



L'organisation de l'oncogénétique somatique

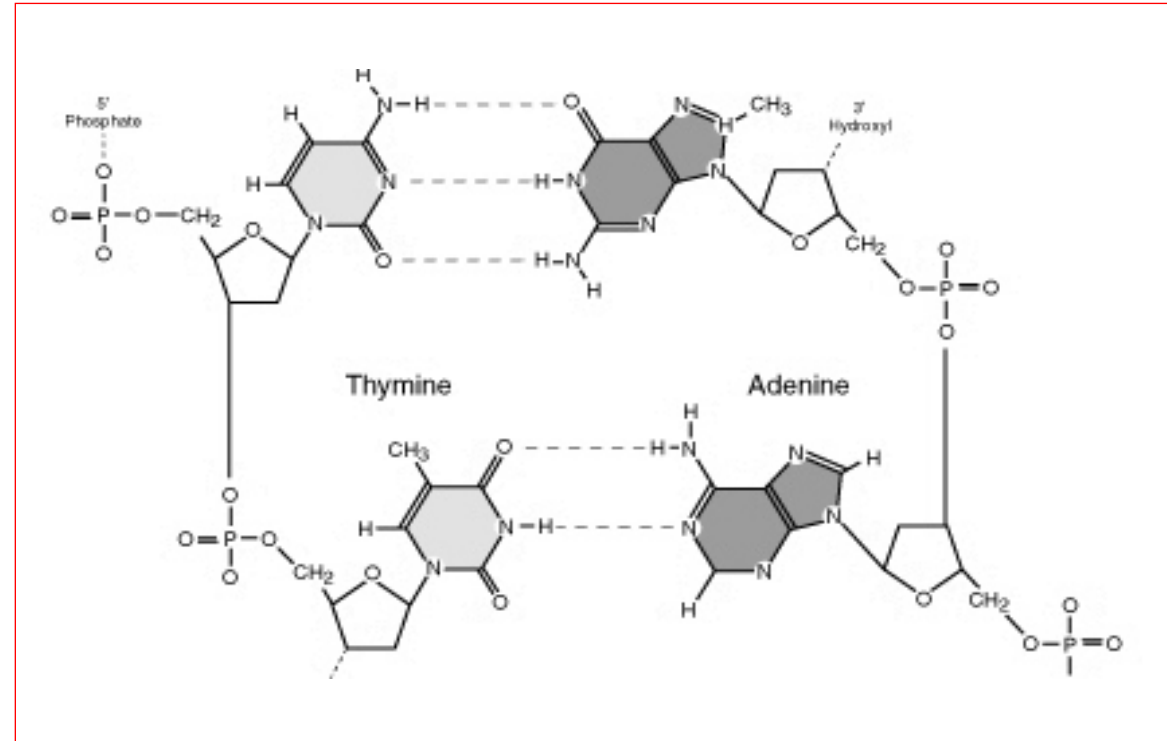
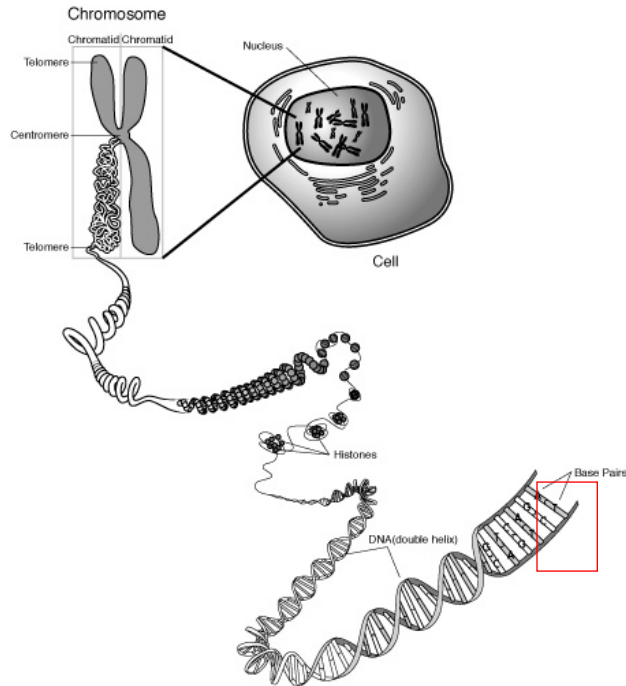
Pierre Laurent-Puig

Département de Médecine Génomique des tumeurs et cancers

Hôpitaux Cochin & Georges Pompidou

Cancer maladie de l'ADN

Processus génétique pathologique multi-étapes, où des altérations génétiques successives s'accumulent dans les cellules



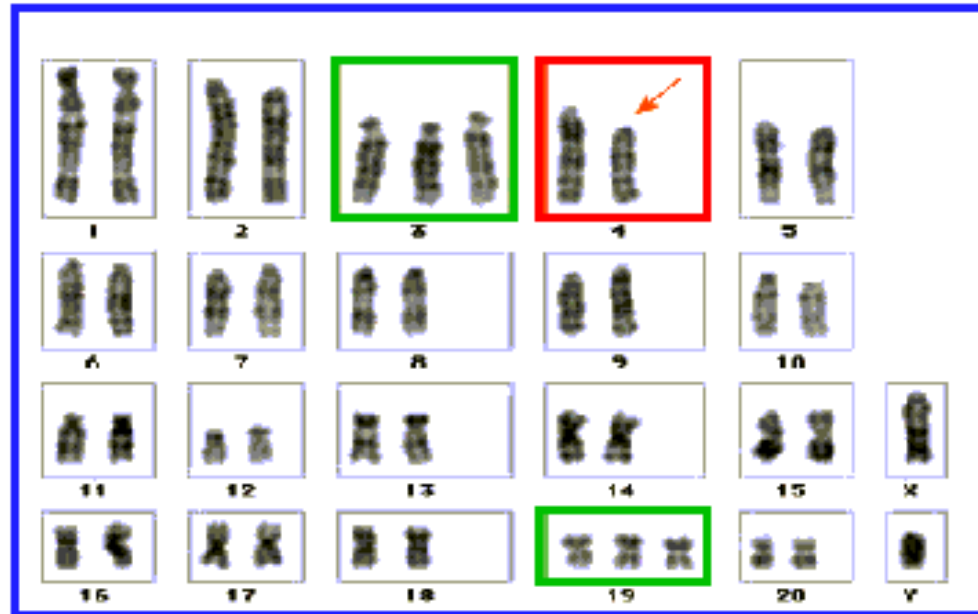
- Mutations ponctuelles
- Insertions délétions

Cancer maladie de l'ADN

Processus génétique pathologique multi-étapes, où des altérations génétiques successives s'accumulent dans les cellules

Anomalies de structure

- Amplifications
- Délétions
- Translocations

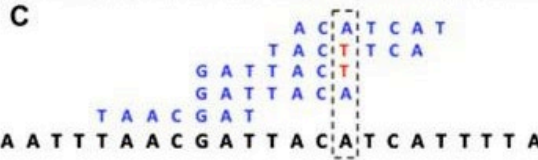
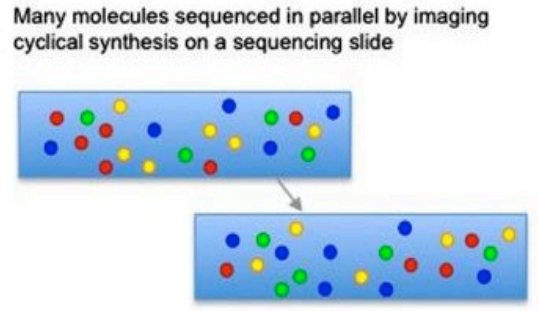
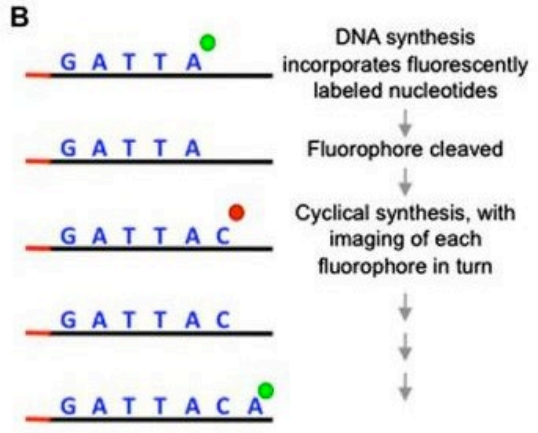
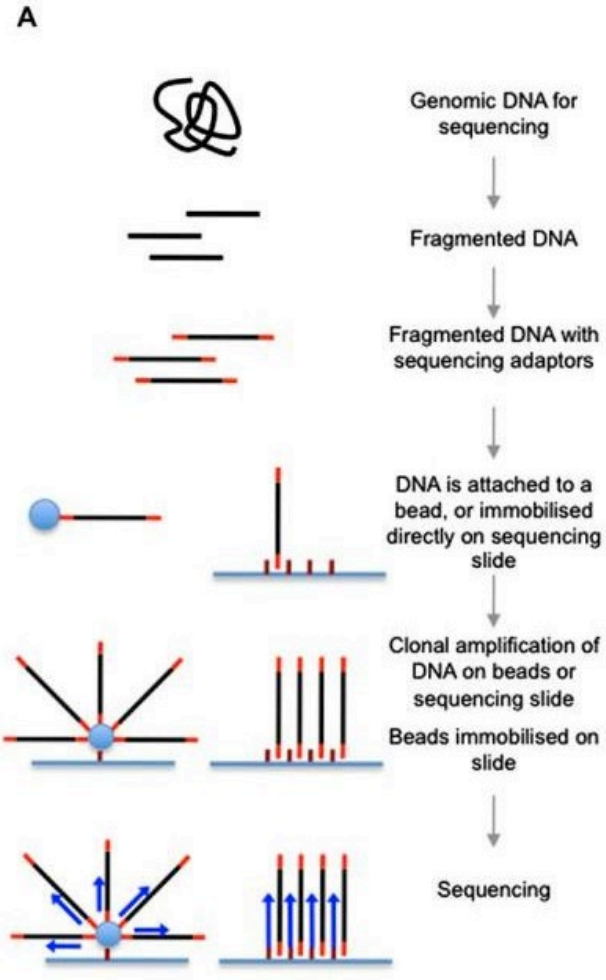


Pourquoi doit-on caractériser les tumeurs ?

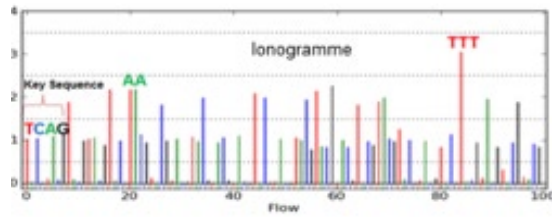
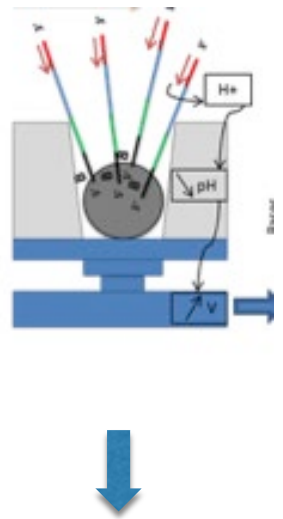
- Pour identifier les cibles thérapeutiques
 - Mutations EGFR, BRAF, KIT, PDGFRA, BRCA1, BRCA2 mutations;
 - Amplification HER2, MET...amplification
 - Translocation BCR-ABL, ALK, ROS1, RET, FGFR2, NTRK, NRG1
- Pour identifier les mutations ou mécanisme de résistance
 - EGFR, ALK, KRAS mutation
- Pour reconnaître un mécanisme de carcinogénèse
 - Statut MSI afin de reconnaître un déficit du système de réparation des mésappariements de l'ADN (Syndrome de Lynch)
 - Signature BRCAness
- Pour définir le pronostic des cancers
 - Cancer du côlon BRAF
- Pour détecter la maladie résiduelle et suivre l'évolution de la maladie
 - ADN tumoral circulant

Développer la médecine de précision

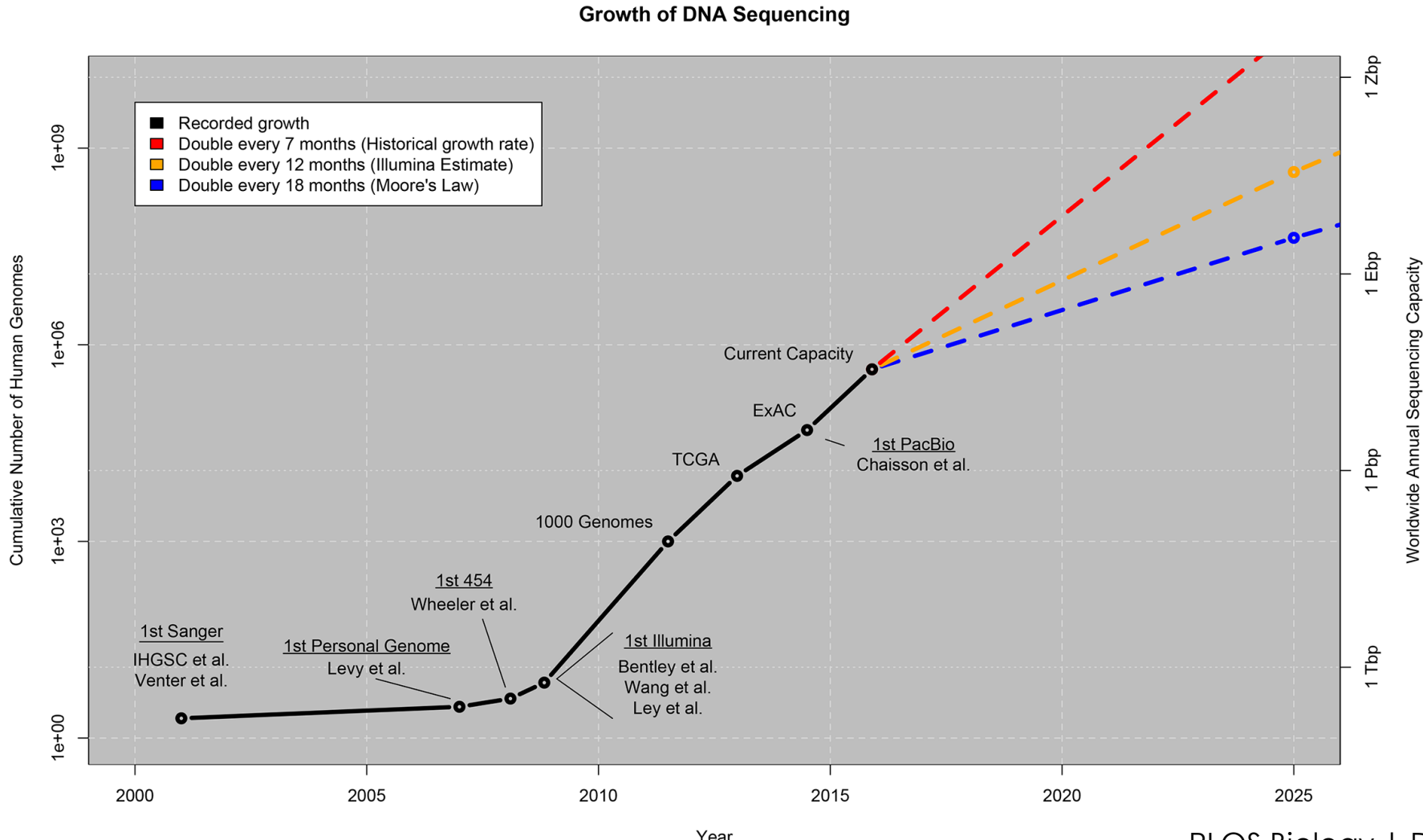
Next generation sequencing



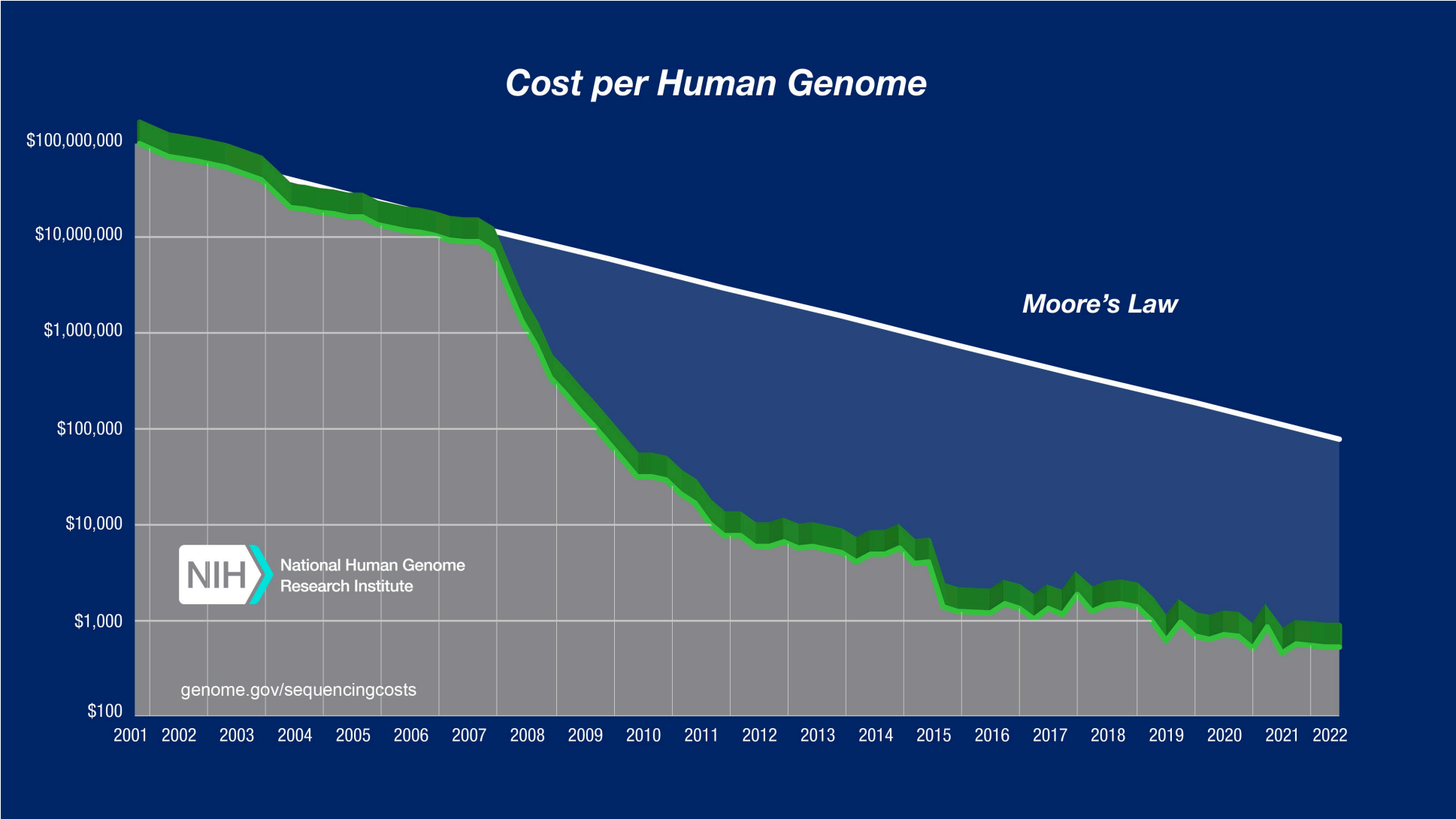
Each sequence fragment is bioinformatically aligned to the genome, and potential sequence variants identified. Here we see a possible heterozygous A>T single nucleotide polymorphism



Changement dans la capacité des appareils de séquençage - Séquençage massivement parallèle



Changement dans le cout de séquençage - Séquençage massivement parallèle



Définition du Next Generation Sequencing

Séquençage massivement parallèle

- Le terme NGS s'adresse à la fois à l'ADN et à l'ARN
 - On séquence de l'ADN aussi bien que l'ARN.
 - Les informations tirées de ces deux types de séquençages sont partiellement redondantes
 - Le séquençage ADN apporte des informations sur la présence de mutations, sur les anomalies du nombre de copies de gènes : amplifications délétions et des anomalies structurales (translocations)
 - Le séquençage de l'ARN apporte des informations sur les mutations, sur les anomalies structurales, sur l'expression des gènes (transcriptomes)
 - Ces informations ne sont que partiellement redondantes
 - Certaines mutations non sens peuvent entraîner une dégradation de l'ARN et donc être non retrouvées au niveau de l'ARN.
 - Des anomalies du nombre de copies se sont pas synonymes de surexpression des ARNs

❖ NGS permet de réaliser différentes caractérisations tumorales

- ❖ Séquençage de l'ADN ou de l'ARN

- ❖ Panels de genes

 - ❖ Panels "hot spot" (20 - 50 genes) de 20 à 100 Kb

 - ❖ Cancer genes panel (~400 genes) de 1 Mb à 2 Mb

 - ❖ Fusions genes from 0.5 M reads to 3 M reads

- ❖ Séquençage large

 - ❖ WES whole exome sequencing 60Mb

 - ❖ RNA sequencing (all known genes) 64 M reads

 - ❖ Genome sequencing 3300 Mb

 - Mutation, Fusion, Charge mutationnelle, MSI, Signature, mutationnelle, Insertion virale

Les plateformes

Objectifs

- ▶ Réaliser les tests de diagnostic / théranostic / pronostic moléculaire pour tous les patients en France
- ▶ Quel que soit l'établissement de prise en charge (équité d'accès aux tests)
- ▶ Réaliser des tests de bonne qualité;
- ▶ Tumeurs solides, hématologie

28 plateformes en région

- ▶ Partenariats entre différents laboratoires des CHU et CLCC (117 laboratoires)
- ▶ Organisation régionale
- ▶ Coopération entre anatomopathologistes et biologistes



Dispositif soutenu par l'INCa et le ministère de la santé depuis 2006

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

	2018	2019	2020
Tumeurs solides	43 969 (80%)	48 352 (74 %)	44 799 (71 %)
Hémopathies malignes	10 797 (20%)	17 368 (26 %)	18 582 (29 %)
Total	54 766	65720	63 381

Nombre de patients (%) par rapport au nombre total de NGS réalisé

Localisation	2018	2019	2020
Poumon	23 634 (42,8 %)	26 313 (40 %)	23 080 (36,4 %)
Côlon-rectum (hors syndrome de Lynch sauf en 2018)	13105 (23,7 %)	11 070 (16,8 %)	8 772 (13,8 %)
Mélanome de la peau	3 623 (6,6 %)	3 972 (6 %)	3 521 (5,6 %)
Ovaire	1 552 (2,8 %)	3128 (4,8 %)	2 025 (3,2 %)
Sein	698 (7,3 %)	Non demandé	2 206 (3,5 %)
Tumeurs gliales	557 (1%)	2 359 (3,6 %)	2 325 (3,7 %)

Couverture NGS – Autosatisfait ou déconvenue

Localisation	2018	2019	2020	Incidence (2020)
Poumon	23 634 (42,8 %)	26 313 (40 %)	23 080 (36,4 %)	48229 (47.8%)
Côlon-rectum (hors syndrome de Lynch sauf en 2018)	13105 (23,7 %)	11 070 (16,8 %)	8 772 (13,8 %)	48061 (18%)
Mélanome de la peau	3 623 (6,6 %)	3 972 (6 %)	3 521 (5,6 %)	16449 (21%)
Ovaire	1 552 (2,8 %)	3128 (4,8 %)	2 025 (3,2 %)	5320 (38%)
Sein	698 (7,3 %)	Non demandé	2 206 (3,5 %)	58043 (3.5%)
Tumeurs gliales	557 (1%)	2 359 (3,6 %)	2 325 (3,7 %)	7122 (32%)

Tableau 11. Biomarqueurs et patients testés dans les cancers colorectaux

Marqueurs*	Nombre de patients		Pourcentage de patients avec une altération moléculaire identifiée		Pourcentage de tests non interprétables	
	2019	2020	2019	2020	2019	2020
Mutations <i>KRAS</i>	13 996	9 854	43,4	45,6	2,1	3,0
Mutations <i>NRAS</i>	12 022	8 935	5,2	9,1	4,0	3,2
Mutations <i>BRAF</i>	12 396	9 422	12,3	13,6	3,5	3,3
Panel de mutations par NGS	11 010	8 536				

* Les nombres de patients pour lesquels des mutations sont recherchées correspondent aux nombres de patients testés, quelle que soit la technique utilisée (y compris par NGS).

Figure 21. Évolution du nombre de patients testés depuis 2007 pour un cancer colorectal

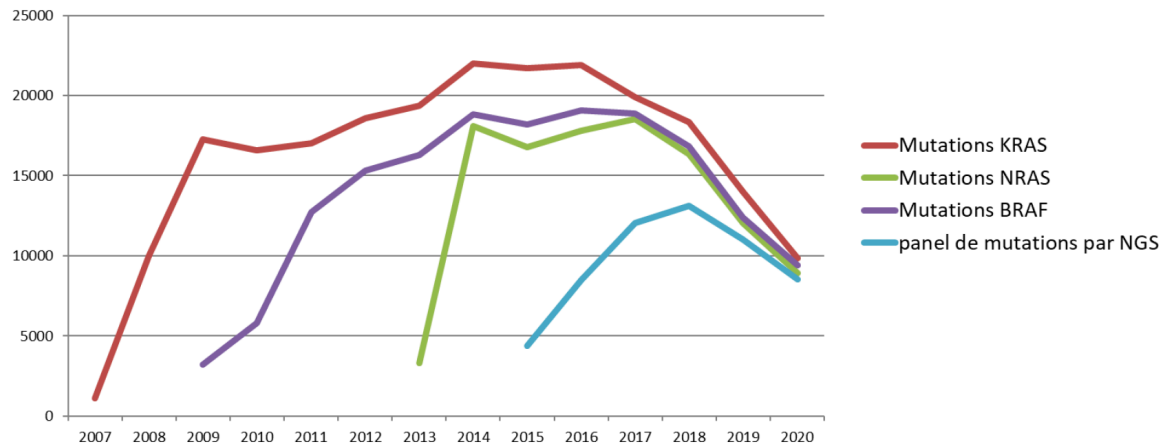
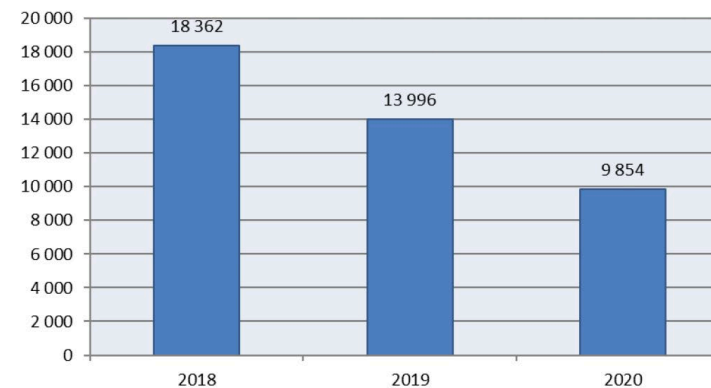
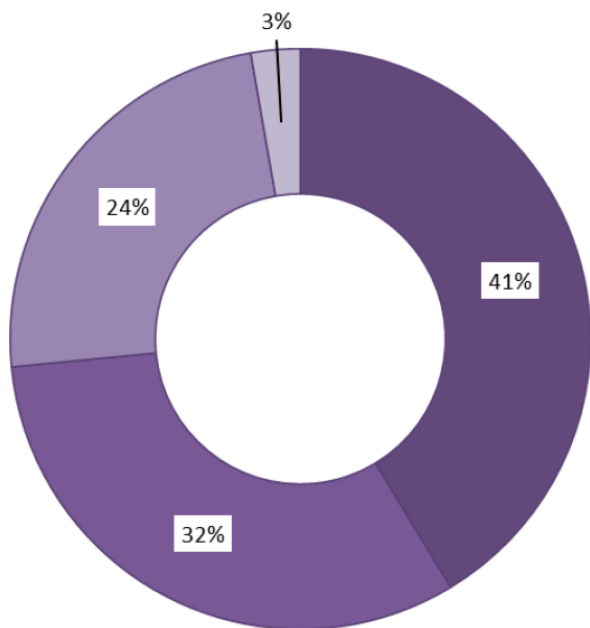


Figure 22. Accès aux thérapies ciblées dans les cancers colorectaux

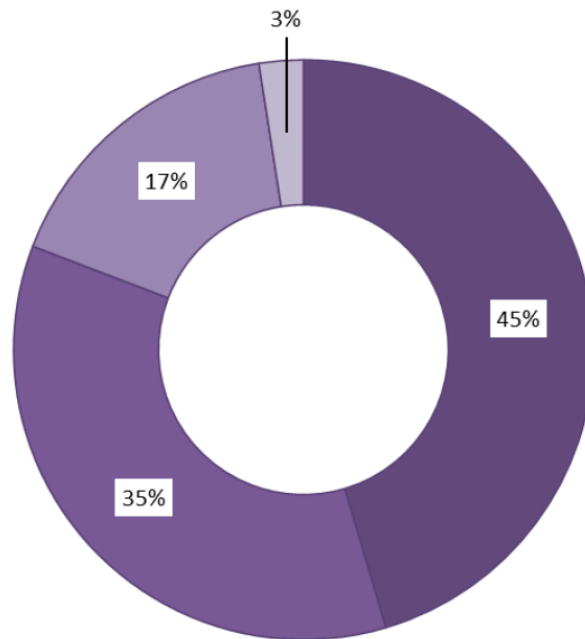
Nombre de patients testés pour accès à une thérapie ciblée



2019



2020



2019 - 24% privé = 3359 malades

2020 - 17% privé = 1675 maladies

Δ 2020 - 2019 13996 - 9854 = 4142

Δ plateformes privés 3359 - 1675 = 1684

Deficit 4142 - 1684 = 2458

Tableau 8. Biomarqueurs et patients testés dans les cancers de l’ovaire

Marqueurs	Nombre de patients		Pourcentage de patientes avec une altération moléculaire identifiée		Pourcentage de tests non interprétables	
	2019	2020	2019	2020	2019	2020
Mutations somatiques de <i>BRCA</i> (NGS)	5 438	3 687	14,2	14,3	7,2	5,7

Tableau 8. Biomarqueurs et patients testés dans les cancers de l'ovaire

Marqueurs	Nombre de patients		Pourcentage de patientes avec une altération moléculaire identifiée		Pourcentage de tests non interprétables	
	2019	2020	2019	2020	2019	2020
Mutations somatiques de <i>BRCA</i> (NGS)	5 438	3 687	14,2	14,3	7,2	5,7

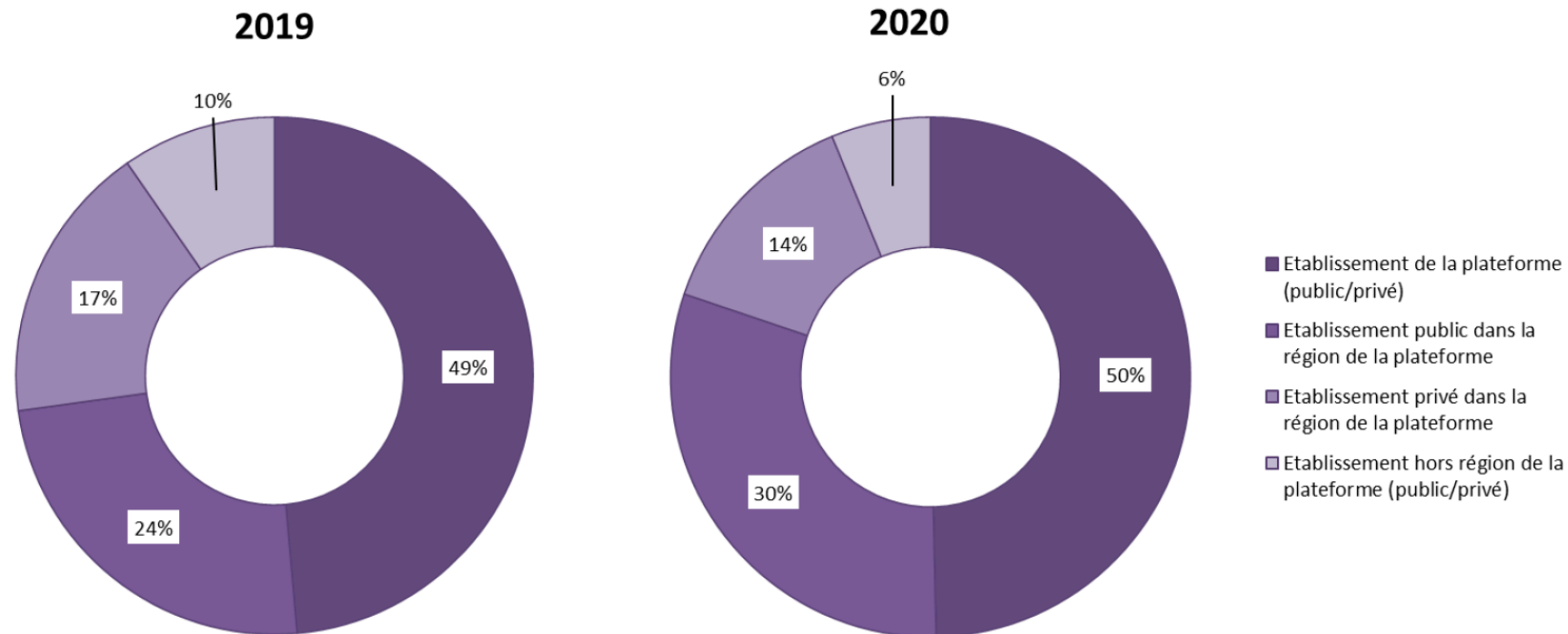


Tableau 14. Biomarqueurs et patients testés dans les cancers du poumon

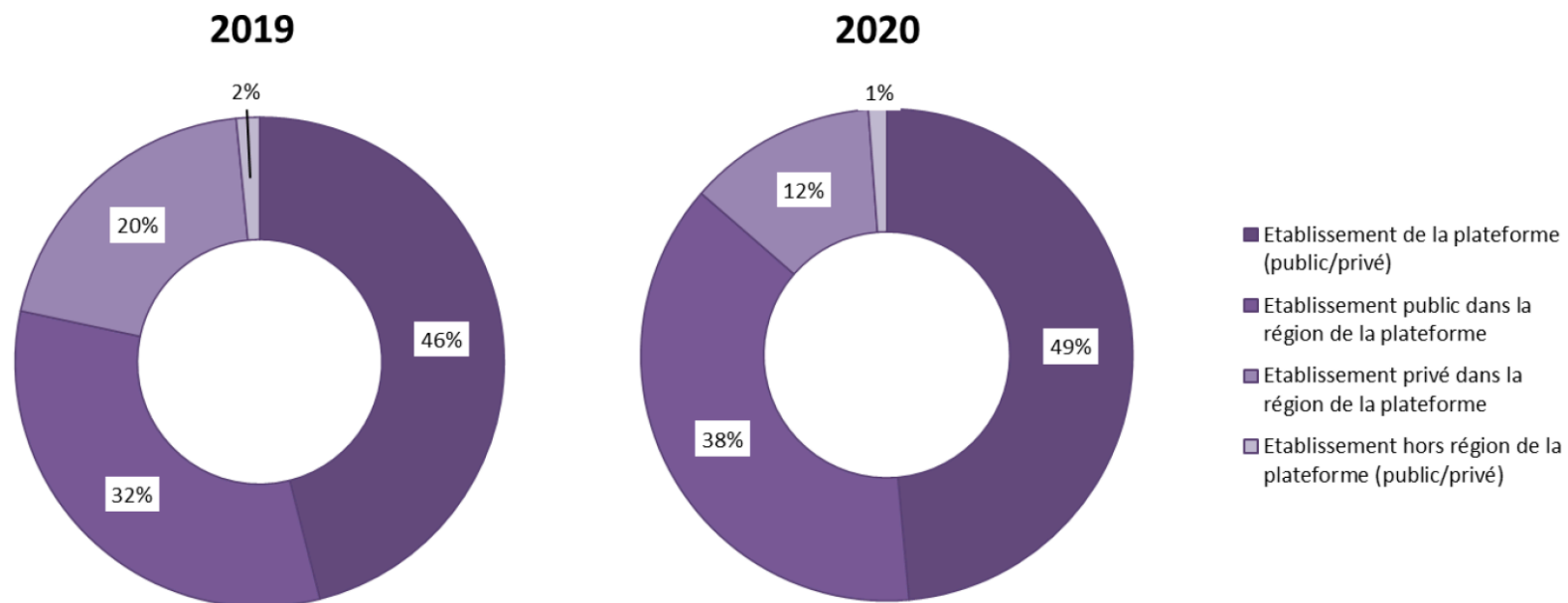
	Marqueurs*	Nombre de patients		Pourcentage de patients avec une altération moléculaire identifiée		Pourcentage de tests non interprétables	
		2019	2020	2019	2020	2019	2020
Sur tumeur	Mutations <i>EGFR</i>	23 045	18 590	15,2	14,6	4,5	4,4
	Mutations <i>KRAS</i>	19 976	16 956	36,0	36,2	4,1	3,9
	Mutations <i>BRAF</i>	19 157	16 275	9,2	5,9	4,7	4,6
	Mutations <i>HER2</i>	18 411	15 559	5,7	1,6	5,2	4,7
	Réarrangements <i>ALK</i>	15 898	13 246				
	Réarrangements <i>ROS1</i>	16 451	12 694				
	Réarrangements <i>RET</i>	ND	1 829				
	Expression de PD-L1	14 986	14 827	56,0	53,0	1,0	0,7
	Panel de mutations par NGS	20 780	17 011	0,0	0,0		
	Panel de réarrangements par RNAseq	2 297	3 270	0,0	0,0		

Tableau 14. Biomarqueurs et patients testés dans les cancers du poumon

	Marqueurs*	Nombre de patients		Pourcentage de patients avec une altération moléculaire identifiée		Pourcentage de tests non interprétables	
		2019	2020	2019	2020	2019	2020
Sur ADNtc	Mutations <i>EGFR</i>	6 028	5 340	26,1	22,1	4,9	8,3
	Mutations <i>KRAS</i>	3 139	2 789	10,4	8,8	3,6	7,2
	Mutations <i>BRAF</i>	3 095	2 731	2,5	2,2	3,4	7,2
	Mutations <i>HER2</i>	2 890	2 271	1,0	0,8	3,3	7,9
	Réarrangements <i>ALK</i>	315	408				
	Réarrangements <i>ROS1</i>	280	372				
	Réarrangements <i>RET</i>	ND	7				
	Panel de mutations par NGS	3 236	2 564	0,0	0,0		
	Panel de réarrangements par RNAseq	ND	235	0,0	1,3		

Evolution vers l'ADNtc

Figure 36. Répartition des lieux de prises en charge des patients atteints d'un cancer du poumon (pour lesquels la recherche de mutations d'EGFR a été réalisée) et donc de l'origine des prescriptions



2019 - 20% privé = 4609 malades

2020 - 12% privé = 2230 malades

Δ plateformes privés 4609-2231=2378

Δ 2020 -2019 23045-18590 =4455

Déficit 4455-2378=2076

Conclusion

- Une organisation des plateformes menacées
- Vision politique initiale
- Une absence de passage à la nomenclature délétaire
 - KRAS 2006 → 2023 toujours pas remboursé
- Suppression du RIHN
- Suppression de la facturation au prescripteur
- Une transition vers le très haut débit en court