

État des lieux de l'usage en soins courants du séquençage à haut débit (NGS) d'un panel de gènes en génétique somatique des cancers

Afin de répondre au mieux à ce questionnaire, nous vous prions d'abord de lire la lettre d'accompagnement.

Ce document concerne les actes du RIHN cités dans la lettre d'accompagnement (annexe I) et rappelés dans le tableau 1 (ci-dessous) et est organisé en deux chapitres :

- **le premier chapitre** est consacré à identifier les situations cliniques faisant actuellement l'objet d'un séquençage à haut débit d'un panel de gènes dans le cadre des soins courants. Chaque situation clinique est définie par trois composantes : **(1)** le cancer concerné, **(2)** le(s) gène(s) séquencé(s) pour ce cancer, et **(3)** la longueur totale séquencée en kilobase (kb).
- **le deuxième chapitre** est dédié à caractériser chaque situation clinique déclarée dans le premier chapitre (cancer concerné/gène(s) séquencé(s)/longueur totale séquencée). Nous vous remercions de dupliquer la totalité du deuxième chapitre en fonction du nombre de situation renseigné.

Comme indiqué dans la lettre d'accompagnement :

- merci d'argumenter et référencer au mieux vos réponses ;
- ces réponses seront incluses dans le rapport de la HAS et donc rendues publiques ;
- la date limite de réponse est le **jeudi 8 septembre 2022** à l'adresse suivante : has.seap.secretariat@has-sante.fr

Tableau 1. Volumes d'activité et nombre d'établissements prescripteurs des actes évalués.

Code acte hors nomenclatures	Liste	Libellé de l'acte	Nombre d'actes prescrits en 2019	Nombre d'établissements en 2019
N452	RIHN	Forfait séquençage haut débit (NGS) < 20 kb	184 848	504
N453	RIHN	Forfait séquençage haut débit (NGS) > 20 kb et < 100 kb	19 911	261
N454	RIHN	Forfait séquençage haut débit (NGS) > 100 kb et < 500 kb	12 570	112

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

Source : ministère de la santé.

Compte tenu de l'imprécision des libellés des actes ci-dessus (le cancer concerné et le(s) gène(s) séquencé(s)), ce questionnaire vise à connaître la pratique actuelle en France du NGS d'un panel de gènes en génétique somatique des cancers, réalisé à travers ces libellés, dans le cadre des soins courants.

La HAS remercie par avance votre structure pour le temps consacré à répondre à ce questionnaire.

Nom de la structure

Service expert sollicité par le GBMHM

Service d'hématologie biologique, Hôpital Saint-Antoine, APHP-SUN, APHP, Paris

Nom de la personne répondant au nom de la structure

Pr François Delhommeau

Position dans la structure

Chef de service

Nom et coordonnées de la personne pouvant être contactée par la HAS (possiblement plusieurs, dans ce cas, préciser leurs champs d'expertise)

Pr François Delhommeau (francois.delhommeau@aphp.fr),

Dr Pierre Hirsch (pierre.hirsch@aphp.fr)

Pour le GBMHM, les contacts sont les membres du CA

Pr Olivier Kosmider (olivier.kosmider@aphp.fr)

Pr Pierre Sujobert (pierre.sujobert@chu-lyon.fr)

Pr Fanny Baran Marszak (fanny.baran-marszak@aphp.fr)

Dr Jean Michel Cayuela (jean-michel.cayuela@aphp.fr)

Dr Pascale Flandrin-Gresta (pascale.flandin-gresta@chu-st-etienne.fr)

Dr Damien Luque Paz (damien.LuquePaz@chu-angers.fr)

Dr Anne Sophie Alary (ALARYA@ipc.unicancer.fr)

Chapitre 1 : Identification des situations cliniques

Dans le domaine d'activité de votre structure, quelle est la pratique actuelle de séquençage à haut débit (NGS) d'un panel de gènes en oncogénétique, dans le cadre du soin courant¹ en France ? En d'autres termes :

- Quels sont les cancers concernés ?
- Quels sont, pour chacun de ces cancers, les gènes (les séquences) ciblés ?
- Quelle longueur totale est ciblée/séquencée (en kilobase ; kb) ?

Merci de remplir le tableau ci-dessous pour répondre à ces questions².

Réponse :

Q1

	Cancer concerné	Gène(s) ou partie(s) de gène(s) séquencé(s)	Longueur totale séquencée (kb)
Situation n°1	Hématopoïèse clonale	69 (liste des genes en annexe)	<input type="checkbox"/> < 20 kb <input type="checkbox"/> > 20 kb et < 100 kb <input checked="" type="checkbox"/> > 100 kb et < 500 kb <input type="checkbox"/> > 500 kb ; précisez :

¹ C'est-à-dire pour la prise en charge d'un patient, avec transmission du résultat au clinicien ; donc hors activité de recherche clinique et fondamentale.

² Ce tableau est une matrice ; vous pouvez augmenter le nombre de lignes afin d'être en mesure de pouvoir renseigner l'ensemble des situations cliniques.

Pour chaque situation clinique déclarée dans ce premier chapitre, merci de dupliquer la totalité du deuxième chapitre et de remplir intégralement le chapitre 2 pour chaque situation clinique.

Chapitre 2 : Caractérisation des situations cliniques

Situation clinique n° : 1

Quelle est l'indication clinique pour laquelle ce séquençage³ est effectué ?

Réponse :

Recherche d'hématopoïèse clonale (Clonal Hematopoiesis of Indeterminate Potential –CHIP) dans différentes indications :

- 1- Cytopénie inexpliquée
- 2- Suivi somatique des neutropénies congénitales et d'autres syndromes prédisposant aux hémopathies myéloïdes
- 3- Recherche d'hématopoïèse clonale dans le cadre d'une pathologie potentiellement associée à la CHIP ou à des hémopathies myéloïdes (certaines pathologies cardio-vasculaires, histiocytoses, certaines pathologies inflammatoires/auto-immunes)

Rappel de définitions :

Hématopoïèse clonale (CH): présence d'un clone de cellules hématopoïétiques attesté par la détection d'une ou plusieurs lésion(s) génomique(s) somatique(s)

Q1

Hématopoïèse clonale liée à l'âge (ARCH) : toute hématopoïèse clonale associée au vieillissement

Hématopoïèse clonale de potentiel indéterminé (CHIP) :

- présence de mutation(s) somatique(s) dans des gènes associés à des hémopathies malignes
- Hémogramme normal
- Absence d'argument clinique, biologique, anatomo-pathologique pour une hémopathie maligne
- Seuil établi à une VAF de 2%

Cytopénie clonale de signification indéterminée (CCUS):

- présence de mutation(s) somatique(s) dans des gènes associés à des hémopathies malignes
- présence d'une ou plusieurs cytopénie(s) persistante(s)
- critères diagnostiques d'une hémopathie myéloïde non remplis
- pas d'autre cause de cytopénie et d'anomalie moléculaire

Cytopénie idiopathique de signification indéterminée (ICUS):

- présence d'une ou plusieurs cytopénie(s) persistante(s)
- expliquée par aucune autre pathologie

³ A partir de cette question, l'expression « ce séquençage » définit la combinaison : cancer concerné, gènes/parties de gènes ciblés et la longueur séquencée.

- critères diagnostiques d'une hémopathie myéloïde non remplis
- Pas de clone

Dans le cadre des soins courants, combien de patients sont concernés par cette indication par an en France ?

Q2

Réponse :

- 1- Entre 1000 et 5000 patients
- 2- 150 à 300 patients
- 3- Entre 1000 et 5000 patients

Quel est la finalité clinique de ce séquençage ?

Réponse :

Cochez-la ou les cases correspondantes

- Diagnostique
- Pronostique
- Théranostique⁴

Commentaire : La recherche d'hématopoïèse clonale par NGS ne répond pas aujourd'hui à des recommandations spécifiques ou des indications entrant directement dans le cadre des cancers.

Q3

- 1- Dans le cadre d'une cytopénie inexplicable (sans dysplasie observée), le diagnostic différentiel oppose principalement cytopénie clonale de signification indéterminée (CCUS) et cytopénie idiopathique de signification indéterminée (ICUS).
- 2- Dans le cadre du suivi somatique des neutropénies congénitales et d'autres syndromes prédisposant aux hémopathies myéloïdes, il n'y a pas de recommandations générales mais le suivi par NGS à la recherche de mutations somatiques apporte des éléments sur la dynamique potentielle d'évolution clonale.
- 3- Dans le cadre des pathologies acquises associées à la CHIP, il n'y a pas de recommandations. Une association avec les pathologies cardiovasculaires (athérosclérose) a été démontrée dans certaines études. La détection de CHIP au cours de plusieurs pathologies inflammatoires est également connue, certaines de ces pathologies étant également associées à la survenue d'hémopathies myéloïdes, alors diagnostiquées et explorées dans leur propre cadre.

Q4

Quel est l'impact du résultat de ce séquençage sur la prise en charge médicale du patient ?
Précisez en fonction des différents types de résultats.

Réponse :

⁴ Théranostic : néologisme qui dérive de la contraction des termes « thérapeutique » et « diagnostic » ; c'est l'utilisation d'un test diagnostique, identifiant un marqueur, pour orienter la thérapeutique du patient en fonction de son statut pour le marqueur (statut positif ou négatif pour un marqueur binaire).

Il n'existe pas de consensus sur la prise en charge des patients suite à la détection d'une hématopoïèse clonale compte-tenu de la diversité des situations.

- 1- Dans le cadre d'une cytopénie inexplicable (sans dysplasie observée), la détection d'un clone fera porter le diagnostic de CCUS (cf définition ci-dessus), sa non-détection d'ICUS. Les conséquences en termes de prise en charge seront éventuellement une modification de la fréquence de suivi du patient.
- 2- Dans le cadre du suivi somatique des neutropénies congénitales et d'autres syndromes prédisposant aux hémopathies myéloïdes, un exemple est celui de la détection de mutation de *TP53* clonale dans le suivi des patients atteints de Syndrome de Shwachman Diamond, où la prise en charge comprendra la surveillance de la cinétique du clone en même temps que la surveillance des paramètres de l'hémogramme et du myélogramme/cytogénétique.
- 3- Dans le cadre des pathologies acquises associées à la CHIP, il n'y a pas de recommandations. La détection d'une hématopoïèse clonale pourra être prise en compte comme un facteur de risque cardio-vasculaire supplémentaire ou pour un facteur de risque supplémentaire de survenue d'une hémopathie maligne dans certaines maladies inflammatoires.

Quelles sont les références bibliographiques sur lesquelles se fonde la réalisation de ce séquençage ? Merci de citer en priorité les recommandations de bonne pratique, les préconisations des sociétés savantes, les consensus d'experts, etc. Merci également de transmettre les publications correspondantes *in extenso* ou un lien Internet si la publication est en libre accès.

Réponse :

- 1-Clonal hematopoiesis and blood-cancer risk inferred from blood DNA sequence. Genovese et al, NEJM 2014
- 2-Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes. Jaiswal et al, NEJM 2014
- 3-Clonal Hematopoiesis associated with TET2 deficiency accelerates atherosclerosis in mice. Fuster et al, Science 2017
- 4-Distinction of lymphoid and myeloid clonal hematopoiesis. Niroula et al, Nature Medicine 2021
- 5-Somatic genetic rescue of a germline ribosome assembly defect. Tan et al, Nature Communications 2021
- 6- Clonal haematopoiesis of indeterminate potential: intersections between inflammation, vascular disease and heart failure. Clin Sci (Lond) 2021
- 7-High-sensitivity C-reactive protein is associated with clonal hematopoiesis of indeterminate potential. Busque et al. Blood Adv . 2020
- 8-Clonal Hematopoiesis Analyses in Clinical, Epidemiologic, and Genetic Aging Studies to Unravel Underlying Mechanisms of Age-Related Dysfunction in Humans. Walsh et al, Front Aging 2022
- 9- Clonal Hematopoiesis, Somatic Mosaicism, and Age-Associated Disease. Evans and Walsh, Physiological Reviews, 2022

Q5

Depuis quelle année approximativement, la réalisation de ce séquençage fait-elle partie de la pratique courante en France ?

Q6

Réponse :

2020

Actuellement, à combien estimez-vous le volume annuel de réalisation de ce séquençage en France ?

Q7

Réponse :

2000

À combien estimez-vous le nombre actuel de laboratoires réalisant ce séquençage en France ? *Précisez le type de laboratoires.*

Q8

Réponse :

20

Existe-t-il un ou des matériels commercialisés (automates et consommables) et dotés d'un marquage CE pour réaliser ce séquençage ?

Si oui, veuillez préciser pour chaque dispositif son nom commercial, son fabricant, son marquage CE (date, indication).

Q9

Réponse : Oui mais parfois incomplet (comme pour les panels utilisés pour les SMD/SMP/LAM) avec nécessité de faire appel à des panels « maison » pour la détection de variants spécifiques à certaines pathologies (par exemple dans les Shwachman)

Selon vous, ces matériels commercialisés sont-ils utilisés en France pour le séquençage d'un panel de gènes en génétique somatique des cancers ?

Q10

Réponse :

- Oui, exclusivement
- Non, pas du tout
- Mixte, avec parallèlement un recours à des séquençage « maison »

Avant l'utilisation du séquençage par panel de gènes, quelle était la pratique antérieure (technique(s) utilisée(s) antérieurement) pour la même finalité clinique ?

Réponse :

Q11 Pratique rare, suivis cytogénétiques occasionnels.

Cas particulier de recherche des mutations de *JAK2* dans certaines situations de pathologies cardio-vasculaires.

Ce séquençage de panel de gènes se substitue-t-il entièrement à la ou aux techniques antérieures pratiquées ? (Cf. question 11).

Réponse :

- Oui
 Non
- Q12**

Justification :

Absence de réelle technique antérieure

Quels sont les avantages et les limites de ce séquençage par rapport à la ou aux techniques antérieures pratiquées ? (Cf. question 11).

Réponse :

Q13

	Avantages	Limites
	NA	NA

Avez-vous une ou des précision(s), information(s), remarque(s) qui n'aurai(en)t pas été traitée(s) par ces questions sur l'utilisation actuelle de ce séquençage dans le cadre des soins courants ?

Q14

Réponse :

L'interférence potentielle d'hématopoïèse clonale et l'utilité de sa détection dans la mise en œuvre de biopsies liquides pour des tumeurs solides et lymphomes n'a pas été abordée dans le cadre de ce questionnaire.