro-intestinales.

3.6. Situations cliniques sans précision sur le stade et/ou le type de cancer

Parmi les 555 situations cliniques rapportées, les structures n'ont pas mentionné le stade ou le type spécifique du cancer dans 325 situations cliniques, soit 58 % (Figure 9).

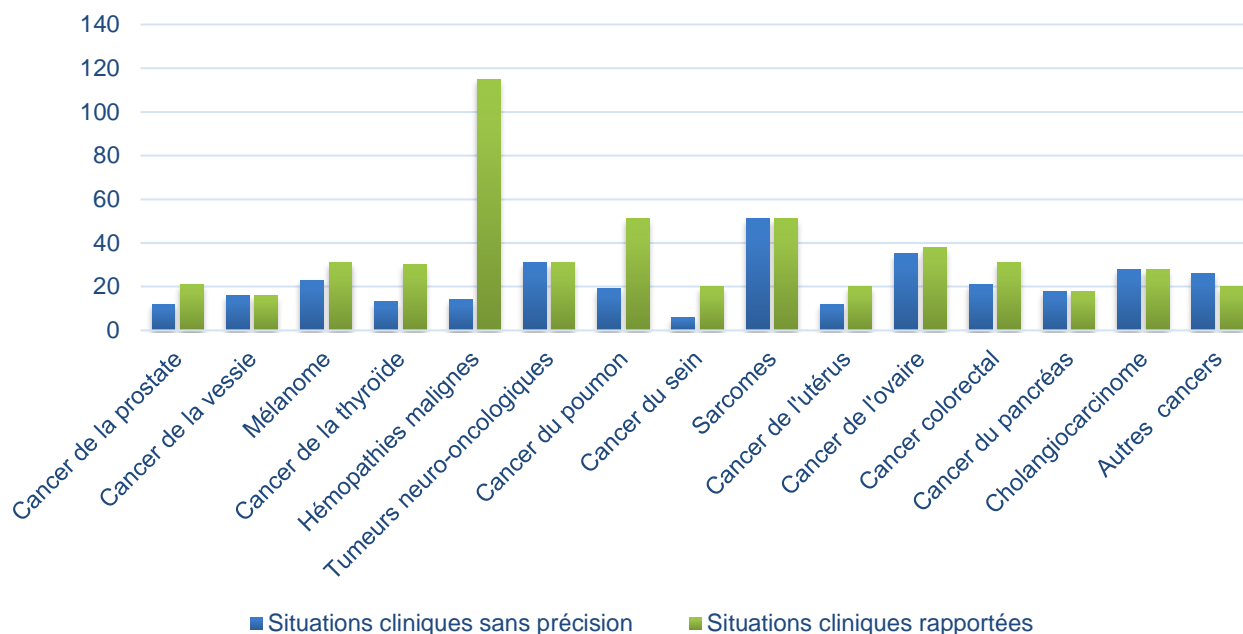


Figure 9 : Situations cliniques sans précision sur le stade et/ou le type de cancer

Hémopathies malignes : absence de précision sur le type spécifique de cancer.

Sarcomes y compris les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST).

Autres cancers : cancers en échec thérapeutique ; tumeurs solides et les cancers rarement rapportés.

3.7. Situations cliniques regroupant plusieurs types de cancers

Parmi les situations cliniques rapportées par les structures, 66 regroupaient plusieurs types de cancers ou groupes de cancers sans précision, par exemple « *tumeurs solides (poumon, digestif, urologique)* », « *leucémie aigüe myéloïde, syndromes myéloprolifératifs, néoplasies myéloprolifératives* » (cf. Figure 10).

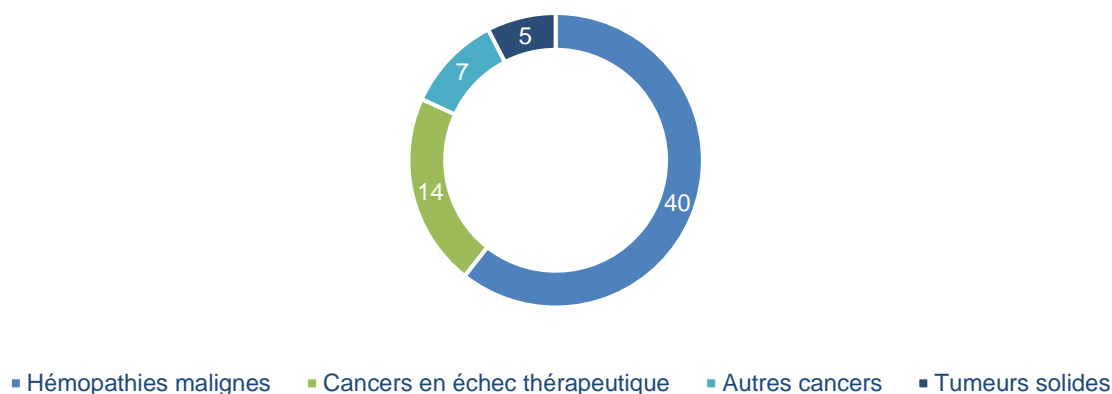


Figure 10 : Situations cliniques regroupant plusieurs indications (N = 66 situations cliniques)

Autres cancers : cancers en échec thérapeutique..

3.8. Recommandations de bonnes pratiques utilisées par les structures

Les structures sollicitées (qui, rappelons-le, ont des profils « effecteurs » et non prioritairement « prescripteurs ») ont été interrogées sur les sources bibliographiques utilisées pour l'utilisation du séquençage haut débit ciblé. Comme l'illustre la Figure 11, les principales sources bibliographiques sont les recommandations des sociétés savantes nationales, puis internationales/européennes.

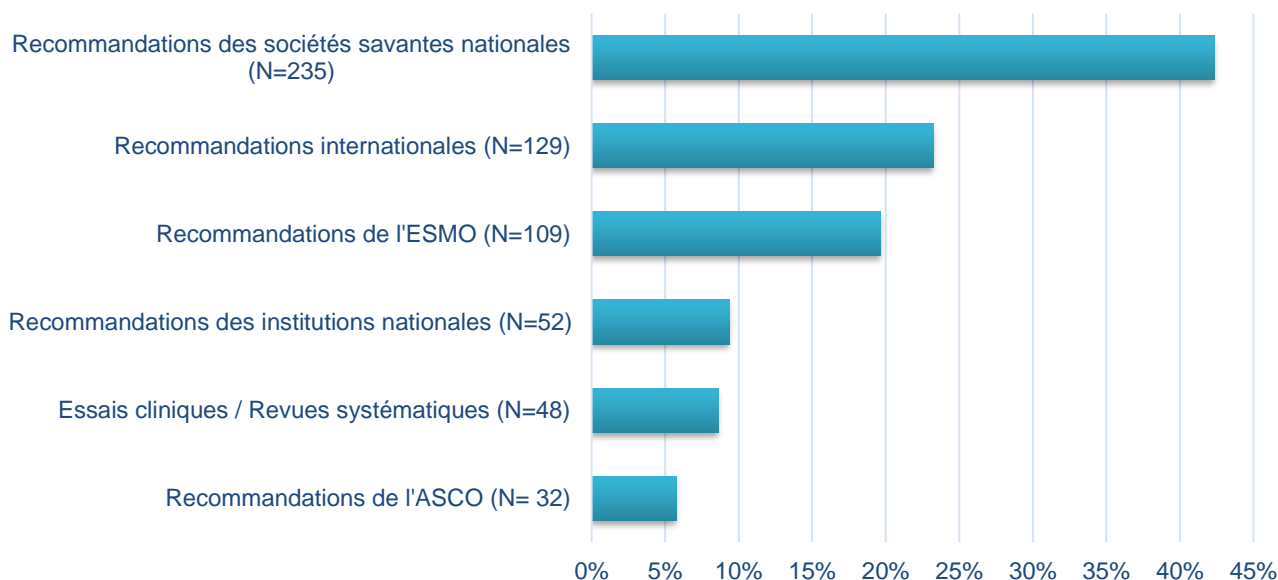


Figure 11 : Principales sources bibliographiques prises en compte par les structures pour l'utilisation du séquençage haut débit ciblé

Sociétés savantes nationales : CNPath, GFCO, GBMHM et autres sociétés savantes.

Institutions nationales : INCa, Plan cancer et HAS (uniquement pour le cancer de la thyroïde).

3.9. Hétérogénéité des pratiques de séquençage des gènes dans les situations cliniques

Il est à noter que :

- les résultats rapportés ici concernent uniquement les **gènes séquencés**, car les **gènes analysés** ont été mal renseignés. Certaines structures ont mentionné les gènes séquencés tandis que d'autres n'ont pas renseigné cette donnée. D'autres structures ont indiqué que les gènes séquencés étaient les mêmes que ceux analysés ;
- plusieurs structures ont renseigné de multiples panels de gènes différents pour une même situation clinique**, traduisant ainsi une hétérogénéité de pratique sur le territoire français.

- Le nombre de situations cliniques au **minimum un panel de gènes = 491/555**.
- Nombre maximum de panels de gènes rapportés pour une même situation clinique = **17**.
- **Dix-sept panels de gènes** ont été rapportés pour le **cancer du poumon**.
- **Douze panels de gènes** ont été rapportés pour le **cancer colorectal**.

Tableau 4 : Nombre minimum de panels de gènes rapportés par situation clinique

Nombre minimum de panels de gènes	Nombre de situations cliniques
1 panel	491
2 panels	120
3 panels	32
4 panels	20
5 panels	12
6 panels	9
7 panels	7
8 panels	5
9-12 panels	2
13-17 panels	1

Tableau 5 : Situations cliniques sans panel de gènes rapportés par les structures (N = 64)

Types de cancers	Nombre de réponses
Cancer de l'ovaire	12
Cancer de la thyroïde	9
Sarcomes	7
Cancers de primitif inconnu	6
Cancers en échec thérapeutique	5
Gliomes/glioblastomes	3
Cancer du pancréas	2
Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST)	2
Hémopathies lymphoïdes matures (hors LLC)	2
Neuroblastomes	2
Cancer du poumon	2
Syndrome de Lynch	2
Cancer colorectal	1
Cancer de l'estomac	1
Cholangiocarcinome	1
Hémopathies myéloïdes	1
Indications agnostiques	1
Mélanome	1
Cancer de sein	1
Syndromes myélodysplasiques	1
Tumeurs du système nerveux	1
Cancer de la vessie	1

3.9.1. Focus n°1 : fréquence des gènes séquencés dans le cancer du poumon

3.9.1.1. Panels de gènes rapportés par les structures dans la prise en charge du cancer du poumon

Nombre total de gènes séquencés dans les 49 situations cliniques rapportées par les structures :

- nombre de panels de gènes = 74 ;
- nombre total de gènes mentionnés dans les 74 panels = 231 gènes ;
- nombre minimum de gènes mentionnés dans un même panel = 3 gènes ;
- nombre maximum de gènes mentionnés dans un même panel = 87 gènes ;
- médiane du nombre de gènes par panel = 23 gènes ;
- moyenne du nombre de gènes par panel = 27 gènes.

Tableau 6 : Pourcentage d'occurrence des gènes séquencés dans le cancer du poumon

Liste de gènes	Fréquence de(s) gènes dans les 74 panels (%)
<i>BRAF, EGFR</i>	93 %
<i>ALK</i>	91 %
<i>MET</i>	89 %
<i>KRAS</i>	81 %
<i>ERBB2</i>	76 %
<i>PIK3CA, RET, ROS1, FGFR1, FGFR2, FGFR3, NRAS</i>	61 % - 70 %
<i>MAP2K1, AKT1</i>	51 % - 60 %
<i>CTNNB1, PDGFRA, TP53, HRAS, KIT, NTRK1, IDH1, IDH2, NTRK2, NTRK3</i>	41 % - 50 %
<i>ERBB4, DDR2, STK11</i>	31 % - 40 %
<i>GNAS, NRG1, PTEN, RAF1, GNA11, GNAQ, CDKN2A, ESR1, FBXW7, PPARG, SMAD4</i>	21 % - 30 %
<i>TERT, CDK4, AXL, POLE, HIST1H3B, FOXL2, H3F3A, NOTCH1, AR, DICER1, PTPN11, RAC1, AKT3, CCND1, ERBB3, H3F3B, MAP2K2, MYOD1</i>	10 % - 20 %
<i>FGFR4, HER2, NUTM1, ERG, MYC, SF3B1, SMO, ARAF, CHEK2, EGFRvIII, ETV1, ETV4, ETV5, JAK2, KEAP1, MTOR, THADA, AKT, BRCA1, BRCA2, CHMP2A, EWSR1, H3C2, JAK3, MSH2, MYCN, RAB7A, ABL1, AKT2, BIRC3, BRIP1, CASP2, CD274, CDK6, FLT3, H3-3A, JAK1, MAML2, MLH1, MSH6, MYB, PDGFRB, PLAG1, PMS2, POLD1, PRKCA, ROS, RSP02, VCP, ARID1A, ATM, BCOR, BRD3, BRD4, CAMTA1, CCNB3, CDK12, CDKN2B, CHEK1, CIC, CLIP1, CSF1, EGFR2, EPC1, ETV6, FANCA, FGR, FOXO1, GLI1, GPI, H3-3B, HMGA2, HPRT1, INSR, JAZF1, LTK, MAST1, MAST2, MEAF6, MKL2, MSMB, MTORRAF1, MUSK, NBN, NCOA2, NOTCH2, NR4A3, NTKR3, NUMBL, PALB2, PAX3, PHF1, PKN1, PRKCB, RAD51C, RAD51D, RELA, RSP03, SS18, ACVR1, AKL, APC, ARHGAP26, ARHPGAP26, ATRX, B2M, BAP1, BARD1, CALCA, CCND3, CDH1, CIITA, CND1, COL6A3, CREB3L1, CRTCL1, CSF1R, DDIT3, DICER, DNAJB1, DNMT3A, DUSP22, EIF1AX, ESRRA, EZH2, FANCL, FGF, FGFR, FGR3, FOXO4, FUS, GRP7, H3F3, KANSL1, MALT1, MDM2, MILIN2, MN1, MRE11, MYBL1, MYH10, NTRK, PDCCD1LG2, PDGFB, PDGFD, ZNF276, PI3KR1, PIK3CB, PIK3R1, PRKACA, RAD51B, RAD54L, RB1, REB3L2, SEC63, SETD2, SLC7A8, SMARCB1, STAT6, STT3A, TAF15, TCF12, TFE3, TFEB, TFG, TMPRSS2, TP53, TP63, TSHR, USP6, WT1, YAP1, YWHAE</i>	< 10 %

Il existe donc une hétérogénéité majeure de composition des différents panels utilisés dans le cancer du poumon entre les différentes structures interrogées.

3.9.1.2. Panel de gènes retenus par la HAS, qui présente un intérêt clinique en soins courants dans la prise en charge du cancer du poumon

À titre informatif, le panel de gènes remboursables, validé par la HAS dans son évaluation dans le cadre du cancer du poumon, est composé des gènes suivants : **EGFR**, **ALK**, **ROS1**, **BRAF**, **RET** et **KRAS**.

3.9.2. Focus 2 : fréquence des gènes séquencés en cas de tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST)

3.9.2.1. Panels de gènes rapportés par les structures dans la prise en charge des GIST

Nombre total de gènes séquencés dans les 23 situations cliniques rapportées par les structures :

- nombre de panels de gènes = 40 ;
- nombre total de gènes mentionnés dans les 40 panels = 171 gènes ;
- nombre minimum de gènes mentionnés dans un même panel = 1 gène ;
- nombre maximum de gènes mentionnés dans un même panel = 59 gènes ;
- médiane du nombre de gènes par panel = 25 gènes ;
- moyenne du nombre de gènes par panel = 24 gènes.

Tableau 7 : Pourcentage d'occurrence des gènes séquencés en cas de tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST)

Liste de gènes	Fréquence de(s) gènes (%) dans les 40 panels rapportés
<i>BRAF</i>	83 %
<i>PDGFRA</i>	80 %
<i>KIT</i>	70 %
<i>ALK, EGFR, MET, FGFR2, ERBB2, FGFR3, KRAS</i>	60 - 69 %
<i>FGFR1, NRAS, PIK3CA, CTNNB1, RET</i>	50 - 59 %
<i>ROS1, AKT1, IDH1, IDH2, HRAS, MAP2K1</i>	40 - 49 %
<i>ERBB4, TP53, DDR2, GNA11, GNAQ, HISTH3B</i>	30 - 39 %
<i>RAF1, CDKN2A, GNAS, H3F3A, TERT, CDK4, ESR1, NTRK1, NTRK2, NTRK3, PTEN, STK11</i>	20 - 29 %
<i>POLE, FBXW7, FOXL2, PPARG, PTPN11, RAC1, SMAD4, DICER1, ERBB3, H3F3B, MAP2K2, MYC, SF3B1, ABL1, AR, AXL, FGFR4, JAK2, MYCN, MYOD1, NRG1</i>	10 - 19 %
<i>AKT3, CDK6, ERG, ETV1, ETV4, ETV5, JAK1, JAK3, MTOR, POLD1, SDH, SMO, AKT, ARAF, CHEK2, CND1, FGR3, KEAP1, MAP2K1(MEK1), NOTCH1, PDGFRB, PI3KR1, ACVR1, AKT2, AKT3/ERG, ARID1A, ATM, ATR, ATRX, BARD1, BCOR, BCR, BIRC3, BLM, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CASP2, CBF, CBL, CCND1, CDK12, CDKN2B, CHEK1, C-KIT, CSF1, DEK, DNMT3A, EGFR2, EGFRvIII, EIF1AX, ETV6, EWSR1, EZH2, FANCA, FANCB, FANCC,</i>	< 10 %

Liste de gènes	Fréquence de(s) gènes (%) dans les 40 panels rapportés
<i>FANCE, FANCF, FANCL, FLT3, FUS, GLI1, GLIS2, H3-3B, HAUS1, HDAC2, HIST1H3C, INPP4B, KMT2A, LIG4, MAP3K8, MDM2, MECOM, MGEA5, MLF1, MRE11A, NBN, NCOA2, NOTCH2, NOTCH3, NPM1, NRK1, NTKR3, NUP214, NUTM1, PALB2, PAX5, PDGFB, PDGFD, PML, PPP2R2A, PRRC2B, RADS0, RADS1, RADS1B, RADS1C, RADS1D, RADS4L, RARA, ROS, RUNX1, RUNX1T1, SS18, STAG2, STAT6, TFG, TGFB3, TSHR, TYK2, WHSC</i>	

Il existe donc une hétérogénéité majeure de composition des différents panels utilisés dans les GIST entre les différentes structures interrogées.

3.9.2.2. Panel de gènes retenus par la HAS, qui présente un intérêt clinique en soins courants dans la prise en charge des tumeurs stromales gastro-intestinales

À titre informatif, le panel de gènes remboursables, validé par la HAS dans son évaluation dans le cadre des GIST, est composé des gènes suivants : **KIT**, **PDGFRA** et **NTRK1/2/3** (pour ce dernier, uniquement pour les tumeurs stromales gastro-intestinales sauvages pédiatriques au stade localement avancé ou métastatique, et réfractaires ou en rechute pouvant bénéficier d'un traitement).

3.9.3. Focus n°3 : fréquence des gènes séquencés en cas de leucémie lymphoïde chronique (LLC) associée ou non à d'autres hémopathies lymphoïdes

Nombre total de gènes séquencés dans les quatorze situations cliniques rapportées par les structures :

- nombre de panels de gènes = 14 ;
- nombre total de gènes mentionnés dans les quatorze panels = 125 gènes ;
- nombre minimum de gènes mentionnés dans un même panel = 1 gène ;
- nombre maximum de gènes mentionnés dans un même panel = 69 gènes ;
- moyenne du nombre de gènes par panel = 17 gènes ;
- médiane du nombre de gènes par panel = 7 gènes.

Tableau 8 : Pourcentage d'occurrence des gènes séquencés dans la LLC associée ou non à d'autres hémopathies malignes

Liste de gènes	Fréquence de(s) gènes (%) dans les 14 panels rapportés
<i>TP53</i>	71 %
<i>BTK</i>	57 %
<i>BCL2, BRAF</i>	50 %
<i>CXCR4, BIRC3, ATM, MYD88, NOTCH1</i>	43 %
<i>PLCG2, SF3B1, CD79B</i>	36 %
<i>IGHV, CD79A, NOTCH2, FBXW7</i>	29 %

Liste de gènes	Fréquence de(s) gènes (%) dans les 14 panels rapportés
<i>NFKBIE, EZH2, CARD11, DNMT3A</i>	21 %
<i>CREBBP, FLT3, IDH2, BCOR, IDH1, NPM1, CALR, POT1, EGR2, XPO1, RPS15, ZMYM3, TET2, MPL, ARID1A, JAK2, RUNX1, PDGFRA, TNFAIP3, CACNA1A, PTEN, EGR1, SRSF2, ASXL1, CECR1, EIF3H, CUX1, EPHA3, RB1, ETV6/TEL, SIN3A, ASL, SUMF2, FAT4, WT1, CBL, NRAS, CBLB, PLCG1, GATA1, PRDM1, GATA2, RAD21, GNAS, RHOA, HRAS, DCC, CBLC, SMC3, CCND3, STAT3, IGHD, TBL1XR1, IGHJ, TRAF3, CCNE1, CEBPA, IKBKB, ATRX, IKZF1, PCDH10, IRF4, PHF6, XBP1, CSF3R, CCR4, POU6F1, CD28, PROS1, ABL1, PTPN11, KLF2, RASSF6, KLHL6, REL, KMT2D, B2M, KRAS, SETBP1, MAP3K14, SF3B2, MAPK1, SMC1A, MDM2, SOX5, MIR15A, STAG2, MIR16, STAT5B, MLL, SWAP70, BCORL1, DDX3X, MYC, DLEU1, ATP2A3, U2AF1, MYOM1, DLEU2, CDKN2A, ZAR1, JAK3, ZRSR2, KDM6A/UTX, KIT</i>	14 % - 7 %

Il existe donc une hétérogénéité majeure de composition des différents panels utilisés dans la LLC associée ou non à d'autres hémopathies malignes entre les différentes structures interrogées.

3.9.4. Focus n°4 : La fréquence des gènes séquencés en cas de leucémie lymphoïde chronique (LLC)

Nombre total de gènes séquencés dans les huit situations cliniques rapportées par les structures :

- nombre de panels de gènes = 8 ;
- nombre total de gènes mentionnés dans les huit panels = 23 gènes ;
- nombre minimum de gènes mentionnés dans un même panel = 1 gène ;
- nombre maximum de gènes mentionnés dans un même panel = 45 gènes ;
- moyenne du nombre de gènes par panel = 10 gènes ;
- médiane du nombre de gènes par panel = 4 gènes.

Tableau 9 : Pourcentage d'occurrence des gènes séquencés dans la LLC

Liste de gènes	Fréquence de(s) gènes (%) dans les 14 panels rapportés
<i>TP53</i>	63 %
<i>IGHV</i>	50 %
<i>ATM, BTK</i>	38 %
<i>BCL2, BIRC3, MYD88, NOTCH1</i>	25 %
<i>CXCR4, RPS15, PLCG2, FBXW7, NFKBIE, SF3B1, NOTCH2, BRAF, POT1, CD79A, EGR2, CD79B, SF3B2, IGHD, IGHJ</i>	13 %

3.9.4.1. Panel de gènes retenus par la HAS, qui présente un intérêt clinique en soins courants dans la prise en charge de la leucémie lymphoïde chronique

À titre informatif, le panel de gènes remboursables, validé par la HAS dans son évaluation dans le cadre la leucémie lymphoïde chronique, est composé des gènes suivants : **TP53**, **IGHV**, **BTK**, **PLCG2** et **BCL2**.

3.10. Volume d'activité du séquençage haut débit ciblé rapporté par les structures

Le volume annuel d'activité présenté dans les Tableau 10 et Tableau 11 est issu des réponses des plateformes hospitalières de génétique moléculaire labellisées par l'INCa, des groupes privés de laboratoires de biologie moléculaires et des cabinets d'anatomocytopathologie.

Tableau 10 : Volume annuel d'activité du séquençage haut débit ciblé rapporté par les structures dans les tumeurs solides

Tumeurs solides	Nombre total de situations cliniques	Nombre total d'actes rapportés
Cancer du poumon	51	23 801
Cancer de l'ovaire	38	5 844
Cancer colorectal	31	7 509
Mélanome	31	4 822
Cancer de la thyroïde	30	855
Cholangiocarcinome	28	844
Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST)	26	1 004
Gliomes/glioblastomes	21	3 978
Tumeurs neuro-oncologiques	14	1 117
Cancer de la prostate	21	827
Cancer de l'utérus	20	2 265
Cancer du sein	20	2 739
Sarcomes hors GIST	25	1 156
Cancer du pancréas	18	771
Cancer de la vessie	16	535
Cancer de primitif inconnu	8	56
Cancer des glandes salivaires	2	139
Tumeurs épidermoïdes	1	88
Cancers en échec thérapeutique	7	2 687

Lorsqu'une structure avait rapporté le volume d'activité sur plusieurs années, la moyenne des actes rapportés a été prise en compte dans les analyses.

Tableau 11 : Volume annuel d'activité du séquençage haut débit ciblé rapporté par les structures dans les hémopathies malignes.

Hémopathies malignes	Nombre total de situations cliniques	Nombre total d'actes rapportés
Néoplasies myéloprolifératives	16	3 574
Syndromes myélodysplasiques	4	2 220
Hémopathies lymphoïdes matures	37	8 922
Myélome multiple	2	250
Leucémie myéloïde chronique	4	1 275
Leucémie lymphoïde chronique	8	4 282
Leucémie aigüe myéloïde	8	649
Leucémie aigüe lymphoïde	8	1 241
Hémopathies myéloïdes rares	6	47
Hémopathies myéloïdes	13	2 215
Hémopathies malignes	6	3 741
Errance diagnostique devant une suspicion d'hémopathie	1	500
Aplasie médullaire	1	2

Lorsqu'une structure avait rapporté le volume d'activité sur plusieurs années, la moyenne des actes rapportés a été prise en compte dans les analyses.

3.11. Matériels de séquençage haut débit ciblé utilisés par les structures

Dans 59 % des situations cliniques rapportées, les structures ont mentionné le recours aux matériels de séquençage mixtes, c'est-à-dire « maisons » et industriels, pour la réalisation du séquençage haut débit ciblé. Dans 6 % des situations cliniques rapportées, les structures ont mentionné uniquement l'utilisation de matériels industriels.

Les fabricants et le type de matériels utilisés pour la réalisation du séquençage haut débit ciblé ont été mentionnés dans **32 %** des situations cliniques rapportées par les structures et sont rapportés dans la Figure 12 et le Tableau 12.

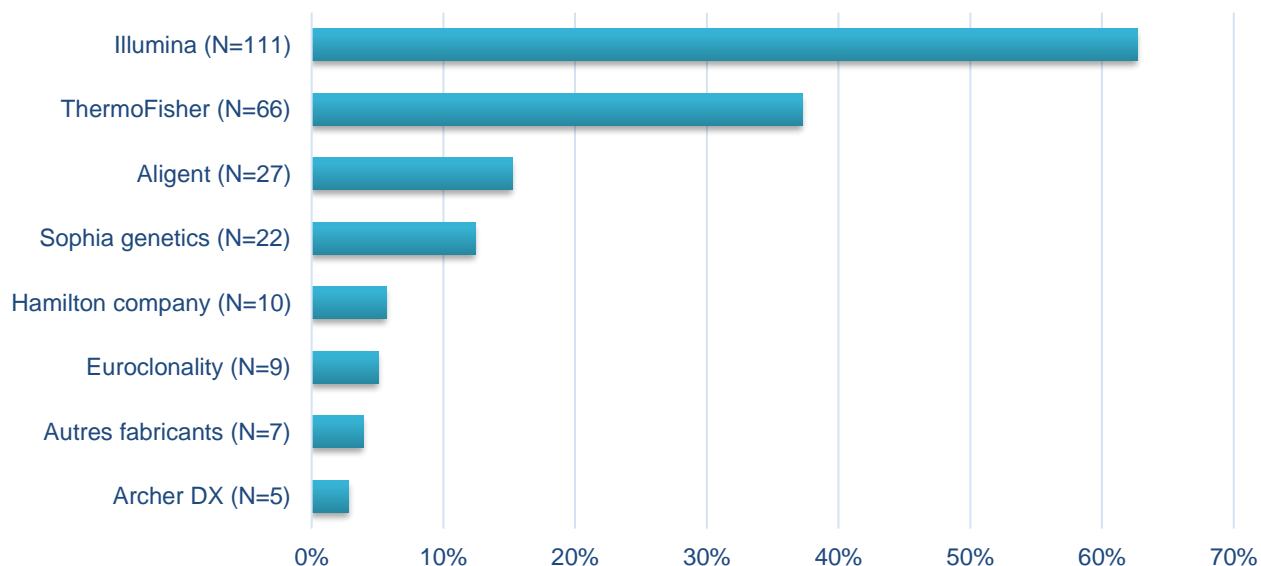


Figure 12 : Fabricants de matériels de séquençage haut débit rapportés par les structures (N = 177/555 situations cliniques)

Autres fabricants* : Qiagen, Invitae, Invivoscribe.

Tableau 12 : Types de séquenceurs haut débit utilisés par les structures

Fabricants	Types de séquenceurs haut débit
Illumina	Illumina Nextseq 500, Illumina Miseq, Illumina Novaseq 6000
Thermo Fisher Scientific	Panel RUO, Ion Torrent S5 Sequencer, 3500xL, Ion PGM Dx System
Aligent	4200 TapeStation System, Magnis DX NGS
Hamilton company	NGS STAR
Archer DX	FusionPlex
InvivoScribe	Panel LymphoTrack Dx TRG, Panel LymphoTrack Dx IGK, Panel LymhoTrack Dx IGH

3.12. Tests de génétique somatique réalisés préalablement au déploiement du séquençage haut débit ciblé pour chaque structure

Dans 55,5 % des situations cliniques rapportées, les structures ont mentionné l'utilisation d'autres tests génétiques antérieurement à l'accès au séquençage haut débit ciblé dans la structure, pour la recherche des altérations moléculaires (cf. Figure 13).

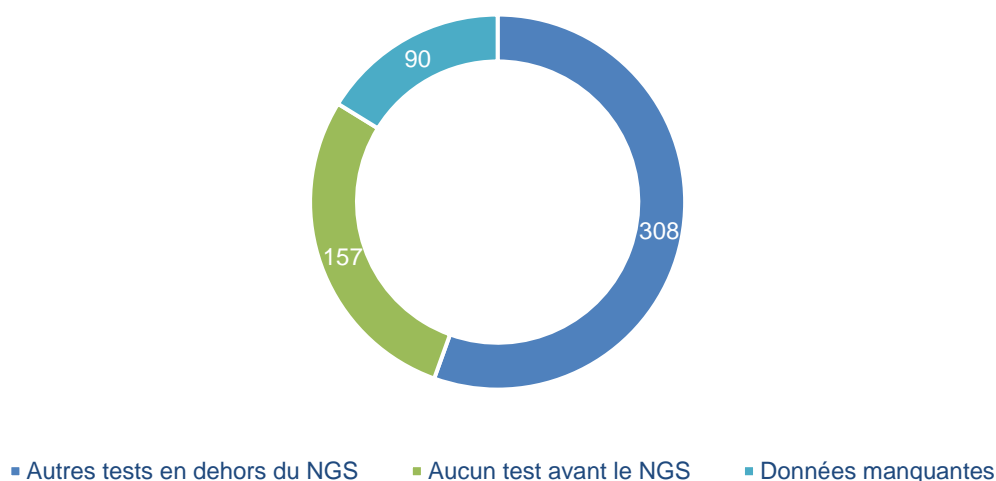


Figure 13 : Tests antérieurs au séquençage haut débit ciblé rapportés par les structures (N = 555 situations cliniques)

Les différents tests de génétique somatique réalisés antérieurement au séquençage haut débit ciblé sont présentés en Figure 14.

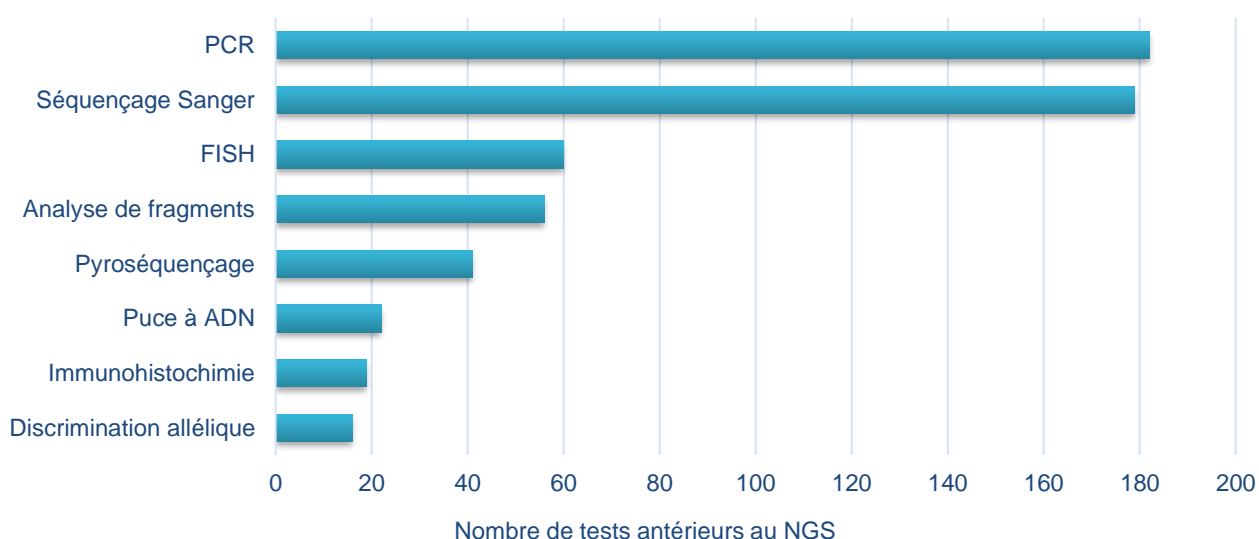


Figure 14 : Typologie des tests de génétique somatique réalisés antérieurement au séquençage haut débit ciblé (N = 308 situations cliniques)

Plusieurs tests antérieurs pouvaient être rapportés pour une même situation clinique.

FISH : *fluorescent in situ hybridization* ; PCR : *Polymerase Chain Reaction* ; PCR : regroupe toutes les techniques de PCR rapportées par les structures (HRM, *Snapshot*, *Taqman*, RT-MLPA, ddPCR, RT-PCR, qPCR, etc.) ; puce à ADN : *SNP array*, *CGH array*, *Mass array*.

Dans 28,3 % des situations cliniques rapportées, la recherche des altérations moléculaires a été initiée dans la structure avec l'accès au séquençage haut débit ciblé, sans recours préalable à d'autres tests. La ventilation des situations cliniques pour lesquelles aucun test antérieur n'a été rapporté par la structure est présentée en Figure 15.

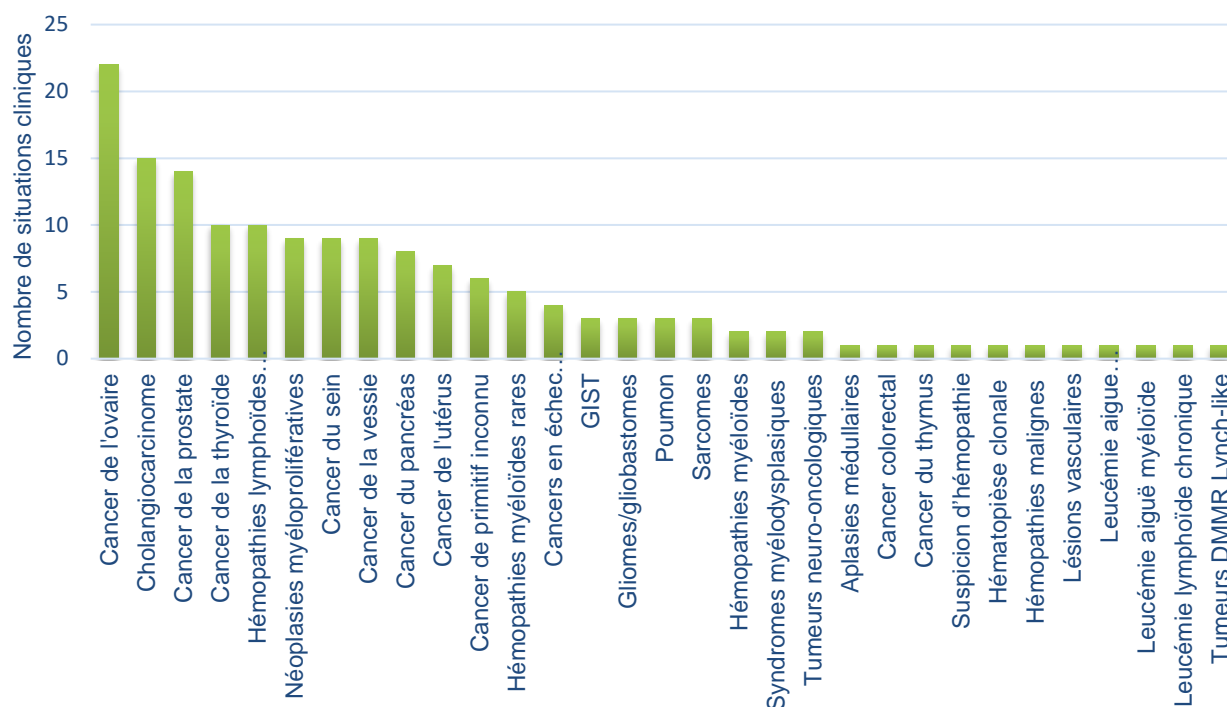


Figure 15 : Les situations cliniques pour lesquelles aucun test antérieur au séquençage haut débit ciblé n'a été rapporté par les structures (N = 157 situations cliniques)

GIST : Tumeurs stromales gastro-intestinales.

3.12.1. Typologie des tests de génétique somatique réalisés antérieurement au séquençage haut débit ciblé et rapportés par types de situations cliniques

La ventilation, par situation clinique, du recours à d'autres tests de génétique somatique antérieurement au séquençage haut débit ciblé est rapportée pour les tumeurs solides en Figure 16, et pour les hémopathies malignes en Figure 17. Parmi les multiples tests utilisés, sont fréquemment mentionnés la PCR, le séquençage Sanger, le pyroséquençage, la FISH ou encore l'analyse de fragments.

Concernant les tumeurs solides, le cancer du poumon, le cancer colorectal et le mélanome étaient les situations cliniques les plus mentionnées par les structures utilisant des tests de génétique somatique antérieurs au séquençage haut débit ciblé. À titre d'exemple, dans le cancer du poumon, 32 structures ont rapporté que la PCR était utilisée pour la recherche des altérations moléculaires avant le recours au séquençage haut débit ciblé.

Concernant les hémopathies malignes, ce sont les hémopathies lymphoïdes matures, les leucémies aiguës myéloïdes et les hémopathies myéloïdes qui ont été les situations cliniques les plus mentionnées par les structures utilisant des tests de génétique somatique antérieurs au séquençage haut débit ciblé.

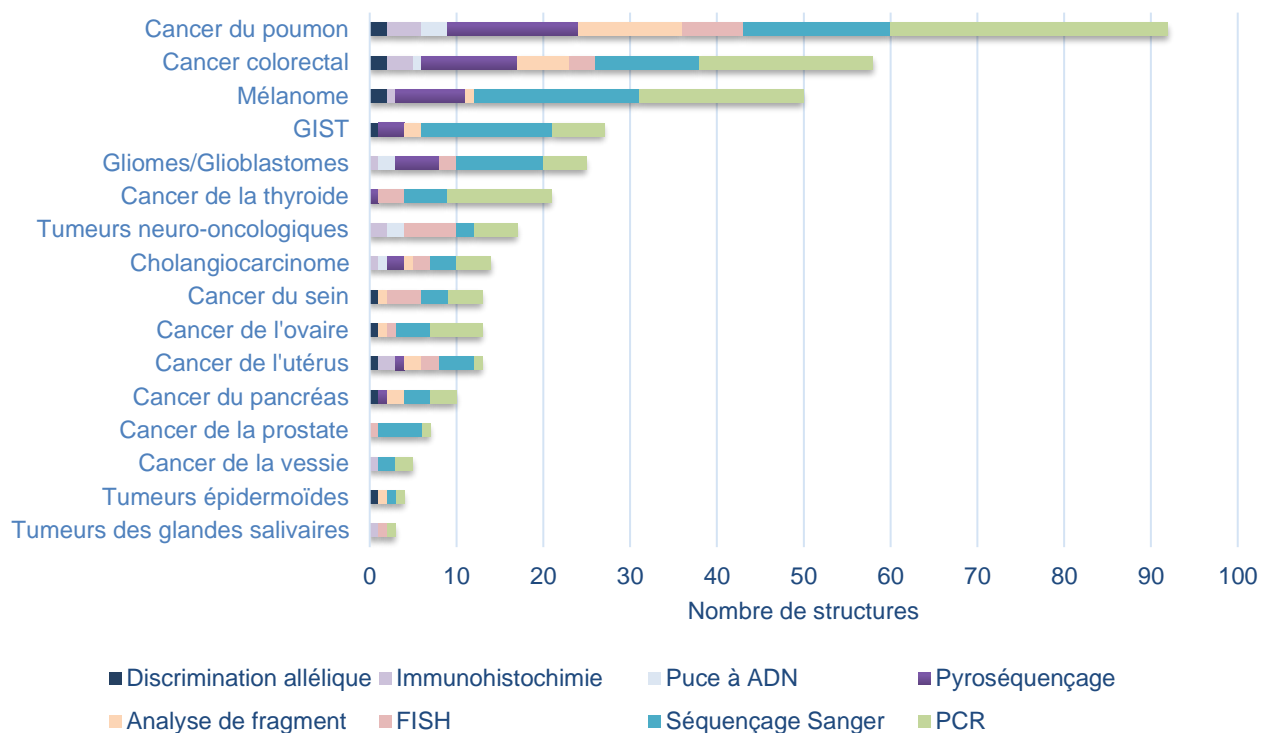


Figure 16 : Tests antérieurs au NGS rapportés par les structures dans les tumeurs solides

Plusieurs tests antérieurs pouvaient être rapportés pour une même situation clinique.

GIST : tumeurs stromales gastro-intestinales ; FISH : *fluorescent in situ hybridization* ; PCR : *Polymerase Chain Reaction* ; puce à ADN : *SNP array*, *CGH array*, *Mass array* ; PCR : regroupe toutes les techniques de PCR rapportées par les structures (HRM, *Snapshot*, *Taqman*, RT-MLPA, ddPCR, RT-PCR, qPCR, etc.)

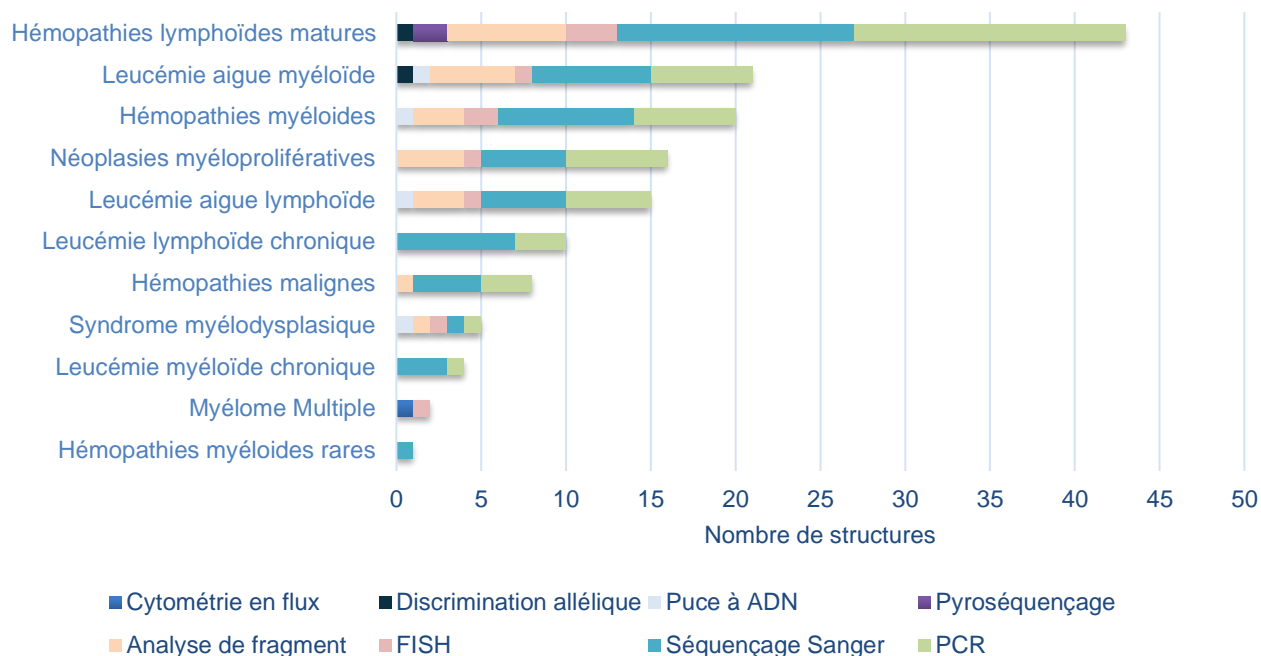


Figure 17 : Tests antérieurs au NGS rapportés par les structures dans les hémopathies malignes

Plusieurs tests antérieurs pouvaient être rapportés pour une même situation clinique.

FISH : *fluorescent in situ hybridization* ; PCR : *Polymerase Chain Reaction* ; PCR : regroupe toutes les techniques de PCR rapportées par les structures (HRM, *Snapshot*, *Taqman*, RT-MLPA, ddPCR, RT-PCR, qPCR, etc.) ; Puce à ADN : *SNP array*, *CGH array*, *Mass array*.

3.12.2. Degré de substitution par le séquençage haut débit ciblé des tests de génétique somatique antérieurs

Les structures ont ensuite été interrogées sur leur degré de substitution par le séquençage haut débit ciblé des tests antérieurs, lorsque ces derniers avaient été mentionnés. **Dans 58,4 % des cas, les autres tests de génétique somatique ont été substitués par le séquençage haut débit ciblé** (cf. Figure 18).

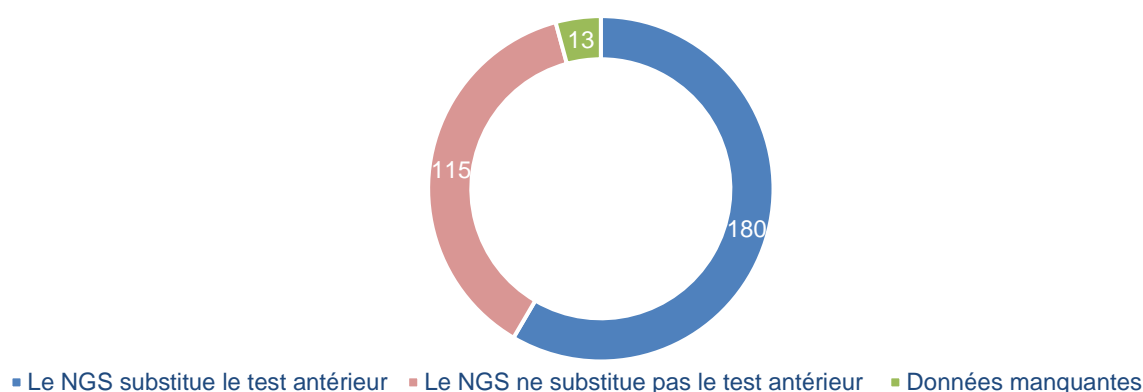


Figure 18 : Substitution des tests antérieurs par le NGS rapportée par les structures (N = 308 situations cliniques)

Cette substitution par le séquençage haut débit ciblé a principalement concerné la discrimination allélique (100 % de substitution rapportée), le séquençage Sanger (88 % de substitution rapportée), l'analyse de fragment (84 % de substitution rapportée) et le pyroséquençage (80 % de substitution rapportée). A l'inverse, les techniques classiques d'anatomocytopathologie ont peu été substituées (33 % pour la FISH et 31 % pour l'immunohistochimie) (cf. Figure 19).

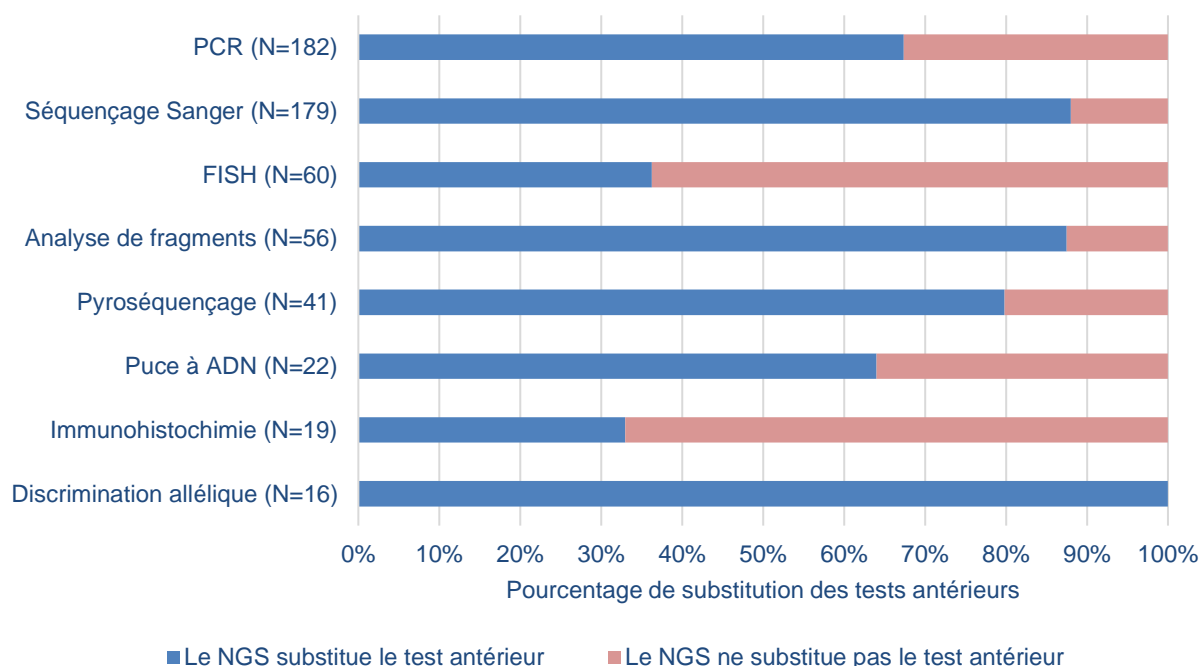


Figure 19 : Degré de substitution par le séquençage haut débit ciblé pour chaque modalité de tests antérieurs rapporté par les structures (N = 308 situations cliniques)

FISH : fluorescent in situ hybridization ; PCR : Polymerase Chain Reaction ; puce à ADN : SNP array, CGH array, Mass array.

Les arguments rapportés par les structures concernant la non-substitution des tests antérieurs par le séquençage haut débit ciblé sont :

- en cas d'urgence diagnostique ou thérapeutique ;
- dans les situations cliniques où un seul test monogénique suffit pour prendre en charge les patients ;
- lorsque la qualité du tissu tumoral n'était pas optimale pour la réalisation du séquençage haut débit ciblé ;
- pour la recherche d'anomalies difficiles à analyser par séquençage haut débit ciblé, telles que la recherche des gènes de fusion ou *hotspot*.

Le Tableau 13 détaille les situations cliniques pour lesquelles les structures ont déclaré ne pas substituer des tests de génétique somatique par du séquençage haut débit ciblé.

Tableau 13 : Situations cliniques où le NGS ne substitue pas les tests antérieurs (N = 115 situations cliniques)

Types de cancers	Nombre de situations cliniques rapportées où le séquençage haut débit ciblé ne substitue pas les tests antérieurs	Nombre total de situations cliniques
Cancer du poumon	20	51
Mélanome	13	31
Hémopathies lymphoïdes matures	12	37
Cancer colorectal	9	31
Sarcomes hors GIST	9	25
Hémopathies myéloïdes	6	13
Cancer du sein	5	20
GIST	4	26
Cancer de la prostate	3	21
Cancer de la thyroïde	3	30
Cancer de l'utérus	3	20
Gliomes/glioblastomes	3	21
Leucémie aiguë myéloïde	3	8
Cancer de l'ovaire	3	38
Cancer du pancréas	2	18
Cancers en échec thérapeutique	2	7
Cholangiocarcinome	2	28
Tumeurs des glandes salivaires	2	2
Tumeurs neuro-oncologiques	3	14
Cancer de la vessie	2	16
Hémopathies malignes	1	6
Tumeur solide	1	7
Rétinoblastomes	1	1
Syndromes myélodysplasiques	1	4
Tumeurs digestifs (hors colon)	1	1
Tumeurs épidermoïdes	1	1

NB : Les résultats présentés dans le tableau 13 s'appliquent aux situations cliniques où un test de génétique somatique antérieur au séquençage haut débit ciblé a été rapporté par les structures sollicitées.

3.12.1. Substitution par le séquençage haut débit ciblé des tests de génétique somatique antérieurs dans les tumeurs solides et hémopathies malignes

Lorsque les structures ont mentionné des situations cliniques pour lesquelles les tests antérieurs étaient substitués par le séquençage haut débit ciblé, il a également été possible d'apprécier le degré de substitution par séquençage haut débit ciblé pour chaque test précédemment utilisé, et ce pour différents groupes de situations cliniques. Ceci est présenté pour les tumeurs solides (cf. Figure 20) et les hémopathies malignes (cf. Figure 21).

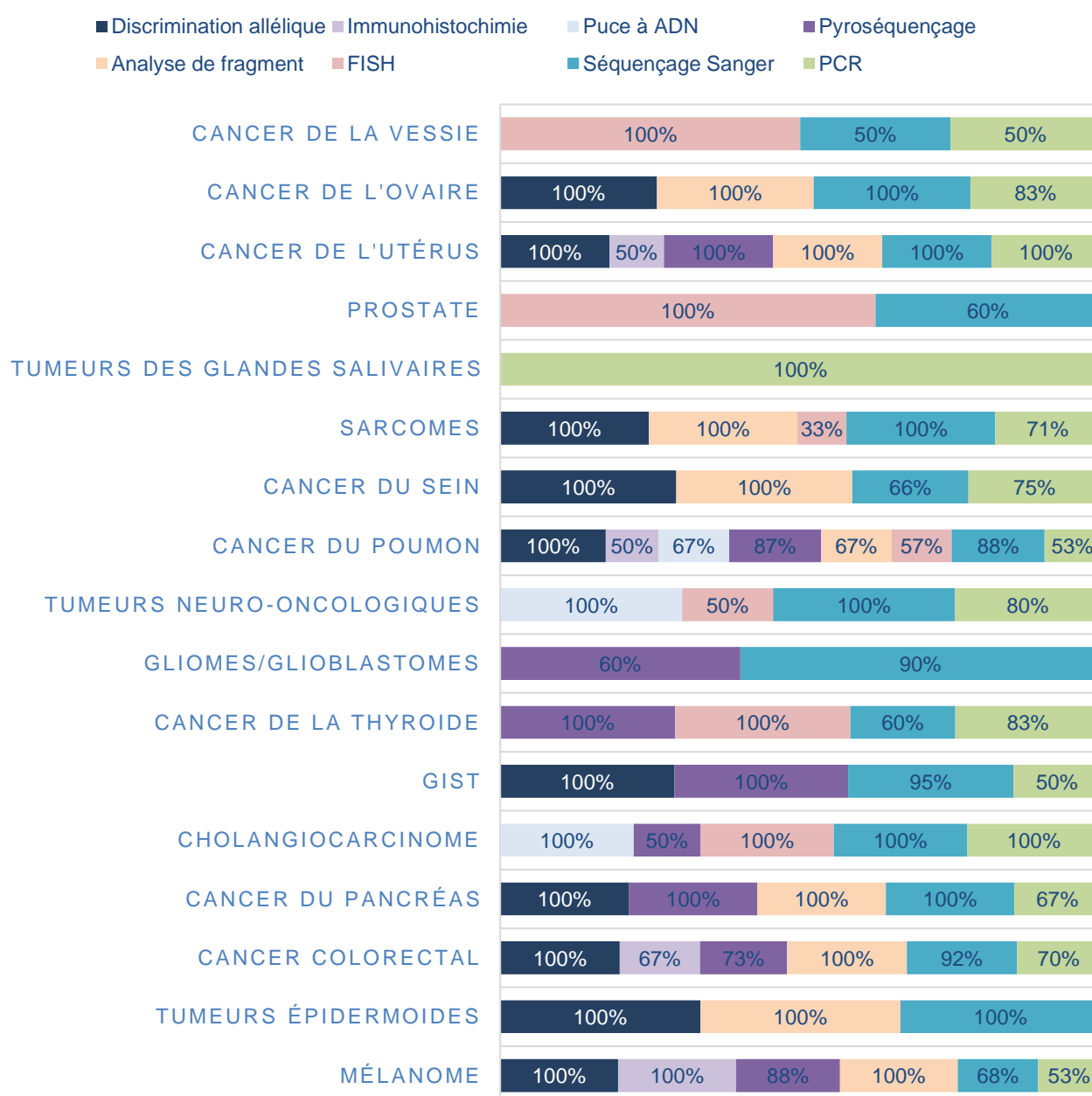


Figure 20 : Substitution des tests antérieurs par le séquençage haut débit ciblé dans les tumeurs solides

FISH : *fluorescent in situ hybridization* ; PCR : *Polymerase Chain Reaction* ; puce à ADN : *SNP array*, *CGH array*, *Mass array* ; GIST : tumeurs stromales gastro-intestinales.

Méthode de calcul pour la substitution d'un test antérieur par le NGS ciblé : le nombre de structures ayant déclaré que le NGS substitue le test antérieur rapporté au nombre total du test antérieur déclaré

■ Cytométrie en flux ■ Discrimination allélique ■ Analyse de fragment ■ FISH ■ Séquençage Sanger ■ PCR

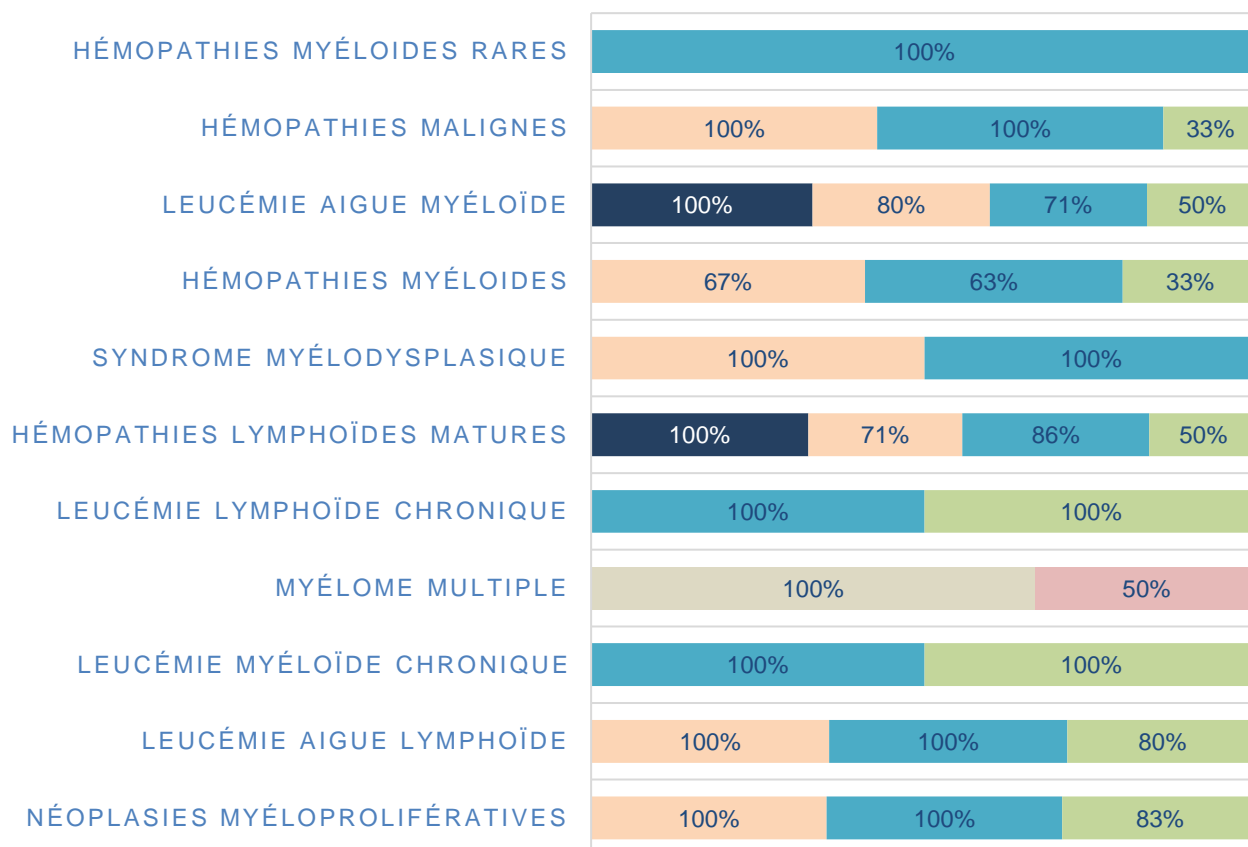


Figure 21 : Substitution des tests antérieurs par le séquençage haut débit ciblé dans les hémopathies malignes

FISH : *fluorescent in situ hybridization* ; PCR : *Polymerase Chain Reaction*.

Méthode de calcul pour la substitution d'un test antérieur par le NGS ciblé : le nombre de structures ayant déclaré que le NGS substitue le test antérieur rapporté au nombre total du test antérieur déclaré.

3.13. Avantages et limites du séquençage haut débit ciblé rapportés par les structures

Enfin, les structures ont été interrogées sur les avantages (cf. Figure 22) et les limites (cf. Figure 23) de l'utilisation du séquençage haut débit ciblé.

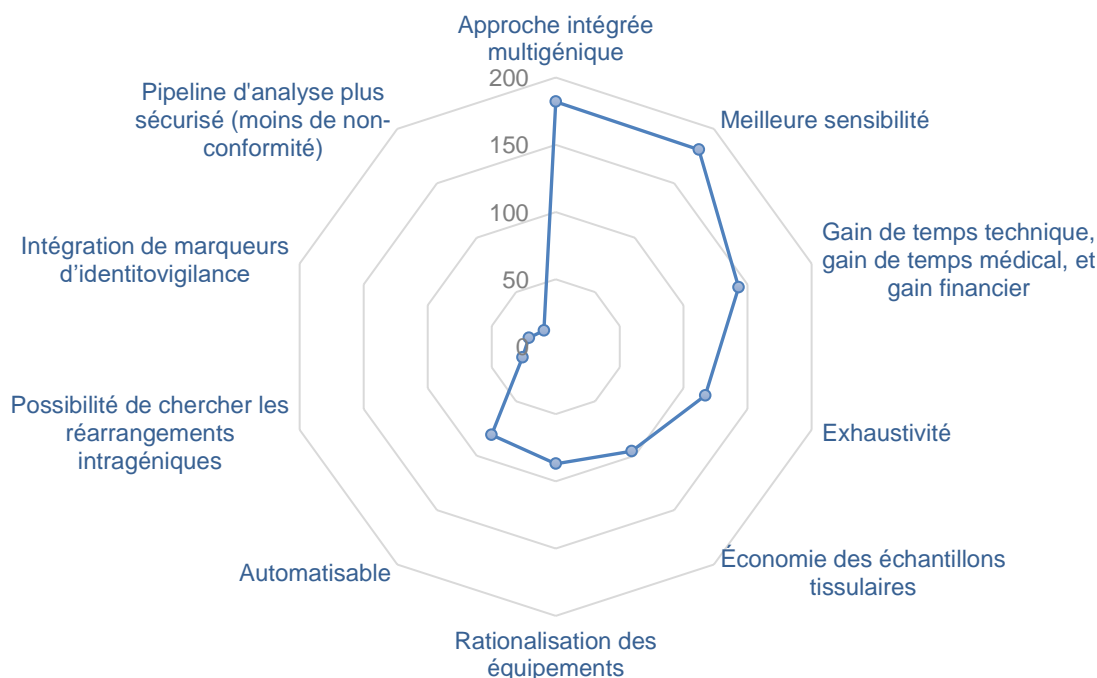


Figure 22 : Les avantages du séquençage haut débit ciblé rapportés par les structures

Les avantages de l'utilisation du séquençage haut débit ciblé les plus fréquemment rapportés sont :

- **l'approche intégrée multigénique** (multiplexage des cibles permettant de rechercher simultanément plusieurs altérations moléculaires à partir d'un seul échantillon prélevé) ;
- **une meilleure sensibilité** (notamment analytique) ;
- **des gains de temps** (technique et médical) et **financier**.

A l'inverse, les limites de l'utilisation du séquençage haut débit ciblé les plus fréquemment rapportées sont :

- les **délais de rendu de résultats** ;
- les **difficultés bio-informatiques** ;
- le **coût des équipements et des réactifs**.

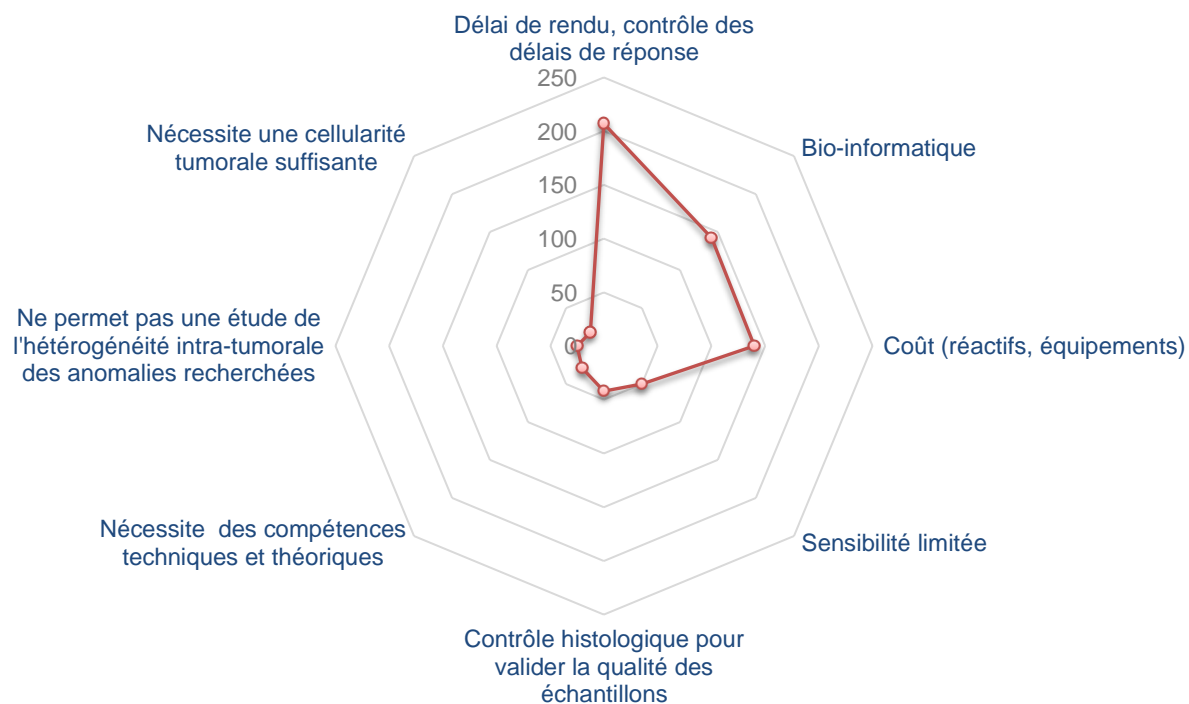


Figure 23 : Les limites du séquençage haut débit ciblé rapportés par les structures

4. Forces et limites de l'enquête

Cette enquête, réalisée en 2022, a permis de mobiliser les différents acteurs « effecteurs » du séquençage haut débit ciblé en génétique somatique des cancers, afin de connaître l'état actuel de la pratique en France.

4.1. Les forces de l'enquête

Cette enquête, **focalisée sur les effecteurs** du séquençage haut débit ciblé, a sollicité la majorité des acteurs impliqués en génétique somatique des cancers : plateformes de génétique moléculaire labellisées par l'INCa, Conseil nationaux professionnels, sociétés savantes, groupes privés d'anatomocytopathologie.

Avec un taux de participation à **79 (34 réponses sur 43 structures sollicitées)**, ces résultats sont **représentatifs de l'utilisation du séquençage haut débit ciblé au niveau national**.

Cette enquête est également représentative par son ampleur : **555 situations cliniques rapportées** par les acteurs ont été recensées et analysées, permettant de dessiner une image précise de l'utilisation du séquençage haut débit ciblé, que ce soit pour les tumeurs solides ou les hémopathies malignes.

De plus, cette enquête a permis de **caractériser finement l'utilisation du séquençage haut débit ciblé**, permettant ainsi **d'objectiver de manière transversales les multiples hétérogénéités d'utilisation du séquençage haut débit ciblé**, que ce soit en matière de finalités, d'indications, de composition des panels, d'avantages ou d'inconvénients.

Grâce à ces éléments, cette enquête de pratique **a permis de fournir à la HAS les éléments préalables indispensables pour pouvoir définir le périmètre des évaluations du séquençage haut débit ciblé à mener par la HAS**, ainsi que la priorisation de ces dernières afin **d'établir un programme pluriannuel d'évaluations**.

4.2. Les limites de l'enquête

Cette enquête présente plusieurs limites, certaines intrinsèques (comme exemple le caractère déclaratif des réponses apportées, ou la phase de test des questionnaires effectuée uniquement par e-mail), d'autres extrinsèques, liées au degré de complétude et de précision des réponses apportées. Par exemple, la distinction entre les gènes séquencés et les gènes analysés n'était pas bien rapportée par les structures. L'étude des panels de gènes séquencés rapportés par les structures a révélé une grande hétérogénéité des pratiques.

La période d'envoi des questionnaires a été concomitante avec celle d'autres enquêtes/rapports à compléter par les acteurs, tels que les rapports d'activités de l'Agence de la biomédecine et les rapports d'activité Piramig pour le ministère chargé de la santé. Les participants à l'enquête étaient mobilisés sur plusieurs rapports, ce qui pourrait expliquer l'absence de participation des 21 % des structures sollicitées.

Enfin, plusieurs établissements de santé ont répondu à titre collectif au questionnaire en apportant une réponse unique, ce qui a pu entraîner une sous-estimation du nombre de réponses pour certaines situations cliniques.

5. Conclusions et perspectives

Cette enquête de pratique, réalisée en 2022, a permis de de **caractériser finement l'utilisation du séquençage haut débit ciblé en génétique somatique des cancers en France.**

Elle a particulièrement permis **d'identifier les indications et les altérations géniques intégrées dans les panels utilisés en 2022 en France.**

Grâce à ces informations, cette enquête a permis à la HAS avec la participation des parties prenantes, **d'établir le cadre global et le programme pluriannuel d'évaluation des actes de séquençage haut débit ciblé en génétique somatique des cancers par la HAS.**

Par ailleurs, selon les résultats de cette enquête, le séquençage haut débit ciblé est **principalement utilisé pour une fonction prédictive** et également pour des **fonctions diagnostiques et pronostiques en fonction des indications considérées.**

L'enquête a également donné lieu à l'identification des matériels utilisés en séquençage haut débit ciblé, des différentes techniques de génétique moléculaire utilisées en génétique somatique des cancers, et ainsi **répertorier les différentes alternatives et comparateurs au séquençage haut débit ciblé par situation clinique.**

L'enquête a également mis en évidence les sources de recommandations sur lesquelles les structures s'appuient pour la réalisation du séquençage haut débit ciblé.

L'enquête a également identifié les avantages du séquençage haut débit ciblé, rapportés par les structures (approche intégrée multigénique, meilleure sensibilité, gains de temps et financiers), ainsi que ses inconvénients (délai des rendus de résultats, problèmes bio-informatiques, coûts des équipements et des réactifs).

Bien que le but l'enquête était de réaliser un état des lieux sur l'utilisation du séquençage haut débit ciblé avec une finalité sanitaire, **il a été mis en évidence une utilisation à des fins de recherche (principalement clinique) d'actes de séquençage haut débit ciblé financés par le RIHN** (donc hors du périmètre du RIHN).

Mais au-delà de ces éléments qui vont permettre à la HAS de mener ses évaluations, **le principal enseignement de cette enquête est la mise en évidence d'une hétérogénéité majeure dans la pratique du séquençage haut débit ciblé en génétique somatique des cancers en France. Cette hétérogénéité porte sur de multiples dimensions : composition des panels de gènes utilisés, indications du séquençage haut débit ciblé, finalités d'utilisation, place dans la stratégie de prise en charge...**

Cette enquête a donc démontré **la nécessité de déterminer et d'harmoniser l'utilisation du séquençage haut débit ciblé au niveau national afin de donner la même chance à tous les patients d'avoir accès à des soins adaptés à leurs profils génétiques.**

Il est nécessaire de déterminer la composition des panels de gènes ciblés remboursables par l'Assurance maladie sur la recherche d'altérations moléculaires dont l'utilité clinique est prouvée dans la prise en charge des patients. **L'harmonisation des pratiques permettra de donner la même chance à tous les patients d'avoir accès aux mêmes tests quelles que soient leurs zones d'habitation.**

Participants

Plateformes hospitalières de génétique moléculaires labélisées par l'INCa

Plateforme de Clermont-Ferrand	Plateforme de l'Institut Gustave Roussy
Plateforme de Grenoble	Plateforme de Caen
Plateforme de Lyon	Plateforme de Rouen
Plateforme de Besançon	Plateforme de Bordeaux - La Réunion
Plateforme de Dijon	Plateforme de Limoges
Plateforme de Brest	Plateforme de Poitiers
Plateforme de Rennes	Plateforme de Montpellier - Nîmes
Plateforme d'Amiens	Plateforme de Toulouse
Plateforme de Lille	Plateforme d'Angers
Plateforme de l'AP-HP	Plateforme de Nantes
Plateforme de l'Institut Curie	Plateforme de Marseille
Plateforme de Tours-Orléans	Plateforme de Nice

Conseils Nationaux Professionnels

- CNP d'hématologie
- CNP des pathologistes

Sociétés savantes

- Groupe francophone de cytogénomique oncologique (GFCO)
- Groupe des biologistes moléculaires des hémopathies malignes (GBMHM)
- Société française de pathologie (SFP)
- Société française de cytologie clinique (SFCC)
- Société française des cancers et leucémies de l'enfant et de l'adolescent (SFCE)

Laboratoires et groupes privés d'anatomocytopathologie

- Cabinet Cypath
- Cabinet Médipath
- Imagenome LABOSUD

Remerciements

La HAS tient à remercier l'ensemble des participants cités ci-dessus.

Abréviations et acronymes

ADN	Acide désoxyribonucléique
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ASCO	<i>American Society for Clinical Oncology</i>
CGH	<i>Comparative Genomic Hybridization</i>
CCAM	Classification commune des actes médicaux
DGOS	Direction générale de l'offre des soins
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
FISH	<i>Fluorescence in situ hybridization</i>
GBMHM	Groupe de biologie moléculaire et des hémopathies malignes
GFCO	Groupe francophone de cytogénomique oncologique
GIST	Tumeurs stromales gastro-intestinales
HAS	Haute Autorité de santé
INCa	Institut national du cancer
MERRI	Mission enseignement recherche référence et innovation
NABM	Nomenclature des actes de biologie médical
NGS	<i>Next Generation Sequencing</i>
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
PFMG	Plan France Médecine Génomique
RIHN	Référentiel des actes innovants hors nomenclature
STHD	Séquençage très haut débit
TAAN	Techniques d'amplification des acides nucléiques
WES	<i>Wide Exome Sequencing</i>
WGS	<i>Wide Genome Sequencing</i>

Retrouvez tous nos travaux sur
www.has-sante.fr

