

2025-2026

Thèse

pour le

**Diplôme d'État de Docteur en
Pharmacie/Médecine**

**APPORT DU SÉQUENÇAGE HAUT DÉBIT
DANS LA PRISE EN CHARGE DES
CANCERS BRONCHIQUES NON À PETITES
CELLULES**

--

**CONTRIBUTION OF NEXT-GENERATION
SEQUENCING FOR THE MANAGEMENT OF
NON-SMALL CELL LUNG CANCER**

Finger Eliott

Né le 10 avril 98 à Angers (49)

Sous la direction de Mme Bris Céline

Sous la co-direction de Mme Chevalier Marie-louise

Membres du jury

M. Papon Nicolas | Président

Mme Bris Céline | Directeur

Mme Chevalier Louise-Marie | Co-Directeur

M. Justeau Grégoire | Membre

Soutenue publiquement le :
07 avril 2026



**FACULTÉ
DE SANTÉ**

UNIVERSITÉ D'ANGERS

ENGAGEMENT DE NON-PLAGIAT ET DE RESPECT DE LA CHARTE INTELLIGENCE ARTIFICIELLE

Je, soussigné(e) Finger Eliott
déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une
partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris
l'internet,
constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.
En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées
pour écrire ce rapport ou mémoire.

Je déclare également respecter la charte de la Faculté de Santé de l'Université
d'Angers sur l'intelligence artificielle générative dans le cadre de la thèse
d'exercice.

signé par l'étudiant(e) le **18 / 03 / 2026**

REMERCIEMENTS

Plan

PLAN	4
LISTE DES ABREVIATIONS	6
INTRODUCTION	8
1. Vue d'ensemble et épidémiologie du CBNPC	8
1.1 Taux d'incidence et mortalité	8
1.2 Classification	9
1.3 Diagnostic	11
1.4 La genèse et l'avènement des thérapies ciblées	14
1.5 Prise en charge des stades précoces	16
1.6 Prise en charge des stades localisés résécables	17
1.7 Prise en charge des stades avancées	19
1.8 Evolution technologique du séquençage haut débit	23
1.9 Objectif et méthode	34
METHODES	35
2. Bases de données	35
2.1 Sources institutionnelles et réglementaires françaises	35
2.2 Sociétés savantes et groupes coopérateurs	36
2.3 Période de recherche	36
2.4 Mots-clés	37
2.5 Sélection et analyse	37
2.6 Synthèse	38
RÉSULTATS ET DISCUSSION	39
3. Résultats de la recherche bibliographique	39
3.1 Conclusion	39
PRISME CLINIQUE	41
4. Recommandation des sociétés savantes	41
4.1 Recommandations de l'ESMO	41
4.2 Recommandation de stratégie de testing moléculaire Française	43
4.3 Échelle ESCAT	44
4.4 Complémentarité des référentiels nationaux, exemple du référentiel AURA	48
4.5 Place des RCP moléculaires (Réunion de Concertation Pluridisciplinaire moléculaire)	49
4.6 Panels génétiques larges vs panels limités pour guider le traitement des patients..	50
4.7 Panels génétiques larges vs. panels limités, un consensus scientifique international	52
4.8 Conclusion	55
PRISME TECHNOLOGIQUE	56
5. Séquençage haut débit en routine clinique	56
5.1 Séquençage haut débit ciblé d'un panel de gènes dans la prise en charge médicale du cancer du poumon : évaluation de la HAS	58
5.2 Séquençage haut débit ciblé d'un panel de gènes sur ADN tumoral circulant dans la prise en charge thérapeutique du cancer du poumon : évaluation de la HAS	60

5.3	Etude LIBELULE, biopsie liquide dans le cancer du poumon	63
5.4	Place de la biopsie liquide dans la stratégie thérapeutique : une approche complémentaire	66
5.5	Conclusion	69
PRISME ECONOMIQUE, SOCIAL ET SOCIETAL		70
6.	México-économie du séquençage haut débit	70
6.1	Coût-efficacité du séquençage de nouvelle génération par rapport à une stratégie monogénique, exemple d'une étude Espagnol	70
6.2	Analyse économique du séquençage haut débit dans le monde	71
6.3	L'économie du séquençage haut débit en France	73
6.4	Financement du séquençage haut débit	76
6.5	Financement du séquençage haut-débit dans le monde, des modèles applicables à la France ?	
6.6	Surmonter les obstacles au déploiement du séquençage haut débit	82
6.7	Evaluation médico-économique	86
6.8	Impact éthique du séquençage : l'exemple des découvertes fortuites	87
6.9	Conclusion	89
CONCLUSION.....		91
BIBLIOGRAPHIE.....		94
TABLE DES ILLUSTRATIONS.....		106
TABLE DES TABLEAUX		107
TABLE DES MATIERES		108

Liste des abréviations

AC	Accès compassionnel
ADN	Acide Désoxyribonucléique
ADNtc	ADN tumoral circulant
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALK	Anaplastic Lymphoma Kinase
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
AP	Accès précoce
ARN	Acide RiboNucléique
ASCO	American Society of Clinical Oncology
BRAF	B-Raf proto-oncogène
BRCA	Breast Cancer gene
CBPC	Cancer Bronchique à Petites Cellules
CBNPC	Cancer Bronchique Non à Petites Cellules
CGP	Comprehensive Genomic Profiling
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CLCC	Centre de Lutte Contre le Cancer
CPNPC	Cancer du Poumon Non à Petites Cellules
DGOS	Direction Générale de l'Offre de Soins
EGFR	Epithelial Growth Factor Receptor
ESCAT	ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets
ESMO	European Society for Medical Oncology
FISH	Fluorescence In Situ Hybridization
HAS	Haute Autorité de Santé
HER2	Human Epidermal growth factor Receptor 2
IASLC	International Association for the Study of Lung Cancer
IFCT	Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique
IHC	Immunohistochimie
INCa	Institut National du Cancer
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
ISO	International Organization for Standardization
KEAP1	Kelch-like ECH-associated protein 1
KRAS	Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog
MERRI	Missions d'Enseignement, de Recherche, de Référence et d'Innovation
MET	MET proto-oncogene

NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NGS	Next Generation Sequencing
NRG1	Neuregulin 1
NTRK	Neurotrophic receptor tyrosine kinase
NSCLC	Non-Small Cell Lung Cancer (cancer bronchique non à petites cellules)
PCR	Polymerase Chain Reaction
PD-L1	Programmed Death-Ligand 1
PFMG	Plan France Médecine Génomique
PGMC	Plateforme de Génétique Moléculaire des Cancers
RCP	Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
RET	rearranged during transfection
RIHN	Référentiel des actes innovants hors nomenclature
ROS1	ROS Proto-Oncogene 1
SHD	Séquençage Haut-Débit
SPLF	Société de Pneumologie de Langue Française
STK11	Serine/threonine kinase 11
TEP-TDM	Tomographie par Émission de Positons - Tomodensitométrie
TNM	Tumor, Node, Metastasis
TPS	Tumor Proportion Score (score d'expression de PD-L1)
VBH	Value-Based Healthcare
WES	Whole Exome Sequencing
WGS	Whole Genome Sequencing

INTRODUCTION

Le paysage thérapeutique du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) a été profondément transformé au début des années 2000 avec l'avènement des premières thérapies ciblées. Ces traitements, dirigés contre des anomalies moléculaires spécifiques des cellules tumorales, ont marqué un changement de paradigme par rapport à la chimiothérapie traditionnelle, offrant de nouvelles perspectives aux patients porteurs de ces altérations. Parallèlement, le développement du séquençage à haut débit (NGS), a constitué une rupture technologique majeure dans les laboratoires d'analyses. Cette technologie permet désormais d'identifier simultanément un grand nombre d'anomalies génétiques à partir d'un seul échantillon tumoral, rendant possible l'exploitation de ces informations pour guider les choix thérapeutiques. Le CBNPC s'est rapidement imposé comme une pathologie de référence pour l'application de ces avancées, avec un nombre croissant de cibles thérapeutiques identifiées et de médicaments associés développés. La politique de santé française a d'ailleurs fait de l'intégration de la médecine génomique une priorité nationale.

1. Vue d'ensemble et épidémiologie du CBNPC

1.1 Taux d'incidence et mortalité

Le cancer du poumon est la première cause de mortalité par les cancers dans le monde¹. Pour les deux sexes confondus, le cancer du poumon est le cancer le plus fréquemment diagnostiqué mais aussi le plus mortel².

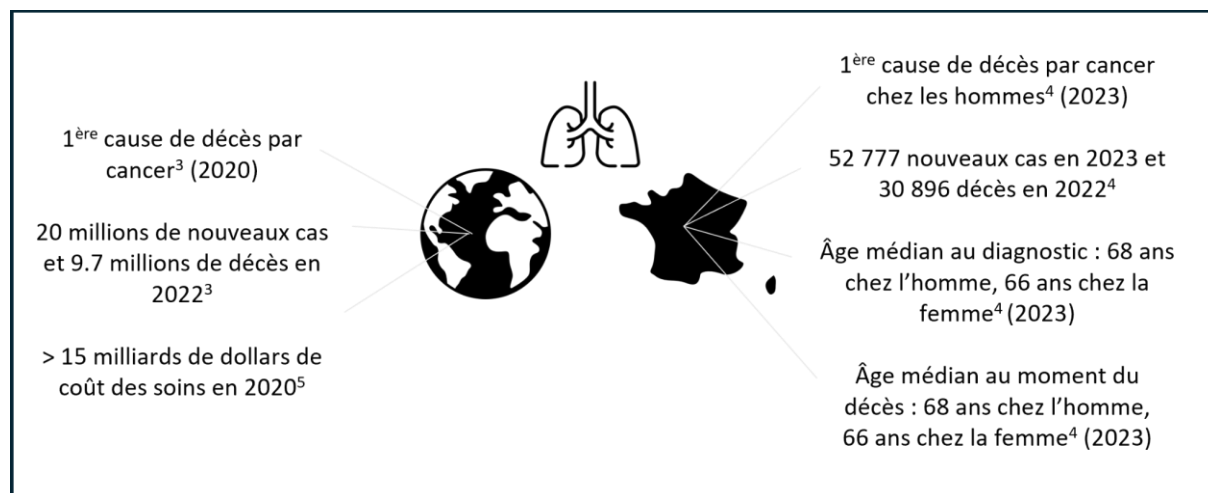


Figure 1 : épidémiologie des cancers du poumon dans le monde selon l'OMS et en France selon l'INCa^{3,4,5}

¹ FBray et al., « Global Cancer Statistics 2022 ».

² F« Épidémiologie des cancers du poumon en France et dans le monde | La Revue du Praticien ».

³ F« Statistiques mondiales 2020 ».

⁴ FInst. Natl. Cancer, « Les cancers du poumon ».

⁵ FMariotto et al., « Projections of the Cost of Cancer Care in the United States ».

1.2 Classification

1.2.1 Classification histologique

Le cancer du poumon représente un groupe de maladies histologiquement et moléculairement hétérogènes, même au sein d'un même sous-type histologique.

Les pathologistes sont tenus de classer le cancer du poumon selon leur catégorie, car les mêmes médicaments utilisés pour traiter un sous type de cancer peuvent être inappropriés pour le traitement d'un autre.

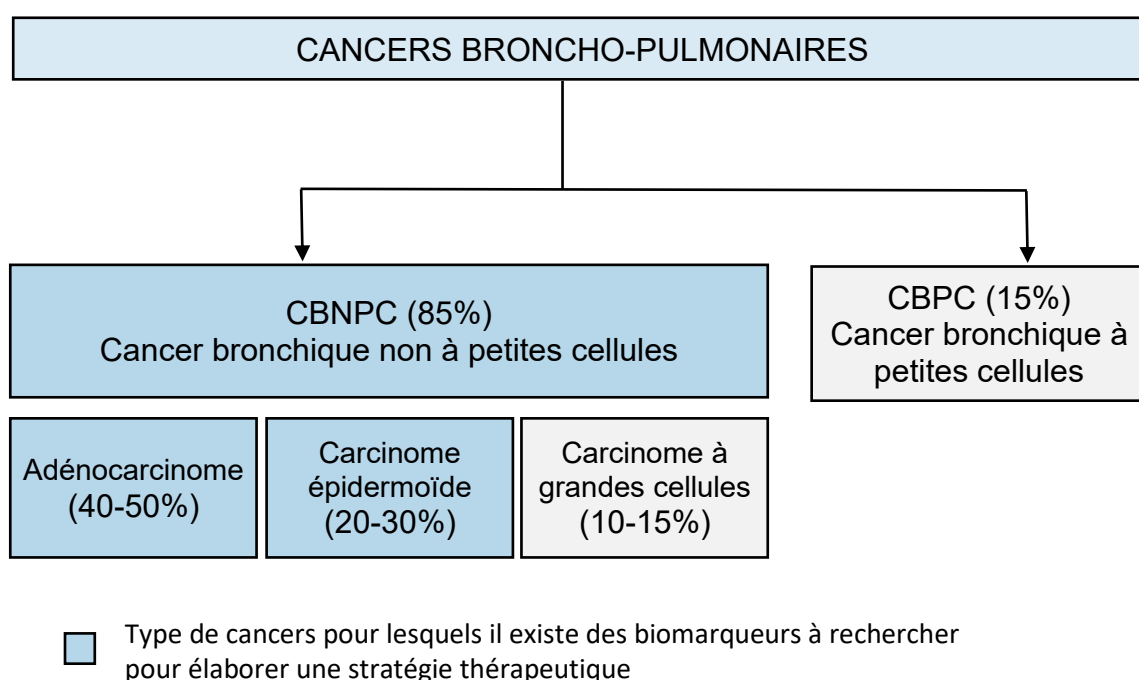


Figure 2 : Classification histologique des différents types de cancer du poumon^{6,7}

1.2.2 Histologie

a) Carcinome épidermoïde

Le carcinome bronchique non à petites cellules épidermoïdes est un sous-type de cancer bronchique non à petites cellules, dérivé de la différenciation malpighienne des cellules épithéliales bronchiques. Il se caractérise par une architecture tumorale avec kératinisation et ponts intercellulaires, souvent central (proximité des bronches). Très souvent associé à

⁶ FNCCN, « Guidelines Detail ».

⁷ Finamura, « Lung Cancer ».

la consommation de tabac, ce sous-type présente une localisation péri- ou endo bronchique⁸.

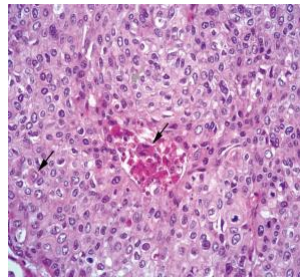


Figure 3 : Carcinome épidermoïde différencié^{8,9}

b) Adénocarcinome

L'adénocarcinome bronchique non à petites cellules est un sous-type de CBNPC dérivant des cellules glandulaires épithéliales bronchiques ou alvéolaires, caractérisé histologiquement par la formation de structures glandulaires et/ou la sécrétion de mucine. C'est le type le plus fréquent de cancer bronchique, souvent périphérique, et fréquemment associé à des altérations moléculaires (*EGFR*, *ALK*, *KRAS*).

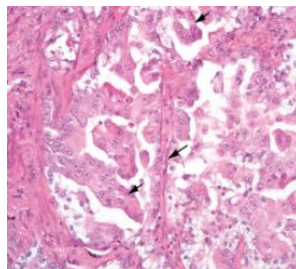


Figure 4 : Adénocarcinome différencié⁸

c) Carcinome à grandes cellules

Le carcinome bronchique à grandes cellules est un sous-type de cancer bronchique non à petites cellules, défini histologiquement comme une tumeur maligne épithéliale peu différenciée, sans signe de différenciation glandulaire (adénocarcinome) ni malpighienne (épidermoïde). Les cellules sont volumineuses, atypiques, avec un cytoplasme abondant et un noyau vésiculeux. C'est une forme rare, invasive, souvent périphérique, et associée à un pronostic défavorable^{8,9}.

⁸ FCollège Français des Pathologistes (CoPath), « Item 306 (ex item 157) – Tumeurs du poumon, primitives et secondaires ».

⁹ FInstitut national Du Cancer, « Cancers du poumon ».

1.3 Diagnostic

1.3.1 Facteurs de risque

Le principal facteur de risque est le tabac. Il est responsable d'environ 85% des cancers du poumon¹⁰. D'autres facteurs environnementaux ou professionnels sont reconnus comme cancérigènes (amiante, gaz d'échappement des moteurs diesel, radon¹⁰, radiation...)¹¹. Des prédispositions génétiques semblent pouvoir également augmenter le risque de cancer du poumon. Il s'agit par exemple des variants du gène suppresseur de tumeur TP53, ou des variants rares de l'EGFR, comme la mutation T790M qui semblent être des facteurs de prédisposition des adénocarcinomes.¹⁰

1.3.2 Symptôme et découverte

Les symptômes prédominants des cancers pulmonaires sont logiquement respiratoires. Toux persistante et dyspnée en particulier chez un fumeur ou ancien fumeur peuvent être évocatrices.

D'autres symptômes¹² peuvent également être révélateurs :

- Altération de l'état général ;
- Maladie thromboembolique sans circonstance favorisante ;
- Hémoptysie ;
- Dysphagie ;
- Syndrome de Claude-Bernard Horner ;
- Névralgie cervico-brachiale ;
- Douleur thoracique ;
- Œdème de la base du cou.

D'autres symptômes peuvent exister. La présence de métastases peut également révéler l'existence du cancer. Des douleurs osseuses peuvent témoigner de métastases osseuses, des maux de tête de métastases cérébrales ou encore l'ictère de métastases hépatiques.

La découverte peut également se faire de manière fortuite lors d'une imagerie réalisée dans le cadre d'une autre indication.

1.3.3 Examen clinique et paraclinique

Le bilan initial comprend : imagerie, épreuves fonctionnelles respiratoires, biologie, histologie. L'examen physique recherche les éléments en faveur d'une extension locorégionale et d'une localisation métastatique (le plus souvent cérébrale, osseuse, hépatique ou cutanée) ou ganglionnaire périphérique (notamment sus-claviculaire). Cette consultation est l'occasion d'évaluer la dépendance au tabac et d'encourager le sevrage tabagique.¹³

¹⁰ F« Cancer du poumon et facteurs de risque • Cancer Environnement ».

¹¹ F« Cancer du poumon - bronchiques | Centre Léon Bérard Lyon ».

¹² FInstitut National du Cancer, « Cancer du poumon : les symptômes possibles ».

¹³ Fcancer, « Diagnostic du cancer du poumon ».

1.3.4 Biologie

Il n'existe pas d'indication pour le dosage de marqueurs tumoraux sériques à visée diagnostique.¹³

1.3.5 Imagerie

Une imagerie doit être réalisée dans les meilleurs délais. Une radiographie du thorax (face et profil) est une première étape. Ses performances sont limitées, son intérêt étant d'être facile d'accès, permettant une première orientation rapide. Toute image suspecte doit amener à la réalisation d'un scanner thoracique dans les plus brefs délais.¹³

Un scanner thoracique avec injection (en l'absence de contre-indication) doit compléter l'exploration. En cas de forte suspicion, des coupes abdominales supérieures entrant dans le cadre du bilan d'extension seront réalisées dans le même temps.

La TEP-TDM (Tomographie par Emission de Positons-Tomodensitométrie) et l'IRM (imagerie par résonance magnétique) ne sont pas indiquées comme examen d'imagerie de première intention. Elles se conçoivent dans un deuxième temps, chez un patient potentiellement éligible à un traitement curatif ou pour un bilan d'extension.¹⁴

1.3.6 Histologie

Pour confirmer le diagnostic de cancer, il est indispensable de prélever des cellules ou des tissus de la zone suspecte. C'est l'examen histologique qui permet de déterminer s'il s'agit bien de cellules cancéreuses et de quel type de CBNPC il s'agit (adénocarcinome, carcinome épidermoïde, carcinome à grandes cellules).¹⁵

L'ensemble des examens réalisés dans le bilan initial permet de préciser le type histologique de la tumeur : cancer bronchique à petites cellules ou cancer bronchique non à petites cellules, d'établir la classification TNM et de définir le stade évolutif de la maladie (stades I à IV).

1.3.7 Classification TNM

La classification TNM¹⁶ révisée en 2017 (8^{ème} édition) par l'International Association for the Study of Lung Cancer, permet, sur la base des données de l'imagerie, de la chirurgie et de l'anatomopathologie, de classer les cancers en fonction du volume de la tumeur (T) et de l'envahissement ganglionnaire (N) ou de la présence de métastases (M). Cette classification s'applique aux cancer bronchique non à petites cellules et aux CBPC.

Cette classification permet par la suite d'orienter le diagnostic en fonction du stade de la maladie (Localisée : stade I et II, localement avancée : stade III ou métastatique : stade IV).

¹⁴ FMasson, « Bilan du cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules ».

¹⁵ FCancerConsult, « Diagnostic du Cancer du Poumon ».

¹⁶ FClassifications TNM 8ème édition – AURA.

T - Tumeur	Tx	Tumeur primitive non connue ou tumeur prouvée par la présence de cellules malignes dans les sécrétions broncho-pulmonaires mais non visible aux examens radiologiques et endoscopiques.	
	T0	Absence de tumeur identifiable.	
	Tis	Carcinome in situ.	
	T1	Tumeur de 3 cm ou moins dans ses plus grandes dimensions, entourée par du poumon ou de la plèvre viscérale, sans évidence d'invasion plus proximale que les bronches lobaires à la bronchoscopie (c'est-à-dire pas dans les bronches souches).	
		T1mi	Adénocarcinome minimalement-invasif
		T1a	≤ 1cm
		T1b	> 1 cm et ≤ 2 cm
	T2	T1c	> 2 cm et ≤ 3 cm
		Tumeur de plus de 3 cm mais de 5 cm ou moins, avec quelconque des éléments suivants : - envahissement d'une bronche souche quelle que soit sa distance par rapport à la carène mais sans envahissement de la carène - envahissement de la plèvre viscérale - existence d'une atélectasie ou pneumonie obstructive s'étendant à la région hilare ((sub)lobaire ou pulmonaire).	
		T2a	> 3 cm mais ≤ 4 cm
T3	T2b	> 4 cm mais ≤ 5 cm	
	Tumeur de plus de 5 cm et de 7 cm ou moins, ou associée à un(des) nodule(s) tumoral(aux) distinct(s) dans le même lobe, ou ayant au moins l'un des caractères invasifs suivants : - atteinte de la paroi thoracique (incluant les tumeurs du sommet) - atteinte du nerf phrénique - atteinte de la plèvre pariétale ou du péricarde.		
T4	Tumeur de plus de 7 cm ou associée à un(des) nodule(s) pulmonaire(s) distinct(s) comportant un envahissement quelconque parmi les suivants : - médiastin - cœur et gros vaisseaux - trachée - diaphragme - nerf récurrent - œsophage - corps vertébraux - carène - nodules tumoraux séparés dans deux lobes différents du même poumon.		
N - Adénopathies	Nx	Envahissement locorégional inconnu.	
	N0	Absence de métastase dans les ganglions lymphatiques régionaux.	
	N1	Métastases ganglionnaires péri-bronchiques homolatérales et/ou hilaires homolatérales incluant une extension directe.	
	N2	Métastases dans les ganglions médiastinaux homolatéraux ou dans les ganglions sous-carénaux.	
	N3	Métastases ganglionnaires médiastinales controlatérales ou hilaires controlatérales ou scaléniques, sus-claviculaires homo- ou controlatérales.	
M - Métastases	M0	Pas de métastase à distance.	
	M1	Existence de métastases :	
		M1a	Nodules tumoraux séparés dans un lobe controlatéral, ou nodules pleuraux ou pleurésie maligne ou péricardite maligne.
		M1b	1 seule métastase dans un seul site métastatique.
M1c	Plusieurs métastases dans un seul site ou plusieurs sites atteints.		

Figure 5 : 8ème Classification TNM d'après l'International Association for the Study of Lung cancer¹⁶

1.3.8 Classification par stade

	N0	N1	N2	N3	M1a-b Tout N	M1c Tout N
T1a	IA-1	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T1b	IA-2	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T1c	IA-3	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T3	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	IV-A	IV-B
T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC	IV-A	IV-B

Figure 6 : 8ème Classification TNM d'après l'International Association for the Study of Lung cancer¹⁶

1.4 La genèse et l'avènement des thérapies ciblées

La prise en charge du CBNPC a considérablement évolué au fil des années, notamment depuis la fin des années 90 et la découverte des premières thérapies ciblées.

Le concept de thérapie ciblée repose sur l'identification de cibles moléculaires spécifiques, essentielles à la survie et à la prolifération des cellules cancéreuses. Contrairement à la chimiothérapie conventionnelle, cette approche permet d'interrompre sélectivement les processus malins tout en épargnant au maximum les cellules saines. Ce gain de spécificité offre des avantages cliniques majeurs, notamment une réduction des effets secondaires systémiques (tels que l'alopécie ou la toxicité médullaire sévère) et une amélioration de la tolérance globale¹⁷.

Sur le plan pharmacologique, on distingue principalement deux approches :

- Les anticorps monoclonaux : ces molécules administrées par voie intraveineuse ou sous-cutanée agissent sur des cibles extracellulaires. Un tournant historique a été marqué en 2000 par l'AMM du trastuzumab (Herceptin®), premier anticorps ciblant les cancers du sein HER2+¹⁸.
- Les "petites molécules" (inhibiteurs de tyrosine kinase) : capables de pénétrer dans la cellule, elles présentent l'avantage majeur d'une prise possible par voie orale, favorisant le traitement à domicile. L'année 2001 a vu l'arrivée de l'imatinib (Glivec®), première petite molécule révolutionnant le pronostic de la Leucémie Myéloïde Chronique¹⁹.

Bien que les bases scientifiques aient émergé dès les années 1960 avec l'approbation du tamoxifène dans les années 1970²⁰, ces thérapies modernes agissent désormais par des mécanismes variés : blocage des signaux de croissance, inhibition de l'angiogenèse ou délivrance ciblée de toxines aux cellules malignes²¹. »

1.4.1 « Actionnabilité » des biomarqueurs

L'actionnabilité signifie que la présence d'un biomarqueur conditionne l'accès à une thérapie ciblée approuvée et/ou remboursée, ou l'éligibilité à un essai clinique, ou est utilisable pour la prise en charge du patient.²²

Il est crucial de comprendre que la notion d'«actionnabilité» d'une altération moléculaire est dynamique et dépendante du contexte réglementaire, économique et géographique. La simple détection d'une mutation par séquençage à haut débit ne suffit pas. Pour qu'elle soit considérée comme cliniquement actionnable en France, elle doit ouvrir une voie thérapeutique concrète et accessible pour le patient : soit l'accès à un médicament

¹⁷ FBaudino, « Targeted Cancer Therapy ».

¹⁸ FSlamon et al., « Use of Chemotherapy plus a Monoclonal Antibody against HER2 for Metastatic Breast Cancer That Overexpresses HER2 ».

¹⁹ FDruker et al., « Efficacy and Safety of a Specific Inhibitor of the BCR-ABL Tyrosine Kinase in Chronic Myeloid Leukemia ».

²⁰ FJordan, « Tamoxifen ».

²¹ FSawyers, « Targeted Cancer Therapy ».

²² FBarlesi et al., « Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer ».

disposant d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) et d'un remboursement par l'Assurance Maladie, soit l'accès via un dispositif dérogatoire (accès précoce - AP, ou accès compassionnel - AC), soit l'éligibilité à un essai clinique évaluant une thérapie ciblant cette altération. Les recommandations françaises lient explicitement les tests à réaliser aux options thérapeutiques disponibles ou en développement avancé.

1.4.2 Découverte de l'EGFR

Dans le domaine du CBNPC, l'histoire des thérapies ciblées est intrinsèquement liée à la découverte du rôle du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR)²³. Dans les années 1990, les chercheurs ont constaté une surexpression fréquente de cette protéine à la surface des cellules de CBNPC, suggérant son implication dans la prolifération tumorale. Les premiers inhibiteurs de l'EGFR ont alors été développés²⁴. Les essais initiaux, bien que prometteurs, n'ont montré une efficacité que chez une minorité de patients (10-15%), principalement des non-fumeurs avec des tumeurs de type adénocarcinome. Le tournant décisif arrive en 2004, avec la découverte que les patients répondeurs présentaient des mutations spécifiques dites "activatrices" dans le gène *EGFR*, rendant le récepteur constamment actif.

Dans le prolongement de cette découverte, un nombre croissant d'altérations moléculaires distinctes et actionnables ont fait leur apparition (réarrangements *ALK*, *ROS1*, *BRAF*, *MET*, *RET*, *NTRK*, *KRAS G12C*, *HER2...*)²⁵, transformant la biologie moléculaire du CBNPC. Chaque nouvelle cible identifiée nécessite potentiellement un test diagnostique spécifique ou peut être incluse dans des panels multicibles. Les recommandations cliniques²⁶ intègrent désormais la recherche d'un nombre étendu de biomarqueurs. Cette prolifération rend l'approche historique consistant à tester les gènes un par un (tests séquentiels) de moins en moins efficace, notamment en raison de la quantité limitée de tissu tumoral souvent disponible et des délais induits, plaidant logiquement pour l'adoption de méthodes de test multiplexées.

²³ FGroyer, « Cancer du poumon - La success story des inhibiteurs de l'EGFR ».

²⁴ FReg. Cancer Care Assoc., « Thérapie ciblée pour le cancer dans le New Jersey, le Connecticut et le Maryland ».

²⁵ FARCAGY-GINECO, « Les Biothérapies Anti-EGFR, Anti-VEGF Pour Les Cancers Du Poumon ».arcaa

²⁶ F« Patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules : indications des tests moléculaires en vue de la prescription de traitements de pr... »

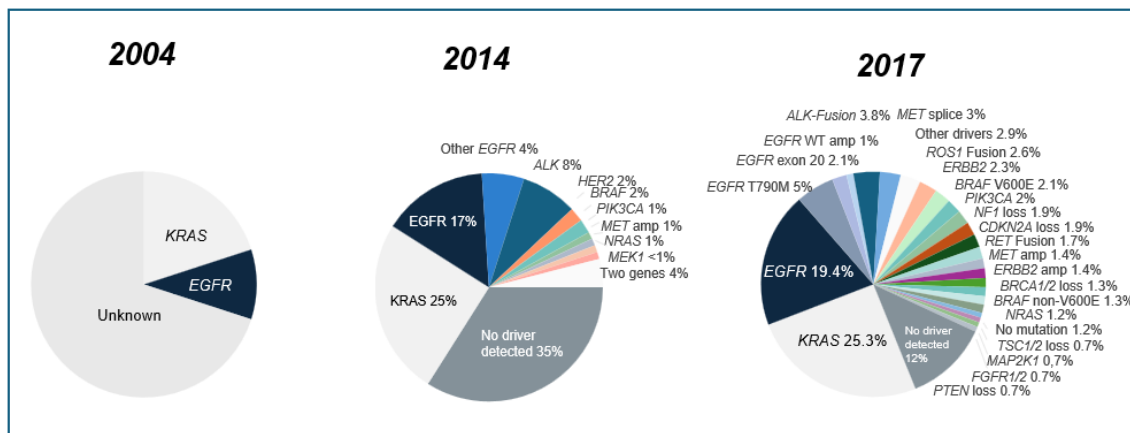


Figure 7 : évolution des cibles moléculaires du CBNPC en fonction du temps^{27,28,29}

1.5 Prise en charge des stades précoces

L'objectif de la prise en charge varie selon l'extension de la maladie :

- Aux stades localisés : La finalité est curative. Pour les patients dont l'état général le permet et dont la tumeur est résécable, la chirurgie thoracique demeure le pilier du traitement, souvent associée à une stratégie péri-opératoire (chimiothérapie, radiothérapie, immunothérapie).²⁶
- Aux stades avancés ou métastatiques : Bien que l'amélioration de la survie médiane et de la qualité de vie reste centrale, le paradigme a évolué. Grâce à l'identification de biomarqueurs et à l'essor des thérapies ciblées, des rémissions durables sont désormais observées même à des stades avancés.³⁰

Le soutien du patient et de son entourage ont également une importance primordiale dans la prise en charge de la maladie³¹.

1.5.1 Résécabilité chirurgicale

La résécabilité désigne le fait de pouvoir traiter la tumeur afin de la retirer au moyen de la chirurgie. Pour les CPNPC de stade I et II, l'objectif est une résection chirurgicale complète (R0), ce qui signifie que la totalité du tissu tumoral visible et microscopique est retirée, y compris une marge de tissu sain. Le succès de cette opération dépend de la taille et de la

²⁷ F« Pao W, Girard N New Driver Mutations in Non-Small-Cell Lung Cancer. Lancet Oncol 12 ».

²⁸ FJohnson et al., « A multicenter effort to identify driver mutations and employ targeted therapy in patients with lung adenocarcinomas ».johnson

²⁹ FJordan et al., « Prospective Comprehensive Molecular Characterization of Lung Adenocarcinomas for Efficient Patient Matching to Approved and Emerging Therapies ».

³⁰ FChehal et al., « Complete Remission in an Elderly Patient with Non-Small Cell Lung Cancer and Brain Metastasis Using Immunotherapy plus Chemotherapy ».

³¹ FPr. Sébastien Couraud et al., *Cancer bronchique non à petites cellules 21ème édition Référentiels Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique.*

localisation de la tumeur, ainsi que de l'état de santé général du patient. La survie après une résection chirurgicale est significativement plus élevée pour ces stades précoces.³²

	N0	N1	Non bulky (≤25mm)		Bulky (>25mm)	
			N2 unisite	N2 multisites	N2 unisite	N2 multisites
T1/T2	Résécable	Résécable	Résécable	Potentiellement résécable	Potentiellement résécable	Non résécable
T3	Résécable	Résécable	Résécable	Potentiellement résécable	Potentiellement résécable	Non résécable
T3 (Pancoast)	Potentiellement résécable	Potentiellement résécable	Non résécable	Non résécable	Non résécable	Non résécable
T4 (taille)	Potentiellement résécable	Potentiellement résécable	Non résécable	Non résécable	Non résécable	Non résécable
T4 (satellite)	Potentiellement résécable	Potentiellement résécable	Potentiellement résécable	Non résécable	Non résécable	Non résécable
T4 (invasion)	Potentiellement résécable	Potentiellement résécable	Non résécable	Non résécable	Non résécable	Non résécable

Figure 8 : Résécabilité des cancers bronchiques localisés^{23,33}

1.6 Prise en charge des stades localisés résécables

Pour les cancers de stade I et II, la chirurgie est considérée comme le traitement de référence. Les seules contre-indications sont le refus du patient et un terrain respiratoire défavorable à l'acte chirurgical.

Chez les patients à risque opératoire standard, l'exérèse est au moins une lobectomie. Toutefois, en cas de tumeur de moins de 2 cm sans atteinte ganglionnaire associée, une segmentectomie peut être discutée. Le curage ganglionnaire médiastinal systématique est également recommandé ainsi qu'une chimiothérapie adjuvante post opératoire. Une radiothérapie à visée curative peut également être envisagée.³¹

Dès les stades précoces, il est crucial de rechercher certaines mutations génétiques (*EGFR* (L858R et délétions de l'exon 19), *ALK*, statut PD-L1)³⁴ sur la tumeur primitive. La présence ou l'absence de ces mutations conditionne l'accès à certains traitements adjuvants ou néoadjuvants.

1.6.1 Immunochimiothérapie néoadjuvante et adjuvante

L'immunothérapie est un traitement qui vise à stimuler les défenses immunitaires de l'organisme contre les cellules cancéreuses. L'immunothérapie ne vise pas directement la tumeur. Elle agit principalement sur le système immunitaire du patient pour le rendre apte à attaquer les cellules cancéreuses.

Les traitements d'immunothérapie actuels reposent principalement sur les anticorps monoclonaux, (notamment les inhibiteurs de points de contrôle). Le principe des inhibiteurs de point de contrôle (Immune Checkpoint Inhibitors : ICI) repose sur la restauration de l'immunité cellulaire, spécifiquement l'activité cytotoxique des lymphocytes T CD8+. Des éléments clés de ces mécanismes, les points de contrôle (CTLA-4, PD-1, PD-L1 entre autres) peuvent être bloqués par des traitements³⁵. Le blocage de ces freins

³² FBosquée et al., « Prise en charge du cancer pulmonaire non à petites cellules ».

³³ FDietel et al., « Diagnostic procedures for non-small-cell lung cancer (NSCLC) ».

³⁴ FMasson, « Résultats chirurgicaux de l'essai de phase 3 CheckMate 816 (CM 816) ».

³⁵ FInst. Curie, « L'immunothérapie ».

réactive alors le système immunitaire et lui permet ainsi de lutter plus efficacement contre les cellules tumorales.

Par exemple, la liaison de la protéine PD-L1, présente sur les cellules tumorales, au récepteur PD-1 sur les lymphocytes T entraîne l'inactivation de ces derniers. En bloquant le récepteur PD-1 ou la protéine PD-L1 (avec des anti-PD-1 ou anti-PD-L1), l'inactivation des lymphocytes T est levée. Ces cellules immunitaires vont alors être en mesure de s'attaquer aux cellules tumorales.³⁵

Pour les CBNPC de stade IB à III réséquée, il est essentiel de rechercher dès la première biopsie les mutations des gènes *EGFR*, les réarrangements d'*ALK*, et d'évaluer l'expression de la protéine PD-L1²⁶.

De récentes études cliniques montrent le bénéfice de l'immunothérapie en néo adjuvant associée à la chimiothérapie pour les cancers résécables de stade IB à IIIA. C'est le cas de l'étude CheckMate 816, NADIM 2 mais également en adjuvant (étude IMPOWER 010 et KEYNOTE-091) en post opératoire³¹.

En néoadjuvant (II à IIIB) sans mutation *EGFR* ni réarrangement *ALK* :

- Patients PD-L1 > 1% : Nivolumab + doublet de chimiothérapie à base de sels de platine (CheckMate 816³⁴) : Le traitement combinant chimiothérapie et nivolumab en néoadjuvant est actuellement réservé aux patients dont la tumeur est PD-L1 positive et ne présente pas de mutations de l'*EGFR* ou de réarrangement d'*ALK* dans le cadre d'un accès précoce. Cette recommandation se base sur les résultats de l'étude clinique CheckMate-816.³⁴

En adjuvant :

- Une chirurgie suivie d'une chimiothérapie post-opératoire est indiquée chez tous les patients en état physique et physiologique de la recevoir³¹. L'immunothérapie ne dispose pas d'accès en France dans ce contexte, malgré des résultats positifs pour les essais cliniques IMpower 010 et PEARLS.³⁶

Pour les CBNPC de stade pIB à pIII1 avec mutation *EGFR* :

- Osimertinib (ADAURA³⁷) : L'osimertinib est recommandé pendant 3 ans, en cas de mutation *EGFR L858R* ou *Del19*, chez des patients réséqués, après chimiothérapie adjuvante lorsqu'elle est indiquée et réalisable²⁹.

Pour les CBNPC de stades pII à pIIIB réséqués avec réarrangement d'*ALK* :

- Alectinib (ALINA³⁸) : L'alectinib est recommandé pendant 2 ans, après chirurgie en résection complète, sans chimiothérapie adjuvante préalable²⁹.

³⁶ FDietel et al., « Diagnostic procedures for non-small-cell lung cancer (NSCLC) ».

³⁷ FWu et al., « Osimertinib in Resected EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer ».

³⁸ FWu et al., « Alectinib in Resected ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer ».

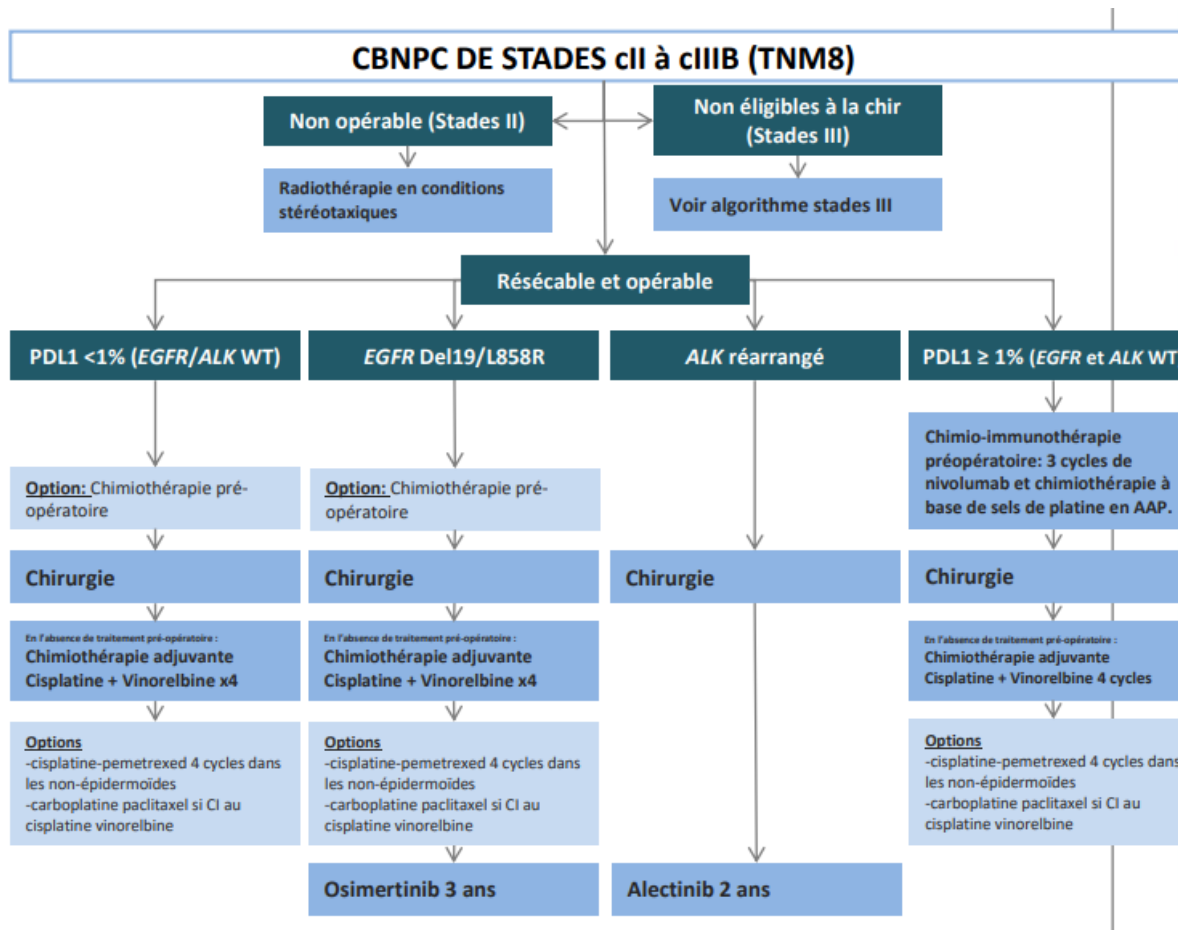


Figure 9 : Arbre de prise en charge des CBNPC de stade cII à cIIIB d'après la 21ème édition du Référentiels Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique³¹

1.7 Prise en charge des stades avancées

1.7.1 Formes localement avancées (IIIA non résécables, IIIB, IIIC)

Toutes les formes avancées doivent être discutées en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) pour déterminer le traitement le plus approprié pour chaque patient.

Patients non mutés *EGFR* :

Pour les patients non éligibles à la chirurgie, la chimiothérapie à base de sel de platine associée à la radiothérapie suivie d'une immunothérapie en fonction de l'état du patient est le traitement de référence. Une combinaison séquentielle ou concomitante est à déterminer en fonction de l'âge et de l'état du patient. Suivi d'une maintenance par durvalumab pendant un an³⁹.

Patients mutés *EGFR* :

³⁹ FAntonia et al., « Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer ».

À la suite de la radiochimiothérapie, les patients mutés *EGFR* pourront bénéficier d'un traitement par Osimertinib jusqu'à progression ou toxicité dans le cadre d'un accès précoce, sur la base des résultats préliminaires de l'étude LAURA⁴⁰.

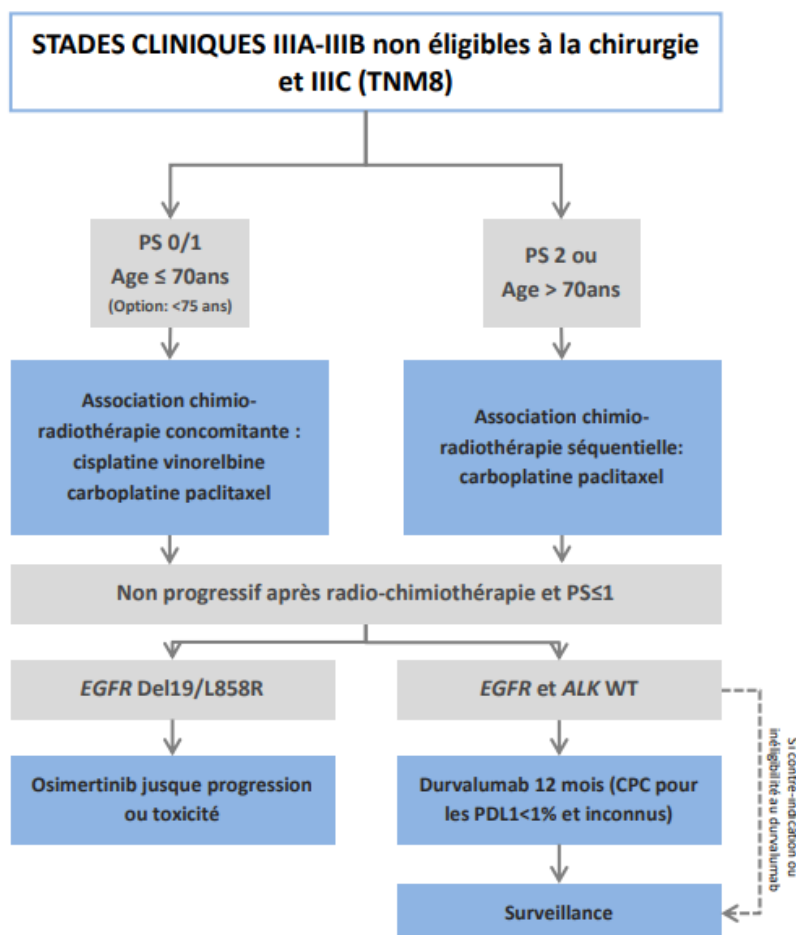


Figure 10 : Arbre de prise en charge des CBNPC non réséqué/non résécable de stade IIIA, IIIB, IIIC d'après la 21ème édition du Référentiels Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique³¹

1.7.2 Formes métastatiques (stade IV)

Pour les cancers de stade IV, la prise en charge se fait selon le profil moléculaire et le sous-type (épidermoïdes vs. non épidermoïdes).

1.7.3 Stade IV sans altérations oncogéniques ciblables

La prise en charge des patients atteints d'un CBNPC de stade IV est une démarche complexe, multifactorielle et personnalisée. Chaque stratégie thérapeutique est définie au cas par cas lors d'une RCP, en s'appuyant sur plusieurs critères déterminants (le type

⁴⁰ FLu et al., « Osimertinib after Chemoradiotherapy in Stage III EGFR-Mutated NSCLC ».

histologique, le taux d'expression de PD-L1, l'état général et les comorbidités du patient ainsi que les contre-indications potentielles et le choix du patient).

Le paysage thérapeutique est riche, avec de nombreux inhibiteurs de PD-1/PD-L1 disposant d'Autorisations de Mise sur le Marché (AMM) spécifiques, ce qui complexifie la présentation d'un algorithme unique. La figure 9 ci-dessous a donc pour but de synthétiser les grandes lignes de la prise en charge, sans prétendre à l'exhaustivité de toutes les combinaisons possibles.

En cas de progression, le choix du traitement ultérieur dépendra des thérapies reçues en première ligne et sera de nouveau discuté en RCP. D'autres options, telles que l'inclusion dans un essai clinique, l'orientation vers des soins de support exclusifs ou l'abstention thérapeutique, seront également considérées en concertation avec le/la patient(e).

Enfin, il est crucial de noter que ce domaine est en constante évolution, avec des mises à jour régulières des AMM et des dispositifs d'accès précoce qui modifient continuellement les stratégies validées.

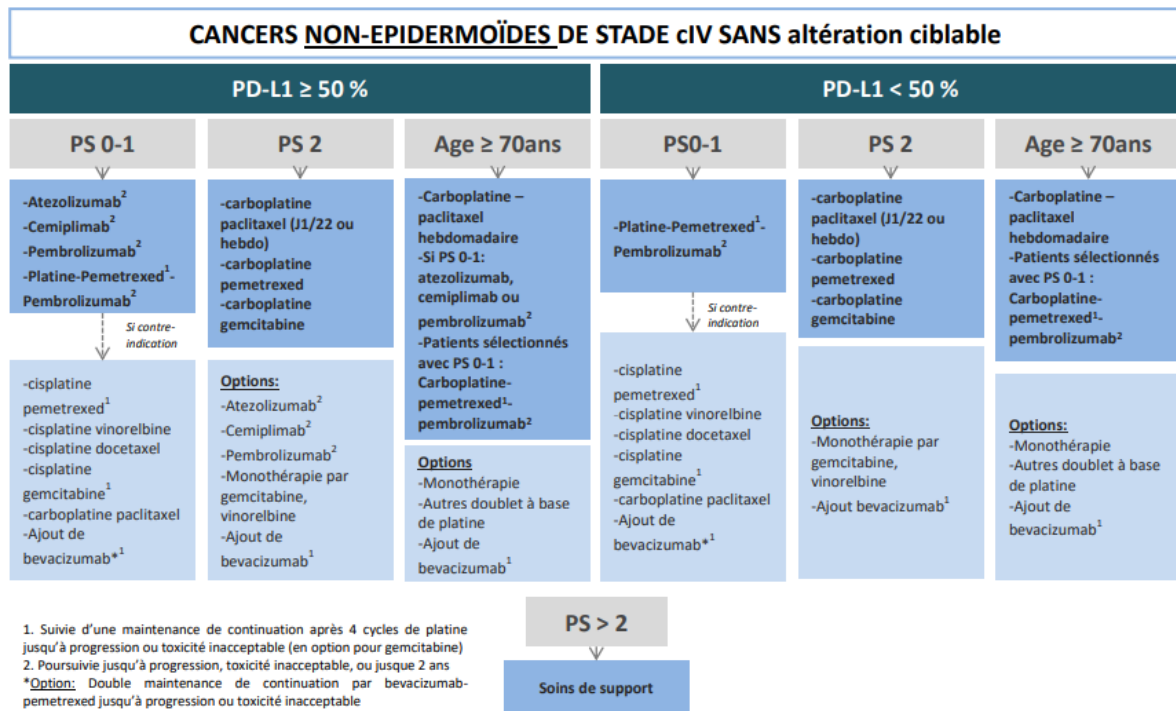


Figure 11 : Arbre de prise en charge des CBNPC non-épidermoïdes de stade IV sans altérations oncogénique ciblable d'après la 21ème édition du Référentiels Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique³¹

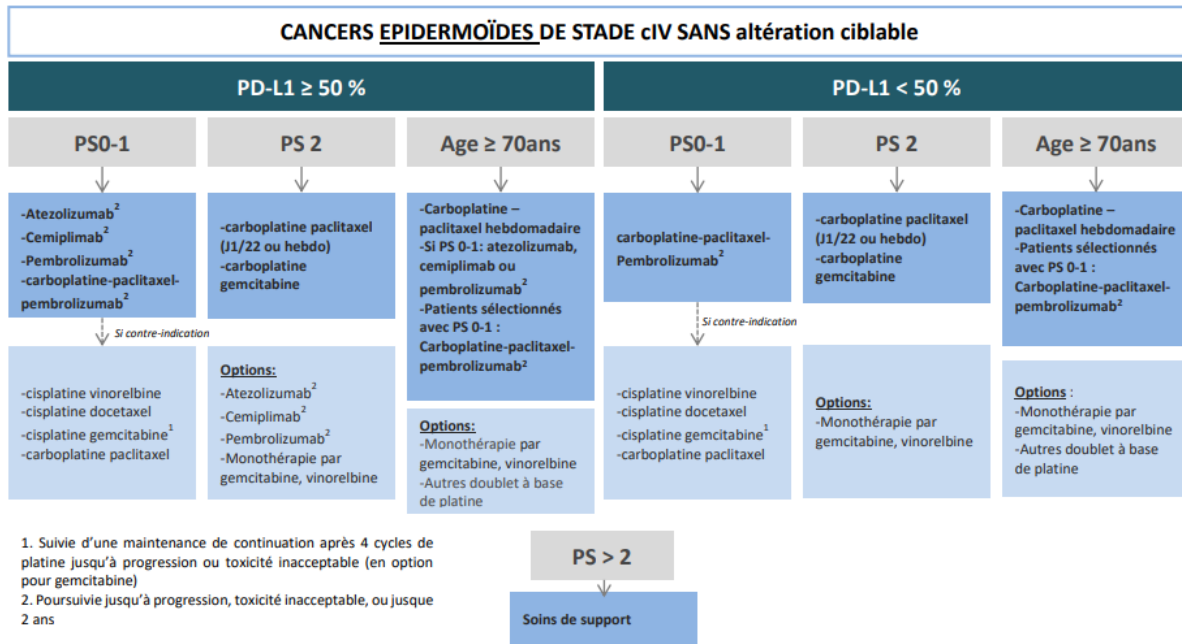


Figure 12 : Arbre de prise en charge des CBNPC épidermoïdes de stade IV sans altérations oncogénique ciblable d'après la 21ème édition du Référentiels Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique³¹

1.7.4 Stade IV avec altérations oncogéniques ciblables

De la même manière que pour les CBNPC métastatiques sans altération oncogénique activable, les CBNPC avec altérations sont à prendre en compte dans un contexte multifactoriel. Les altérations recherchées sur ADN tumoral circulant ou biopsie en première intention pour les CBNPC non-épidermoïde ou non spécifié sont EGFR, ALK, ROS1, MET exon 14, KRAS, BRAF, RET et NTRK1/2/3⁴¹ et la statut PD-L1. En complément des mutations activatrices indiquées, certaines mutations sont étudiées pour leur caractère pronostique de réponse à un traitement (mutation de résistance par exemple). Ces facteurs sont donc également à prendre en compte pour le choix du traitement. D'autres altérations cliniquement pertinentes peuvent être retrouvées. Elles doivent être discutées en RCP et peuvent permettre des inclusions en essais cliniques.

En cas de progression, une re-biopsie ou une nouvelle analyse sur ADN tumoral circulant (ADNtc), peut être réalisée pour guider le futur choix thérapeutique, rechercher des mécanismes de résistances ou identifier une transition histologique.

⁴¹ Haute Autorité de Santé. Séquençage haut débit ciblé d'un panel de gènes dans la prise en charge médicale du cancer du poumon - Recherche des altérations moléculaires somatiques. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2024.

Stade IV avec altération oncogénique ciblable									
EGFR	ALK	ROS1	BRAF-V600	RET	HER2/EGFR Exon 20	NTRK	MET ex 14	KRAS G12C	MET/NRG1
TKI anti EGFR (Osimertinib +/- chimiothérapie à base de platine)	TKI anti ALK	TKI anti ROS	Dabrafenib-Trametinib Encorafenib-bimémetinib	TKI anti RET	Doublet chimiothérapie à base de platine Amivantamab-carboplatine-pemetrexed Orientation vers un essai clinique	Entrectinib Larotrectinib Doublet chimiothérapie à base de platine + anti PD-L1	TKI anti MET Doublet chimiothérapie à base de platine	Traitement des stades IV sans altération oncogénique ciblable Orientation vers un essai clinique dès la 1ère ligne	Orientation vers un essai clinique
Progression de la maladie									

Figure 13 : Résumé simplifié de la prise en charge (molécules avec AMM ou orientation vers un essai clinique) des CBNPC de stade IV avec altérations oncogénique ciblable^{31,42,43}

1.8 Evolution technologique du séquençage haut débit

1.8.1 Cancérogénèse

A sa découverte, le cancer était considéré comme une maladie causée par la division incontrôlée de cellules anormales qui formaient des tumeurs susceptibles de "métastaser" et d'envahir d'autres tissus et organes du corps⁴⁴. Il était admis que certains facteurs jouaient un rôle dans l'apparition du cancer, comme l'environnement, le mode de vie, la génétique et les agents cancérigènes, mais il n'était pas clairement établi de lien direct sur les mécanisme de formation du cancer⁴⁵. Par la suite, il a été démontré qu'une exposition excessive à certains facteurs augmentait le nombre d'altérations génomiques. Bien que la grande majorité de ces dommages soient réparés ou ne provoquent pas de cancer, dans de rares cas, ces altérations conduisent à la cancérogénèse.

⁴² FLee et al., « Pan-Asian Adapted ESMO Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis, Treatment and Follow-up of Patients with Oncogene-Addicted Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer ».

⁴³ F« ESMO Living Guideline: Oncogene-Addicted Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer | ESMO ».

⁴⁴ FJordan et al., « Prospective Comprehensive Molecular Characterization of Lung Adenocarcinomas for Efficient Patient Matching to Approved and Emerging Therapies ».

⁴⁵ FHanahan et Weinberg, « Hallmarks of Cancer ».

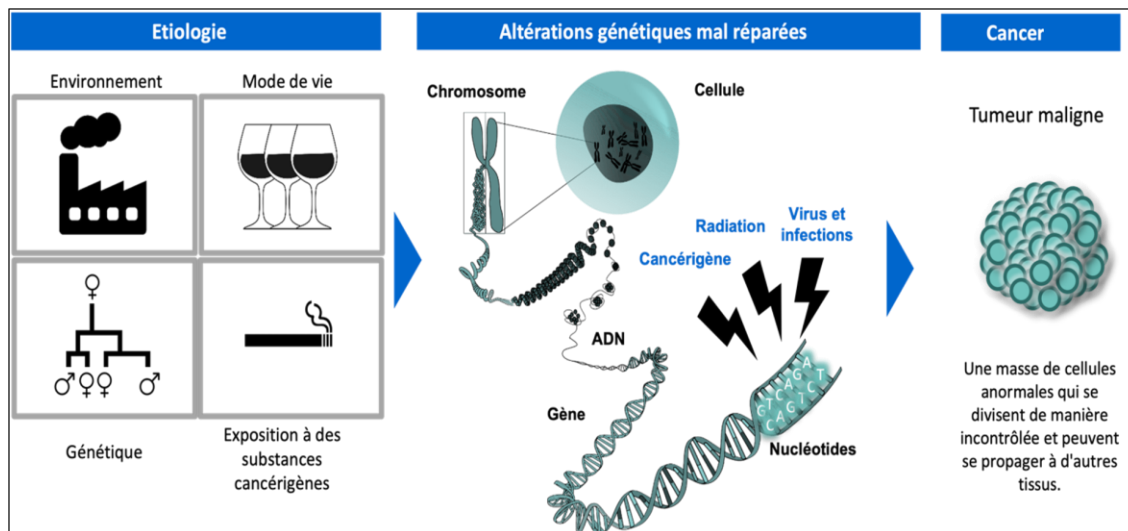


Figure 14 : Cancérogénèse, notre compréhension du cancer évolue^{44,45}

Chez les personnes en bonne santé, les gènes non altérés ou non mutés produisent des protéines saines qui fonctionnent dans des voies de signalisation ou de réparation de l'ADN vitales pour les fonctions cellulaires normales. Lorsque les gènes sont altérés ou mutés, les protéines produites peuvent avoir une séquence, une structure et une fonction modifiées.

Parfois, aucune protéine ou des protéines incomplètes sont produites, ce qui entraîne un dysfonctionnement des voies de régulation des cellules (croissance, division et mort) ou des voies de réparation de l'ADN et provoque un cancer.

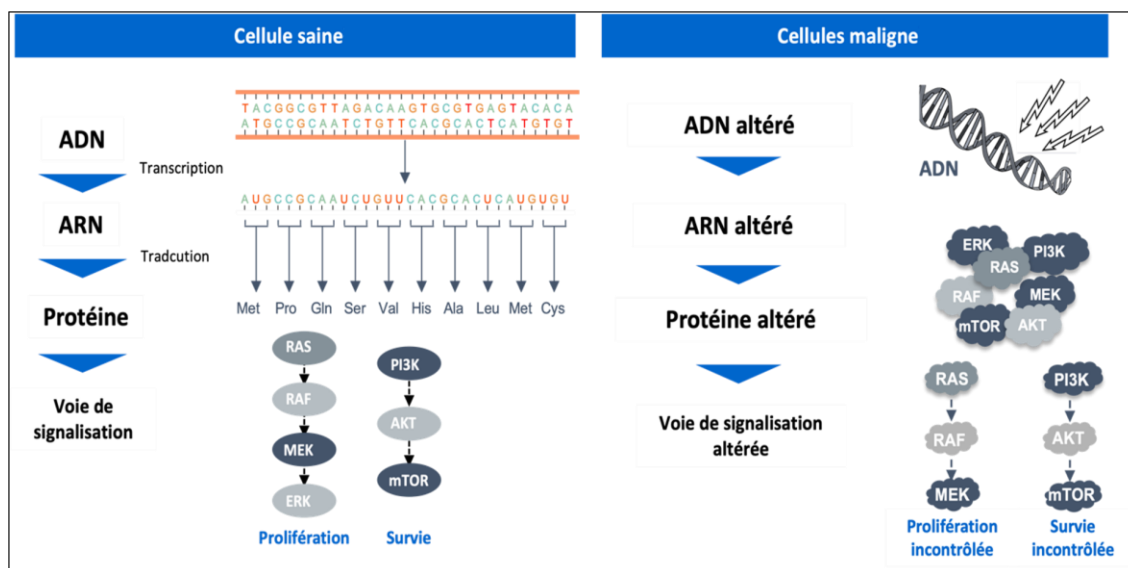


Figure 15 : Comment les altérations génomiques provoquent le cancer ?^{46,47}

⁴⁶ FBlackadar, « Historical Review of the Causes of Cancer ».

⁴⁷ FGriffiths, Modern Genetic Analysis.

1.8.2 Mutations et cancers

Tous les cancers résultent d'altération de l'ADN. Cependant, toutes les altérations ne causent pas de cancers. Ce sont les mutations dites « passagers » contrairement aux mutations « drivers » qui confèrent un avantage de croissance à la cellule cancéreuse et qui sont impliquées dans l'oncogenèse^{48,49}.

Le génome des cellules tumorales se compose généralement d'environ⁵⁰ :

- 10 000 altérations passagères ;
- 5 à 10 altérations biologiquement pertinentes ;
- 1 à 2 altérations "actionnables"⁴⁸.

Une altération actionnable signifie que leur présence conditionne l'accès à une thérapie ciblée approuvée et/ou remboursée, ou à l'éligibilité à un essai clinique.

1.8.3 Les différents types de mutations

a) Substitution de base

La substitution est le changement d'un nucléotide par un autre dans une séquence d'ADN.⁵¹

b) Insertions et délétions

Une insertion est une introduction d'une séquence de 1 à 40 nucléotides dans une séquence d'ADN tandis que la délétion est la suppression d'une séquence de 1 à 40 nucléotides.⁵¹

c) Altération du nombre de copie

Amplification ou délétion d'un gène ou d'une région d'un chromosome.⁵¹

d) Réarrangements/fusions

Rupture d'un chromosome entraînant la juxtaposition de deux gènes qui ne sont généralement pas proches l'un de l'autre sur le plan génomique.⁵¹

1.8.4 Evolution technologique du séquençage moléculaire

Conjointement à la recherche de nouvelles thérapies ciblées, le séquençage génétique s'est développé pour permettre la recherche de nouvelles cibles thérapeutiques. Les nouvelles techniques de séquençage ont permis d'augmenter le nombre d'altérations recherchées en augmentant la vitesse de détection.

⁴⁸ FStratton, « Journeys into the Genome of Cancer Cells ».

⁴⁹ F« Lodish, H., Berk, A. and Zipursky, S.L. (2000) Section 24.2 Proto-Oncogenes and Tumor-Suppressor Genes. Molecular Cell Biology. 4th Edition, W. H. Freeman, New York. - References - Scientific Research Publishing ».

⁵⁰ FStratton et al., « The Cancer Genome ».

⁵¹ FHanna et al., « Mécanismes et conséquences des mutations ».

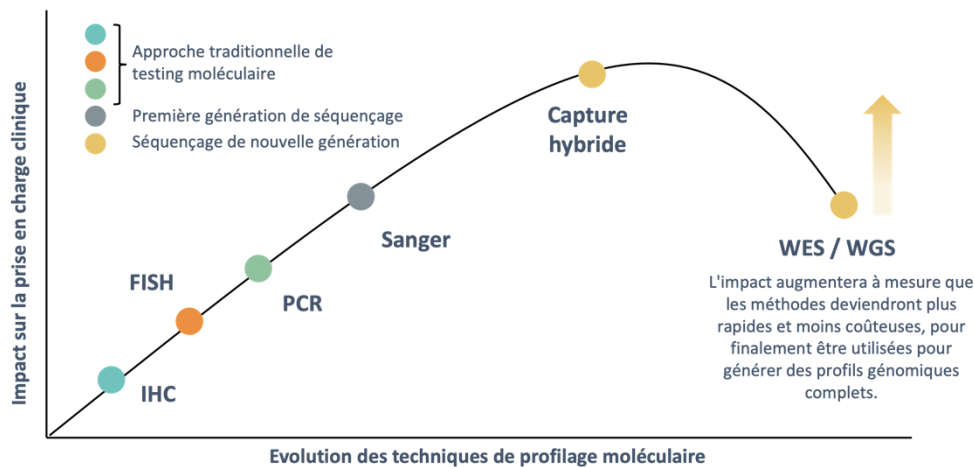


Figure 16 : Évolution du séquençage moléculaire en fonction de l'impact sur la prise en charge clinique⁵²

IHC : Immunohistochimie / FISH : Fluorescence In Situ Hybridization / PCR : Polymerase Chain Reaction / WES : Whole Exome Sequencing / WGS : Whole Genome Sequencing

1.8.5 Séquençage de première génération

Avant l'ère du séquençage haut débit, le séquençage de l'ADN reposait sur des méthodes longues, complexes et coûteuses. Les premières techniques utilisaient la digestion par ARNase ou la dégradation chimique (méthode de Maxam-Gilbert). La méthode Sanger (1977)⁵³, basée sur l'arrêt de la synthèse d'ADN par des di désoxynucléotides et la séparation des fragments par électrophorèse sur gel après clonage, est devenue la technique dominante, dite de "première génération". Son automatisation progressive, notamment avec l'introduction de marqueurs fluorescents (par exemple, séquenceur ABI 370 en 1987), a amélioré le débit mais restait relativement lente et coûteuse. Le premier séquençage du génome humain, achevé en 2003 et basé sur la technologie Sanger, a nécessité 13 ans et environ 3 milliards de dollars.⁵³

1.8.6 Séquençage de troisième génération ou séquençage haut débit

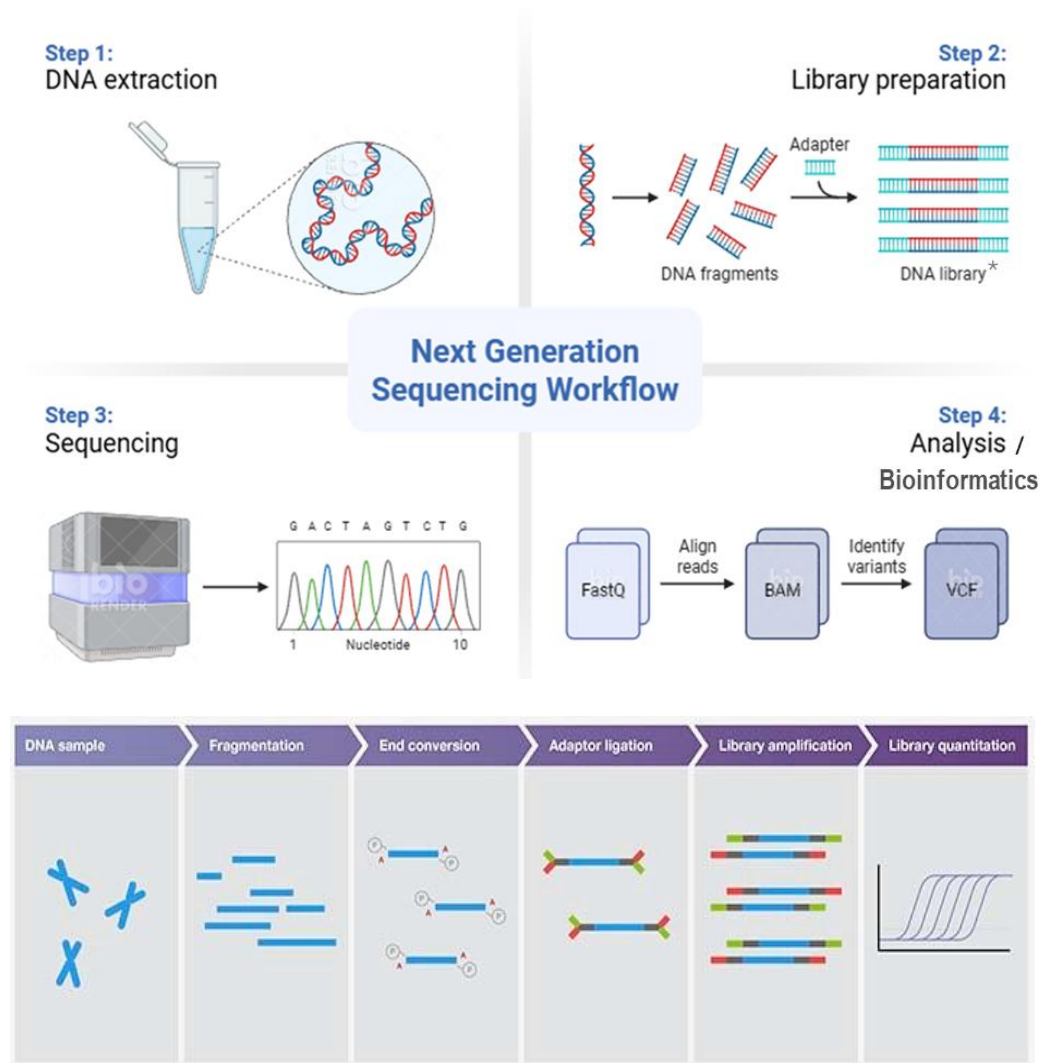
Dans les années 2000, les technologies dites de "troisième génération" ou séquençage haut débit (Next Generation Sequencing - NGS) ont émergé. Elles permettent le séquençage direct de molécules uniques d'ADN ou d'ARN, souvent beaucoup plus longues, sans étape d'amplification préalable. Ces approches offrent des avantages potentiels pour détecter des variants structuraux complexes, analyser des régions répétitives du génome ou étudier des modifications épigénétiques comme la méthylation de l'ADN.

Le flux de travail du NGS en clinique comprend la préparation de l'échantillon, le séquençage proprement dit, puis une étape importante et complexe d'analyse bio-informatique. Les données brutes ("reads") sont alignées sur un génome de référence, et les variants génétiques (mutations, insertions, délétions) sont identifiés ("variant

⁵² FDancey et al., « The Genetic Basis for Cancer Treatment Decisions ».

⁵³ FEbertz, « A Journey Through The History Of DNA Sequencing ».ebertz

calling")⁵⁴. Des métriques de qualité, telles que la profondeur de séquençage (nombre de fois qu'une base nucléotidique spécifique est lue) et la couverture (le pourcentage de la région cible qui a été séquençé au moins une fois) sont essentielles pour assurer la fiabilité des résultats. L'interprétation finale des variants détectés nécessite l'utilisation de pipelines bio-informatiques sophistiqués et de bases de données spécialisées.⁵⁵



*Collection de fragments d'acides nucléiques préparés spécifiquement pour être compatibles avec le séquenceur. Pour qu'un fragment d'ADN soit "lisible" par le séquenceur, il doit subir plusieurs transformations.

Figure 17 : Schéma du flux de travail du séquençage haut débit⁵⁶ et de préparation d'une librairie d'après "Preparation of DNA Sequencing Libraries for Illumina Systems"^{57,58}

⁵⁴ Haute Autorité de Santé. Séquençage haut débit ciblé d'un panel de gènes dans la prise en charge médicale de la leucémie lymphoïde chronique - Rapport d'évaluation. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2024.

⁵⁵ F« Interprétation d'un résultat de NGS - MSD Connect France, Le site des professionnels de santé ».

⁵⁶ F« Scientific Image and Illustration Software | BioRender ».

⁵⁷ FHess et al., « Library preparation for next generation sequencing ».

⁵⁸ FHess et al., « Library preparation for next generation sequencing ».

Cependant, si le coût du séquençage lui-même a chuté, le coût total de mise en œuvre du séquençage en routine clinique est influencé par de nombreux autres facteurs souvent moins pris en compte. Au-delà de la réaction de séquençage, il faut considérer les coûts liés à l'extraction de l'ADN/ARN, à la préparation des librairies, à l'analyse bio-informatique, au stockage des données massives, à la validation technique et biologique des résultats, ainsi qu'au temps du personnel qualifié nécessaire pour l'interprétation clinique.⁵⁹ Une étude française de 2018 a estimé que ces coûts additionnels représentaient 30 à 32 % du coût total du séquençage haut débit en pratique clinique. Se focaliser uniquement sur la baisse du coût de la réaction de séquençage donne donc une image incomplète des ressources économiques nécessaires à l'intégration clinique du séquençage haut débit.⁵⁹

1.8.7 L'avenir du séquençage haut débit

Après deux décennies de domination quasi monopolistique d'Illumina et de sa technologie SBS (Sequencing by Synthesis), le paysage mondial du séquençage à haut débit connaît une mutation sans précédent. L'expiration des brevets historiques et l'émergence de techniques alternatives marquent la fin d'une ère technologique au profit d'une concurrence agressive et innovante⁶⁰. L'ouverture des marchés occidentaux à de nouveaux acteurs brise les barrières à l'entrée et promet une réduction drastique des coûts :

MGI Tech (Technologie DNBSEQ : DNA Nanoball Sequencing): S'appuie sur le séquençage par nanobilles d'ADN via une réplication en cercle roulant (RCR : rolling circle replication). Cette méthode évite l'accumulation d'erreurs clonales, garantissant une précision accrue à moindre coût.⁶¹

Element Biosciences (Technologie ABC : Avidite Base Chemistry): S'appuie sur le séquençage par "avidité" utilisant des ligands multivalents qui se lient au modèle d'ADN avec une très haute spécificité. Cela permet de réduire considérablement la consommation de réactifs (coûts réduits) et d'obtenir des scores de qualité Q40+ (taux d'erreur inférieur à 1 sur 10 000 bases).⁶²

L'intensification de la concurrence entre MGI, Element et d'autres acteurs marque un tournant décisif vers la démocratisation du séquençage. Cette rivalité technologique devrait permettre de réduire les coûts.^{63,64}

1.8.8 Impact du séquençage haut débit sur les laboratoires de biologie

Le NGS est reconnu comme une rupture technologique qui redéfinit l'organisation des tests génétiques en oncologie.⁶⁵ Il permet l'analyse simultanée de multiples altérations génétiques à partir d'un seul échantillon, contrastant avec l'approche séquentielle région de gène par région de gène de la méthode Sanger, plus coûteuse et chronophage. Cette

⁵⁹ FSoilly et al., « Cost of exome analysis in patients with intellectual disability ».

⁶⁰ FRichter, « Illumina Loses More Patents for DNA-Sequencing Technology ».

⁶¹ F« DNBSEQ Technology | MGI-Tech | Leading Life Science Innovation ».

⁶² F« Innovative Avidite Sequencing Technology | Element Biosciences ».

⁶³ F*High Throughput NGS Systems*.

⁶⁴ F« AVITI Upgrade Complete: Sequencing Costs Drop Again at UMGC | University of Minnesota Genomics Center ».

⁶⁵ FUnicancer, *Accessibilité des tests génétiques en oncologie Groupe de travail Ligue nationale contre le cancer, Unicancer*.

capacité multiplex est particulièrement pertinente pour des pathologies comme le CBNPC, où le nombre de cibles thérapeutiques potentiellement actionnables ne cesse de croître.

1.8.9 Mise en pratique en France

Pour accompagner cette transition, la France a mis en place un réseau national de Plateformes hospitalières de Génétique Moléculaire des Cancers (PGMC), labellisées par l'Institut National du Cancer (INCa). L'INCa est un groupement d'intérêt public créé par la loi de santé publique du 9 août 2004, dans le cadre du Plan cancer 2003-2007, pour coordonner les actions de lutte contre le cancer⁶⁶. Ce réseau compte 28 plateformes réparties sur le territoire. Ces plateformes jouent un rôle central dans la standardisation des pratiques et la réalisation des tests moléculaires en routine, et elles ont été des acteurs clés dans des études nationales d'envergure comme l'étude Biomarqueurs-France.

L'activité de séquençage en oncologie a connu une croissance rapide en France. Dès 2015, 15 000 tests étaient réalisés au sein du réseau INCa.⁶⁷ Une enquête de la Haute Autorité de Santé (HAS) a rapporté plus de 63 000 actes financés via le dispositif RIHN (Référentiel des Actes Innovants Hors Nomenclature) pour la seule année 2020, tous cancers confondus.

Dans un rapport de la HAS datant de 2024 intitulé « Activité du séquençage haut débit ciblé en génétique somatique des cancers financée dans le cadre du RIHN⁶⁸ », les plateformes hospitalières de génétique moléculaire labellisées par l'INCa, les groupes privés de laboratoires de biologie moléculaires et des cabinets d'anatomocytopathologie ont rapportés 23 801 actes de NGS par an pour les cancers du poumon.

Cette intégration a nécessité des investissements importants au-delà des séquenceurs eux-mêmes. La génération de volumes massifs de données brutes impose le déploiement de pipelines bio-informatiques robustes pour l'alignement, l'appel de variants et la comparaison aux séquences de référence. L'interprétation clinique de ces données est une étape critique qui requiert une expertise spécifique pour classifier les variants et évaluer leur pertinence clinique et leur actionnabilité thérapeutique. Cela implique des besoins importants en personnel qualifié (bio-informaticiens, biologistes moléculaires, pathologistes, cliniciens) et en infrastructures de calcul et de stockage.

La fiabilité des résultats cliniques du séquençage dépend également du respect de normes de qualité strictes (par exemple les normes ISO 15189 ou ISO 17025)⁶⁹ et requiert de participer régulièrement à des programmes de contrôle de qualité externe afin de s'assurer de la détection fiable des altérations moléculaires, y compris celles présentes à faible fréquence allélique (VAF). La fréquence allélique correspond à la proportion de reads portant une mutation spécifique par rapport au nombre total de reads à cette position génomique⁷⁰. Une fréquence allélique faible peut augmenter le risque de faux négatif ou

⁶⁶ FMinistère de la santé Travail et al., « INCa (Institut national du cancer) ».

⁶⁷ FMarino et al., « Cost of cancer diagnosis using next-generation sequencing targeted gene panels in routine practice ».

⁶⁸ FHaute Autorité de Santé. *Activité du séquençage haut débit ciblé en génétique somatique des cancers financée dans le cadre du RIHN. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2024.*

⁶⁹ FTHERMES Claude, « INTRODUCTION AU SÉQUENÇAGE À HAUT DÉBIT POUR LA GÉNOMIQUE ».

⁷⁰ FJennings et al., « Guidelines for Validation of Next-Generation Sequencing-Based Oncology Panels ».

de faux positif en fonction des seuils de détection⁶⁹. La standardisation des comptes rendus, utilisant une nomenclature commune pour décrire les variants⁷¹, est également essentielle pour la clarté et l'harmonisation interprofessionnelle.

1.8.10 Identification des altérations moléculaires actionnables

Le principe de la médecine de précision en oncologie repose sur l'identification d'altérations moléculaires spécifiques (mutations ponctuelles, insertions, délétions, réarrangements, fusions de gènes, amplifications géniques) qui jouent un rôle dans la croissance et la survie des cellules tumorales.⁷² Ces altérations, souvent qualifiées « d'addictions oncogéniques », peuvent servir de cibles thérapeutiques pour des médicaments spécifiquement conçus pour les inhiber. L'identification précise de ces cibles chez un patient donné est donc une piste pour lui proposer un traitement personnalisé, potentiellement plus efficace et moins toxique que les approches conventionnelles.

1.8.11 Exemple de biomarqueurs actionnables dans le CBNPC

a) Exemple de biomarqueurs actionnable en France

- **Mutations du gène *EGFR*** : Elles sont retrouvées chez environ 10 à 15 % des patients atteints de CBNPC⁷³, avec une fréquence plus élevée dans les adénocarcinomes et chez les non-fumeurs ou anciens fumeurs. La prévalence est également significativement plus élevée chez les populations asiatiques et les femmes^{74,75}. Les mutations dites "communes" (délétions de l'exon 19 et mutation *L858R* de l'exon 21) prédisent une bonne réponse aux Inhibiteurs de Tyrosine Kinases (ITK) anti-*EGFR*. D'autres mutations, plus rares (comme les insertions dans l'exon 20), confèrent des sensibilités différentes et nécessitent des approches thérapeutiques spécifiques. La mutation de résistance *p.Thr790Met*, bien que moins fréquente en première ligne, est une cible importante lors de la progression sous ITK de première ou deuxième génération. La recherche de mutations EGFR est recommandée en France dès le stade IB résécable.⁷⁶
- **Réarrangements du gène *ALK*** : Présents chez 2 à 7 % des patients⁷⁷, ils prédisent la sensibilité aux inhibiteurs d'ALK. Le test est recommandé pour les stades avancés (III non opérables et IV)⁷⁶ et depuis peu localisé (pII - pIIIb).³¹
- **Réarrangements du gène *ROS1*** : concernent environ 1 à 2 % des CBNPC⁷⁷ et sont associés à une réponse aux ITK. Le test est recommandé pour les stades avancés dès la première ligne.⁷⁶
- **Mutations *BRAF*** : Retrouvées chez 2 à 4 % des patients⁷⁷, la mutation V600E étant la plus fréquente et la cible principale. Elle prédit la réponse à l'association d'inhibiteurs de BRAF et de MEK. Le test est recommandé pour les stades avancés.⁷⁶

⁷¹ FHart et al., « HGVS Nomenclature 2024 ».

⁷² FARCAGY-GINECO, « Les Biothérapies Anti-EGFR, Anti-VEGF Pour Les Cancers Du Poumon ».

⁷³ FGroyer, « Cancer du poumon - La success story des inhibiteurs de l'EGFR ».

⁷⁴ FHsu et al., « Impact of gender and mutational differences in hormone receptor expressing non-small cell lung cancer ».

⁷⁵ FMelosky et al., « Worldwide Prevalence of Epidermal Growth Factor Receptor Mutations in Non-Small Cell Lung Cancer ».

⁷⁶ F« Patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules : indications des tests moléculaires en vue de la prescription de traitements de pr... »

⁷⁷ FZalzman, « Biomarqueurs du Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) ».

- **Altérations de *MET*** : Les mutations entraînant un saut de l'exon 14, présentes chez environ 3 % des patients⁷⁷, sont la principale cible actionnable, répondant aux inhibiteurs de *MET*. L'amplification du gène *MET* est également explorée comme cible. Le test est recommandé pour les stades avancés.⁷⁶
- **Fusions du gène *RET*** : Identifiées chez 1 à 2 % des patients⁷⁷, elles confèrent une sensibilité aux inhibiteurs de *RET* spécifiques et au pralsetinib. Le test est recommandé pour les stades avancés.⁷⁶
- **Fusions des gènes *NTRK* (*NTRK1*, *NTRK2*, *NTRK3*)** : Très rares (<1)⁷⁷ Le test est recommandé pour les stades avancés.⁷⁶ Ces fusions confèrent une sensibilité aux inhibiteurs de *NTRK*.
- **Mutations *KRAS*** : Bien que très fréquentes (environ 30 % des adénocarcinomes), seule la mutation spécifique G12C (présente chez 12-15 % des patients *KRAS* mutés)⁷⁷ est actuellement ciblable par des inhibiteurs dédiés. Le test est recommandé pour les stades avancés. Actuellement, les inhibiteurs de *KRASG12C* sont uniquement disponibles en essai clinique depuis la clôture de l'accès précoce de l'adagrasib.
- **Mutations de *HER2* (*ERBB2*)** : Des mutations rares, notamment au niveau de l'exon 20 (insertions ou substitutions), sont reconnues comme des drivers oncogéniques et des cibles thérapeutiques émergentes. Le test est recommandé pour les stades avancés.⁷⁶

1.8.12 Marqueurs prédictifs et pronostiques en France

D'autres marqueurs sont également étudiés pour leur valeur pronostique ou prédictive de la réponse à un traitement. C'est le cas, par exemple, de *STK11*, *KEAP1*, TP53 ou encore des fusions impliquant *NRG1*.⁷⁷ Par ailleurs, l'évaluation de l'expression de la protéine PD-L1 par immunohistochimie (IHC) est un biomarqueur essentiel et incontournable pour guider l'utilisation de l'immunothérapie.⁷⁶

La multiplication des cibles actionnables rend nécessairement indispensable la création de lignes directrices communes et dynamiques ainsi qu'une formation des biologistes, pathologistes et cliniciens continue pour rester informés de ce secteur en évolution constante.

1.8.13 Pays développés vs. en voie de développement

La définition de l'actionnabilité est globalement la même dans l'ensemble des pays, car les lignes directrices des grandes sociétés savantes font référence à l'échelle internationale. De nombreux pays ou régions disposent de recommandations locales, généralement fondées sur ces référentiels internationaux, mais adaptées au contexte national ou régional. La principale différence entre les pays développés et les pays en développement réside dans la disponibilité effective des tests de dépistage et des thérapies. Si les pays s'accordent sur l'actionnabilité des biomarqueurs, l'accès aux tests diagnostiques et aux traitements ciblés reste en revanche hétérogène.

En Asie, les cliniciens ne suivent pas une recommandation nationale unique comme l'ESMO en Europe, mais s'appuient principalement sur des recommandations panasiatiques

adaptées, élaborées à partir des recommandations de l'ESMO et modifiées pour tenir compte des spécificités locales.⁷⁸

Un cas marquant de disparité entre pays développés et pays en voie de développement est par exemple visible pour la recherche de mutations dans le gène *EGFR*. Dans les économies développées, les taux de test dépassent souvent 70 %. En revanche, dans les marchés émergents, ces taux tombent souvent en dessous de 30 %. Par exemple, aux États-Unis, 78 % des patients atteints de CBNPC avancé sont testés pour *EGFR*, vs. seulement 42 % en Amérique latine et 28 % en Asie du Sud-Est.⁷⁹

Une enquête internationale indique que dans les pays à revenu élevé (High/Upper-Middle income countries - HUMIC), l'accès aux tests est bien meilleur qu'en pays à revenu faible/moyen (Low/Middle income countries - LMIC), où seuls 18,6% des répondants signalent un soutien suffisant. Les principaux obstacles cités sont les coûts, les délais et la qualité des échantillons. En conséquence, 43% des répondants indiquent traiter leurs patients avant de recevoir les résultats des biomarqueurs.⁸⁰

1.8.14 Les acteurs en France

L'intégration du NGS en oncologie, et spécifiquement pour le CBNPC, s'inscrit dans un cadre national structuré mais complexe, impliquant plusieurs acteurs institutionnels aux rôles distincts.

a) Une multitude d'acteurs

L'Institut National du Cancer (INCa)

Agence d'expertise sanitaire et scientifique, l'INCa coordonne la lutte contre le cancer en France.⁷⁶ Il élabore et diffuse des recommandations de bonne pratique clinique et des référentiels nationaux, y compris pour les tests moléculaires. L'INCa a joué un rôle clé dans la structuration de l'offre de biologie moléculaire en labellisant et soutenant le réseau des Plateformes hospitalières de Génétique Moléculaire des Cancers (PGMC) avec un maillage territorial permettant l'accès au testing moléculaire sur l'ensemble du territoire. Il a notamment financé l'implémentation initiale du séquençage haut débit de l'ADN à partir de 2013 puis celui de l'ARN (RNA-seq) à partir de 2020 au sein de ces plateformes. L'INCa promeut également de bonnes pratiques comme le "testing réflexe" (prescription automatique des tests par le pathologiste) et la gestion économe du tissu tumoral.⁷⁶

La Haute Autorité de Santé (HAS)

La HAS est chargée d'évaluer les technologies de santé (médicaments, dispositifs médicaux, actes professionnels) en vue de leur remboursement par l'Assurance Maladie. Pour les actes diagnostiques, elle évalue leur intérêt clinique (Service Attendu - SA, ou Service Rendu - SR) et leur apport par rapport aux alternatives existantes (Amélioration du Service Attendu - ASA, ou Amélioration du Service Rendu - ASR). La HAS intervient

⁷⁸ FLee et al., « Pan-Asian Adapted ESMO Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis, Treatment and Follow-up of Patients with Oncogene-Addicted Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer ».

⁷⁹ F« EGFR-TKI for Advanced NSCLC Market ».

⁸⁰ FStaff, « IASLC Global Survey on Biomarker Testing Reveals Progress and Persistent Barriers in Lung Cancer Biomarker Testing ».

notamment dans l'évaluation des actes inscrits au RIHN en vue de leur éventuel passage dans la nomenclature de droit commun. En 2024, la HAS a publié ses évaluations spécifiques concernant l'utilisation de panels de séquençage à haut débit pour le CBNPC, les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) et la leucémie lymphoïde chronique (LLC). La HAS développe également des guides méthodologiques, par exemple pour l'évaluation économique ou les tests compagnons.⁸¹ C'est le cas par exemple des recommandations spécifiques pour l'ADNtc dans le cancer du poumon en 2025.

Le Plan France Médecine Génomique 2025 (PFMG 2025)

Lancé pour intégrer la médecine génomique (principalement le séquençage à très haut débit - STHD : WGS/WES) dans le parcours de soins, ce plan cible des indications spécifiques : maladies rares en impasse diagnostique, prédispositions génétiques aux cancers, et certaines situations oncologiques complexes (cancers réfractaires à la première ligne, cancers pédiatriques, cancers d'origine primitive inconnue). Il s'appuie sur deux plateformes nationales de séquençage (SeqOIA et AURAGEN) et des laboratoires d'analyse spécialisés. Le PFMG 2025 a vocation à compléter l'offre de tests moléculaires existante (panels de séquençage haut débit ciblés réalisés par les PGMC), et non à s'y substituer pour les indications courantes.⁶⁵

Les Sociétés Savantes et Réseaux Régionaux

Des groupes comme l'Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique (IFCT) et la Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF) jouent un rôle important dans l'élaboration de recommandations de pratique clinique, souvent en collaboration avec l'INCa et des sociétés savantes spécialisées en génétique somatique comme le Groupe Francophone de Cytogénétique oncologique (GFCO). Des réseaux régionaux de cancérologie (ex: ONCOLOR en Lorraine, ONCO AURA en Auvergne-Rhône-Alpes via ARISTOT) produisent également des référentiels adaptés au contexte local.³¹

Les Recommandations Internationales

Les lignes directrices de l'European Society for Medical Oncology (ESMO) sont une référence majeure et sont fréquemment citées ou adaptées dans les recommandations françaises, témoignant de l'intégration de la France dans la communauté oncologique européenne.⁸²

L'organisation française de la génomique en oncologie apparaît ainsi comme un écosystème multi-acteurs (INCa, HAS, PFMG, PGMC, Sociétés Savantes) aux rôles distincts mais interconnectés. L'INCa impulse la stratégie et structure l'offre via les PGMC ; la HAS évalue la pertinence et conditionne le remboursement ; le PFMG offre un accès au séquençage haut débit pour des cas complexes ; et les sociétés savantes contribuent à la diffusion des bonnes pratiques. La navigation au sein de cet écosystème, notamment les articulations entre les différents dispositifs de financement (RIHN géré par la DGOS/Ministère, évaluation HAS pour le droit commun), représente un défi pour une intégration fluide et rapide des innovations.

⁸¹ FHaute Aut. Santé, « Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS ».

⁸² FHaute Autorité de Santé. *Activité du séquençage haut débit ciblé en génétique somatique des cancers financée dans le cadre du RIHN. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2024.*

1.9 Objectif et méthode

L'objectif principal de ce travail est d'examiner de manière approfondie l'apport du séquençage haut débit dans la prise en charge des cancers bronchiques non à petites cellules, pathologie qui demeure un enjeu majeur de santé publique par sa fréquence, sa gravité et la complexité de sa prise en charge thérapeutique. Il s'agit non seulement de mettre en lumière les bénéfices cliniques attendus de cette technologie (en termes de diagnostic moléculaire, de choix thérapeutiques personnalisés et d'amélioration potentielle du pronostic) mais également d'en explorer les implications économiques, notamment au regard de l'accessibilité, des coûts pour le système de santé et de l'évaluation des innovations en santé et sociales, avec l'implication pour la patient et ses proches de découvertes fortuites par exemple.

Pour répondre à cette problématique, nous utiliserons une méthodologie bibliographique fondée sur une revue narrative⁸³. Cette approche permet de rassembler et confronter des connaissances issues de disciplines variées, allant de l'oncologie clinique à l'économie de la santé, tout en intégrant les dimensions organisationnelles et sociétales de l'introduction du séquençage haut débit dans la pratique médicale. La revue sera structurée en plusieurs étapes successives : la formulation d'une question de recherche claire et ciblée, la réalisation d'une recherche documentaire sur l'impact du séquençage haut débit dans le cancer bronchique non à petites cellules, l'analyse critique des études cliniques publiées, et enfin, une synthèse narrative des connaissances actuelles, élargie à une discussion sur les enjeux du financement et sur les modalités d'évaluation des actes innovants dans le système de santé

⁸³ *Les revues narratives: fondements scientifiques pour soutenir l'établissement de repères institutionnels.*

METHODES

La revue narrative⁸³ est une méthode de synthèse de la littérature scientifique qui vise à présenter un état des connaissances ou une vue d'ensemble sur un sujet spécifique. Elle est particulièrement adaptée aux questions larges et complexes, souvent rencontrées en santé publique ou en sciences sociales. Contrairement à la revue systématique, elle ne suit pas un protocole standardisé, mais elle permet une compréhension plus large, intégrant des études théoriques, empiriques, qualitatives et quantitatives.

Son objectif est de :

- Résumer et analyser la littérature existante
- Mettre en lien les résultats d'études diverses
- Dégager des forces, faiblesses et tendances
- Proposer de nouvelles théories ou approches conceptuelles

Le développement d'une revue narrative suit plusieurs étapes, proches de celles d'une revue de littérature :

- Choix du sujet et formulation des questions de recherche
- Recherche documentaire
- Sélection et analyse critique des études
- Synthèse
- Rédaction et édition

La revue narrative dans ce contexte permet de traiter l'intégration du séquençage à haut débit dans la prise en charge du cancer bronchique non à petites cellules en France à travers trois enjeux différents : enjeux cliniques, technologiques, économiques et sociaux.

L'objectif de cette recherche est de répondre à la problématique suivante :

Comment intégrer les innovations techniques du séquençage à haut débit et les évolutions récentes des connaissances dans la prise en charge des cancers bronchiques non à petites cellules, tout en assurant un modèle de financement durable pour notre système de santé intégrant les enjeux sociaux et éthiques associés ?

2. Bases de données

- PubMed : Pour l'accès à la littérature médicale internationale évaluée par les pairs (essais cliniques, revues systématiques, méta-analyses, études observationnelles).
- Revues spécialisées en oncologie : Consultation ciblée de journaux de premier plan tels que The Lancet Oncology, Journal of Clinical Oncology (JCO), The New England Journal of Medicine (NEJM), et Annals of Oncology.

2.1 Sources institutionnelles et réglementaires françaises

- Haute Autorité de Santé (HAS) : Pour les rapports d'évaluation des technologies de santé, les avis sur les actes de biologie moléculaire (RIHN), les guides méthodologiques et les recommandations de bonne pratique.

- Institut National du Cancer (INCa) : Pour les recommandations cliniques nationales, les référentiels sur les biomarqueurs, les rapports d'activité des plateformes de génétique moléculaire (PGMC) et les stratégies nationales de lutte contre le cancer.
- Ministère de la Santé et de la Prévention / Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS) : Pour les informations relatives au financement (RIHN, MERRI) et à l'organisation du système de santé.
- Légifrance : Pour la consultation des décrets, arrêtés et textes de loi relatifs au financement de l'innovation (RIHN 2.0, RIHN).

2.2 Sociétés savantes et groupes coopérateurs

- European Society for Medical Oncology (ESMO) : Pour les recommandations de pratique clinique européennes, qui constituent une référence majeure en France.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN), American Society of Clinical Oncology (ASCO), American Joint Commission on Cancer (AJCC) : Pour les recommandations Américaine en internationale, et les classifications du CBNPC
- Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique (IFCT) : Pour les résultats d'études nationales (ex : Biomarqueurs-France) et les protocoles de recherche spécifiques à l'oncologie thoracique française.
- Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF) : Pour les recommandations et référentiels nationaux sur le diagnostic et le traitement du cancer bronchique.
- ONCO AURA (Dispositif Spécifique Régional Du Cancer Auvergne-Rhône-Alpes) : Pour les recommandations et référentiels nationaux sur le diagnostic et le traitement du cancer bronchique
- Groupe Francophone de Cytogénétique Oncologique (GFCO) : Pour les recommandations de génétique somatique et de génomique.

Les sources de données utilisées ont été sélectionnées pour leur rôle d'autorité en matière de santé, d'oncologie ou d'évaluation de technologies de santé.

2.3 Période de recherche

La recherche s'est principalement concentrée sur les documents publiés entre 2020 et 2025. Cette période a été choisie pour couvrir la généralisation de l'utilisation des panels en routine clinique et l'approbation de nombreuses thérapies ciblées de nouvelle génération, en ayant des informations actualisées ainsi que les évolutions majeures du cadre réglementaire et de financement en France.

Des publications fondamentales antérieures, par exemple, la découverte des mutations de *l'EGFR* en 2004 ou les premières études sur les inhibiteurs *d'ALK*, ont été incluses pour fournir le contexte historique nécessaire à l'introduction et à la compréhension du sujet. D'autres sources antérieures, toujours d'actualité, ont également été utilisées pour fluidifier la lecture du rapport.

2.4 Mots-clés

La recherche a été effectuée en anglais en utilisant des combinaisons de mots-clés structurées par thèmes.

Thème	Mots-clés (Anglais)
Clinique	Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC, lung adenocarcinoma
Technologique	Next-Generation Sequencing, NGS, CGP, Comprehensive Genomic Profiling, gene panel, liquid biopsy, circulating tumor DNA, ctDNA
Économique	Cost-effectiveness, cost, value, budget, value-based

Tableau 1 : Mots clés et catégorisation utilisés pour la recherche narrative.

La recherche bibliographique s'est effectuée en deux parties. Une première partie sur la thématique du cancer du poumon non à petites cellules et les technologies de séquençage, et une seconde recherche liée aux enjeux économiques, sociaux et sociétaux. La méthodologie utilisée est décrite dans le graphique 1.

2.5 Sélection et analyse

Un processus de sélection a été appliqué pour ne retenir que les sources les plus pertinentes et fiables.

Critères d'inclusion :

- Articles originaux, revues de la littérature, revues systématiques et méta-analyses publiés dans des revues à comité de lecture.
- Rapports officiels, recommandations et avis publiés par les autorités sanitaires (HAS, INCa) et les sociétés savantes reconnues (ESMO, NCCN, ASCO, IFCT, SPLF, ONCO AURA).
- Études portant spécifiquement sur le CBNPC et l'utilisation du SHD.
- Analyses économiques (coût-efficacité, impact budgétaire) menées dans le contexte français ou dans des systèmes de santé européens comparables.
- Documents rédigés en français ou en anglais.

Critères d'exclusion :

- Éditoriaux, lettres à l'éditeur, opinions d'experts non étayées.
- Recherche purement fondamentale ou préclinique (études in vitro ou sur des modèles animaux).
- Documents obsolètes (par exemple, recommandations cliniques ou réglementations ayant été remplacées).

- Sources redondantes (par exemple, un résumé de congrès a été écarté si l'article complet correspondant était disponible).

2.6 Synthèse

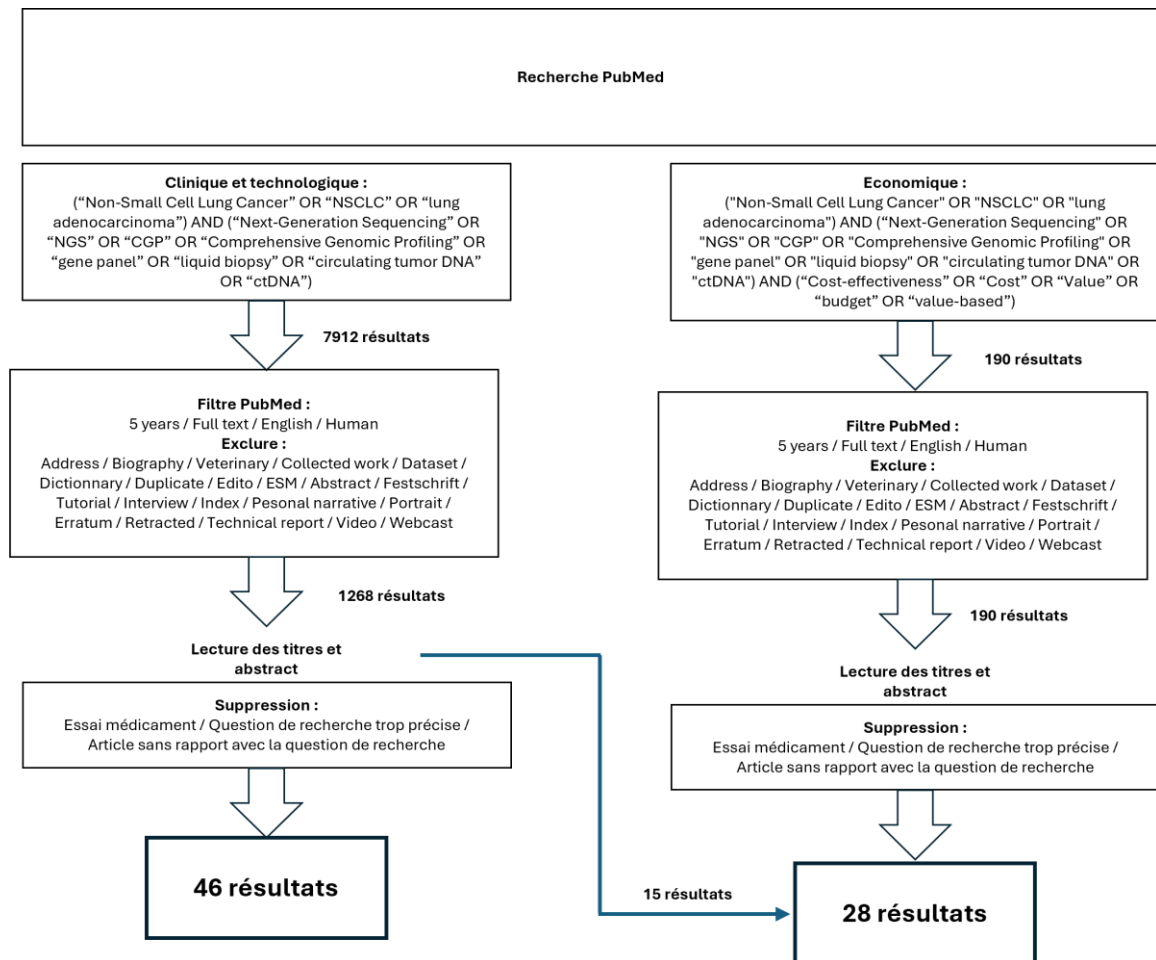
Le processus s'est déroulé en plusieurs étapes :

- Revue initiale : Un premier tri a été effectué sur la base des titres et des résumés pour évaluer la pertinence de chaque document par rapport à la problématique.
- Lecture approfondie : Les documents présélectionnés ont fait l'objet d'une lecture approfondie pour analyser les informations relatives à la question de recherche et aux aspects cliniques, technologiques, organisationnels, réglementaires et économiques.
- Les publications d'auteurs français reconnus, abordant la question de recherche dans le contexte national et portant sur le cancer du poumon non à petites cellules, ont été privilégiées pour une analyse critique approfondie dans ce rapport. D'autres articles influents ont été examinés et sont décrits plus succinctement dans ce rapport afin d'apporter du contexte et de la perspective, et de mieux cerner les enjeux à l'échelle internationale.
- Synthèse narrative : Les informations extraites ont été organisées et synthétisées de manière thématique pour construire une narration logique et cohérente. Cette approche a permis de mettre en évidence les liens entre les avancées technologiques, les preuves cliniques, les défis organisationnels et les complexités du financement.
- Analyse critique : Tout au long du processus, une analyse critique a été menée pour identifier les forces, les faiblesses et les lacunes des données disponibles, ainsi que les points de consensus et de controverse dans la littérature et les recommandations.

RÉSULTATS ET DISCUSSION

3. Résultats de la recherche bibliographique

L'analyse bibliographique réalisée sur PubMed, visant à offrir une vue d'ensemble de la question de recherche, est présentée ci-dessous dans le graphique 1. Ce graphique illustre le processus de recherche et les différentes étapes de sélection des articles jugés pertinents.



Graphique 1 : Diagramme du cheminement de la recherche bibliographique PubMed

Au total, 74 articles ont été retenus pour leur pertinence, mais tous n'ont pas fait l'objet d'une analyse détaillée dans le présent rapport. Par ailleurs, d'autres publications ont été sélectionnées spécifiquement sur des sites spécialisés afin de contextualiser ces travaux et de les mettre en perspective avec les recommandations de référence concernant le cancer du poumon non à petites cellules.

3.1 Conclusion

Parmi les 74 références sélectionnées dans le cadre de la recherche PubMed, les articles traitant spécifiquement du cancer du poumon dans le contexte français ont fait l'objet d'une

analyse approfondie. Ces publications ont été retenues comme fil conducteur, sur la base de leur impact et de la reconnaissance de leurs auteurs au sein de la communauté clinique nationale, permettant ainsi d'établir un socle solide du consensus français. Cette analyse a été complétée par d'autres publications, examinées de manière plus succincte, qui viennent corroborer les résultats des études principales ou présenter, le cas échéant, des perspectives différentes afin de maintenir un prisme français fort, centré sur le cancer du poumon, tout en enrichissant l'analyse par une mise en perspective internationale.

Prisme clinique

La prise en charge du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) a connu une transformation paradigmatique au cours des deux dernières décennies. Historiquement fondée sur la classification histologique de la tumeur, l'approche thérapeutique a évolué vers une médecine de précision, où les caractéristiques moléculaires de la tumeur dictent la stratégie de traitement. Le CBNPC s'est ainsi imposé comme le prototype de l'oncologie de précision, démontrant que l'identification d'altérations génomiques spécifiques, qualifiées de "drivers" ou "addictions oncogéniques", peut conduire à des thérapies ciblées efficaces.

Face à cette complexité croissante et au rythme des découvertes scientifiques (tant sur le plan génétique que thérapeutique), le rôle des sociétés savantes est devenu crucial pour limiter les inégalités de prise en charge des patients. Des instances internationales, telles que l'ESMO (European Society for Medical Oncology) au niveau européen ou encore l'AJCC (American Joint Commission on Cancer) ou l'ASCO (American Society of Clinical Oncology) au niveau américain, établissent les standards de soins internationaux, synthétisant les données probantes pour guider les cliniciens du monde entier. Parallèlement, des référentiels régionaux, tels que le référentiel AURA (Auvergne-Rhône-Alpes), élaborés par des réseaux d'experts, jouent un rôle complémentaire essentiel en traduisant ces standards internationaux en recommandations pratiques, adaptées aux spécificités du système de santé local.

4. Recommandation des sociétés savantes

En France, les recommandations les plus couramment utilisées sont celles de l'ESMO et des sociétés savantes françaises telles que l'IFCT, la SPLF et le référentiel AURA qui adapte ces recommandations au contexte français. L'accès au marché des thérapies innovantes en Europe et en France étant désormais conditionné à une approbation de l'EMA (European Medicines Agency), faisant foi dans l'ensemble des États membres de l'Union européenne. Le référentiel AURA vient compléter ces recommandations européennes en tenant compte des spécificités du système français, notamment en matière de remboursement — condition sine qua non pour permettre la prescription — ainsi que des dispositifs d'accès compassionnel (AC) et d'accès précoce (AP), dont les modalités peuvent varier d'un pays à l'autre.

4.1 Recommandations de l'ESMO

L'ESMO, en tant qu'organisation de référence en oncologie clinique en Europe, a développé un corpus de recommandations pour la prise en charge du CBNPC. Celles-ci se distinguent par leur caractère dynamique³⁴ et leur focalisation sur une approche entièrement guidée par la biologie moléculaire, en particulier pour les patients atteints d'une maladie métastatique présentant une addiction oncogénique.

4.1.1 Recommandations dynamiques

Le domaine de l'oncologie de précision est caractérisé par une production de données scientifiques à un rythme sans précédent, avec de nouvelles approbations de médicaments, l'identification de nouveaux biomarqueurs et la compréhension de nouveaux mécanismes de résistance qui modifient la pratique clinique plusieurs fois par an. Les cycles de publication traditionnels des recommandations, souvent espacés de plusieurs années, sont devenus inadaptés, laissant les cliniciens avec des directives potentiellement obsolètes.

En réponse directe à ce défi, l'ESMO a adopté un format innovant pour ses recommandations les plus critiques : les "Living Guidelines"⁸⁴. Il s'agit d'un changement fondamental pour la pratique des cliniciens et dans le mode de fonctionnement de ces sociétés. Ces guides sont conçus pour être mis à jour de manière continue et interactive, intégrant les nouvelles données probantes dès leur validation. Ce format dynamique garantit que les cliniciens disposent en permanence des recommandations les plus actuelles pour la prise de décision. Les lignes directrices de référence pour le CPNPC métastatique avec addiction oncogénique, intitulées "Oncogene-Addicted Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: ESMO Clinical Practice Guideline"⁸⁵, sont maintenues à jour, avec des versions régulièrement actualisées. Cette approche reflète la reconnaissance par une société savante majeure que la vitesse de l'innovation a rendu les anciens modèles de publication caducs, et impose aux praticiens un engagement constant avec un flux d'information continu, redéfinissant ainsi les exigences de la formation médicale.

4.1.2 Recommandation de stratégie de testing moléculaire de l'ESMO

L'ESMO recommande l'utilisation d'un panel NGS (New Generation Sequencing) multiplexé avec la couverture minimale suivante⁸⁴ :

- Mutations du gène *EGFR* (couvrant les exons 18 à 21) [I, A]
- Réarrangements (translocations ou fusions) du gène *ALK* [I, A]
- Réarrangements du gène *ROS1* [II, A]
- Mutations *BRAF* V600 [II, A]
- Réarrangements du gène *NTRK* (1, 2 et 3) [II, A]
- Mutations entraînant un saut de l'exon 14 de *MET* [II, A]
- Réarrangements du gène *RET* [II, A]
- Mutations *KRAS* G12C [II, A]
- Mutations du gène *HER2 (ERBB2)* [II, A]

⁸⁴ F« ESMO Living Guideline: Oncogene-Addicted Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer | ESMO ».living

⁸⁵ FHendriks et al., « Oncogene-Addicted Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer ».oncogene-addici

4.2 Recommandation de stratégie de testing moléculaire Française

Organisme	ESMO	INCa	HAS
Alération			
Mutation d'EGFR (exons 18 à 21) Del19, L858R T790M mutations rares* Insertion ex20	✓	✓	✓
BRAF V600E	✓	✓	✓
MET Amplification Mutations exon 14	✓	✓	C
KRAS G12C	✓	✓	✓
ALK Fusions (mutations de résistance)	✓	✓	✓
ROS1 Fusions (mutations de résistance)	✓	✓	✓
RET Fusion	✓	✓	✓
NTRK1/2	✓	✓	C
HER2/ERBB2 Mutations hotspot	✓	✓	P
HER2/ERBB2 Amplifications	✓	D	P
Mutations de TP53, STK11 et KEAP1	-	D	-
Fusions de NRG1	-	D	-

C : Le statut mutationnel des gènes *MET* et *NTRK1/2/3* conditionne le recours à une thérapie ciblée disposant d'un accès compassionnel octroyé par l'ANSM

P : A inclure potentiellement. L'analyse de ce gène relève toujours du cadre de la recherche et non des soins courants

D : Altérations émergentes à discuter

Figure 18 : Sélection des gènes à inclure dans le panel chez les patients ayant un CBNPC aux stades localement avancés non réséqués/non résécables et métastatiques selon l'ESMO⁸⁴, l'INCa⁸⁶ et la HAS⁸⁷.

⁸⁶ FCancer, « Cancers bronchopulmonaires et pleuraux ».

⁸⁷ Haute Autorité de Santé. Séquençage haut débit ciblé d'un panel de gènes dans la prise en charge médicale du cancer du poumon - Recherche des altérations moléculaires somatiques. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2024.

4.3 Échelle ESCAT

L'avènement du NGS a généré un déluge d'informations génomiques, présentant aux cliniciens des rapports complexes listant de multiples altérations, dont la pertinence clinique est souvent incertaine. Pour répondre à ce défi, l'ESMO a développé un outil structuré et fondé sur les preuves : l'échelle ESCAT⁸⁸.

L'échelle ESCAT (ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets), introduite en 2018, a été conçue pour créer un langage commun et standardisé permettant de hiérarchiser la pertinence clinique des altérations génomiques identifiées dans les tumeurs⁸⁸. Son principe est de classer chaque couple "altération moléculaire - thérapie ciblée" en fonction du niveau de preuve scientifique qui soutient son efficacité dans un contexte tumoral donné (par exemple, dans le CPNPC)⁸⁸.

4.3.1 Structure

L'échelle ESCAT est structurée en plusieurs niveaux hiérarchiques, ou "Tiers", qui vont du niveau de preuve le plus élevé (Tier I) à l'absence de preuve d'actionnabilité (Tier X).

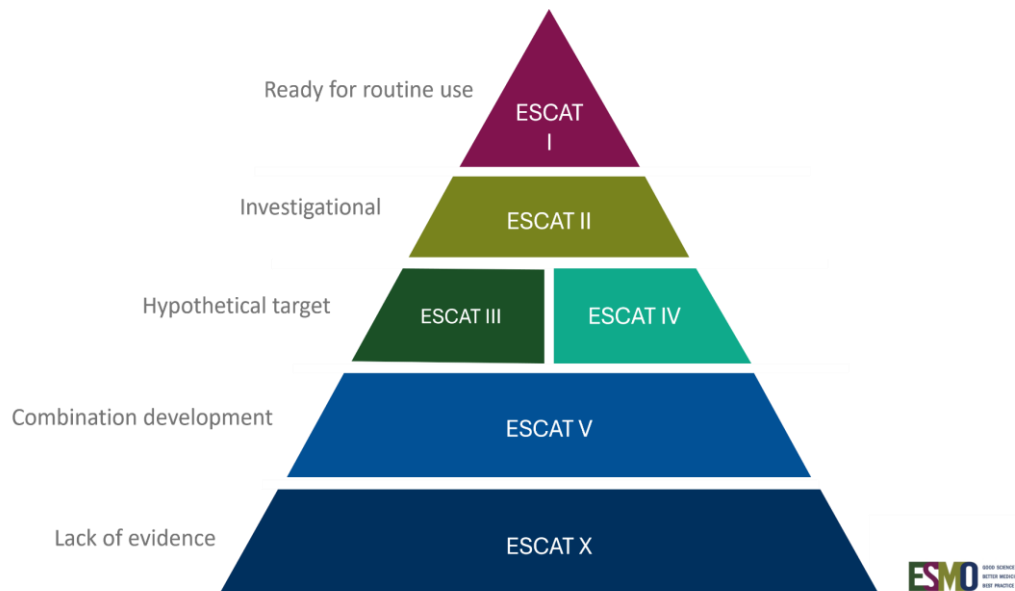


Figure 19 : ESMO Scale for Clinical Actionability of Molecular Targets d'après A Framework to Rank Genomic Alterations as Targets for Cancer Precision Medicine: The ESMO Scale for Clinical Actionability of Molecular Targets (ESCAT)⁸⁸

⁸⁸ FMateo et al., « A Framework to Rank Genomic Alterations as Targets for Cancer Precision Medicine ».

Tier ESCAT	Niveau de Preuve Requis	Implication Clinique
I-A	Données d'un essai clinique prospectif et randomisé démontrant une amélioration cliniquement significative d'un critère de survie (survie globale ou sans progression) dans un type de tumeur donné.	Le traitement ciblé est considéré comme un standard de soins pour les patients porteurs de l'altération.
I-B	Données d'un essai clinique prospectif non-randomisé (à un bras) démontrant un bénéfice clinique significatif (selon l'échelle ESMO-MCBS) dans une population de patients bien définie par le biomarqueur.	Le traitement ciblé est considéré comme un standard de soins.
I-C	Données d'essais cliniques "agnostiques" (de type basket trial) démontrant un bénéfice clinique significatif dans plusieurs types de tumeurs pour une même altération moléculaire.	Le traitement ciblé est considéré comme un standard de soins indépendamment du type histologique.
II-A	Données probantes issues d'études rétrospectives qui suggèrent un bénéfice clinique significatif de la thérapie ciblée dans une sous-population moléculairement définie.	Le traitement peut être considéré, mais idéalement dans le cadre d'une collecte de données prospectives (registre ou essai clinique) pour confirmer le bénéfice.
II-B	Données d'un essai clinique prospectif montrant une activité antitumorale (ex: taux de réponse élevé) mais sans démonstration d'un bénéfice sur la survie.	Le traitement peut être considéré, mais idéalement dans le cadre d'une collecte de données prospectives pour valider le bénéfice clinique.
III-A	L'association altération-médicament a démontré un	L'utilisation "off-label" peut être discutée en réunion de

	bénéfice clinique (Tier I ou II) mais dans un type de tumeur différent de celui du patient.	concertation pluridisciplinaire (RCP), mais l'inclusion dans un essai clinique est à privilégier.
III-B	L'altération a un impact fonctionnel prédit similaire à une altération de Tier I ou II (ex: même gène, même voie de signalisation), mais l'altération spécifique n'a pas été validée cliniquement.	L'inclusion dans un essai clinique est la seule option recommandée.
IV	Preuves d'actionnabilité issues uniquement de modèles précliniques (in vitro ou in vivo).	Ne doit pas guider la décision thérapeutique en routine. Pertinent uniquement pour la recherche fondamentale ou les essais de phase très précoce.
V	Preuves soutenant des approches de co-ciblage (combinaisons de médicaments), l'agent seul n'ayant pas montré de bénéfice suffisant.	Pertinent uniquement dans le cadre d'essais cliniques évaluant des stratégies de combinaison.
X	Absence totale de preuves soutenant une quelconque actionnabilité clinique ou préclinique.	L'altération doit être ignorée pour la prise de décision clinique.

Tableau 2 : ESMO Scale for Clinical Actionability of Molecular Targets d'après A Framework to Rank Genomic Alterations as Targets for Cancer Precision Medicine: The ESMO Scale for Clinical Actionability of Molecular Targets (ESCAT)⁸⁸

L'échelle ESCAT n'est pas un simple outil académique, elle est directement intégrée dans les guidelines de l'ESMO pour le CBNPC afin de justifier et de pondérer chaque recommandation de test et de traitement. Un clinicien recevant un rapport NGS peut ainsi immédiatement distinguer une altération de Tier I, qui impose une action thérapeutique, d'une altération de Tier III, qui doit inciter à rechercher un essai clinique, ou d'une altération de Tier IV, qui doit être écartée de la décision en routine.

4.3.2 Échelle ESCAT appliquée au CBNPC

Gène / Altération	Prévalence (approximative)	Niveau ESCAT	Thérapies Ciblées Approuvées/Recommandées (FDA/EMA)
<i>EGFR</i> (mutations communes ex19del, L858R)	~15% (Caucasiens), ~50% (Asiatiques)	I-A	Osimertinib, Gefitinib, Erlotinib, Afatinib, Dacomitinib
<i>EGFR</i> (mutation de résistance T790M)	~50-60% des résistances aux TKI 1G/2G	I-A	Osimertinib
<i>ALK</i> (fusions)	~5%	I-A	Alectinib, Brigatinib, Lorlatinib, Ceritinib, Crizotinib
<i>ROS1</i> (fusions)	~1-2%	I-B	Crizotinib, Entrectinib, Lorlatinib
<i>BRAF</i> (mutation V600E)	~2%	I-B	Dabrafenib + Trametinib
<i>NTRK</i> (fusions 1/2/3)	<1%	I-C	Larotrectinib, Entrectinib
<i>MET</i> (saut de l'exon 14)	~3%	I-B	Capmatinib, Tepotinib
<i>RET</i> (fusions)	~1-2%	I-B	Selpercatinib, Pralsetinib
<i>KRAS</i> (mutation G12C)	~12%	II-B	Sotorasib, Adagrasib

<i>HER2</i> (ERBB2) (mutations exon 20)	~2-5%	II-B	Fam- trastuzumab deruxtecan-nxki
<i>EGFR</i> (insertions exon 20)	~4-10%	II-B	Amivantamab, Mobocertinib

Tableau 3 : ESMO Scale for Clinical Actionability of Molecular Targets CBNPC métastatique avec addiction oncogénique d'après ESMO Living Guideline: Oncogene-Addicted Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer⁸⁴

4.4 Complémentarité des référentiels nationaux, exemple du référentiel AURA

Le référentiel AURA³¹ ne se positionne pas en compétition avec celui de l'ESMO, mais plutôt comme sa version opérationnalisée, en pratique clinique en France.

Les principales différences sont les suivantes :

- Accès aux médicaments : Le référentiel AURA intègre de manière explicite les dispositifs français d'accès précoce (AP) et d'accès compassionnel (AC), qui permettent d'utiliser des médicaments innovants avant leur remboursement officiel. Des molécules comme l'adagrasib (*KRAS* G12C), l'amivantamab (*EGFR* ex20ins), ou le repotrectinib (*ROS1/NTRK*) sont ainsi positionnées dans les algorithmes d'AURA avec la mention de leur statut d'accès spécifique. L'ESMO recommande sur la base de la preuve scientifique seule, tandis qu'AURA recommande sur la base de la preuve et de l'accessibilité réelle pour le patient en France à un instant T³¹.
- Lignes de traitement ultérieures : Les arbres décisionnels d'AURA pour les traitements de deuxième ligne et au-delà sont plus finement adaptés aux options effectivement remboursées et disponibles en France, ainsi qu'aux essais cliniques ouverts sur le territoire national²⁹.

Si les recommandations nationales et internationales préconisent toutes l'utilisation du NGS en première intention avec un panel minimal d'une dizaine de gènes environ, la multiplication des cibles actionnables identifiées par les sociétés savantes et l'essor des thérapies associées soulèvent la question de l'élargissement de ces panels. En effet, un panel plus large pourrait non seulement éviter de manquer certaines altérations directement actionnables, mais aussi fournir des informations précieuses sur des mécanismes de résistance ou d'adaptation thérapeutique. Un essai clinique de phase II a eu pour objectif de répondre à cette question : dans un paysage où le nombre de gènes testés s'étend continuellement, est-ce qu'un panel de gènes plus large, par rapport à un panel plus limité, se traduit par un bénéfice clinique tangible pour le patient ?

4.5 Place des RCP moléculaires (Réunion de Concertation Pluridisciplinaire moléculaire)

Depuis le Plan Cancer 2003-2007, la concertation pluridisciplinaire s'est imposée comme le socle de la qualité des soins en cancérologie, au point que l'examen de chaque dossier en réunion de RCP est désormais une obligation légale inscrite au Code de la santé publique.⁸⁹ Cette exigence, devenue une condition technique indispensable pour tout établissement de santé, prend aujourd'hui une dimension nouvelle avec la RCP moléculaire. Celle-ci intègre des données techniques du NGS, telles que la profondeur de séquençage et la couverture du panel, afin de garantir que l'absence d'altération détectée reflète une réalité biologique. Dans ce cadre, le biologiste occupe une place centrale pour isoler des variants d'intérêt, même à faible fréquence allélique. Parallèlement, l'émergence de l'ADN tumoral circulant, ou biopsie liquide, offre une alternative précieuse, qui peut être utilisée après discussion en RCP lors de situations d'urgence thérapeutique ou lorsque la tumeur primaire demeure inaccessible.⁹⁰

L'avènement des grands panels de séquençage a entraîné une augmentation de données dont la signification clinique n'est pas toujours immédiate. L'interprétation de ces variants constitue désormais l'une des missions de la RCPm, nécessitant une classification rigoureuse sur une échelle de pathogénicité. Si les variants bénins des classes 1 et 2 sont généralement écartés et que les classes 4 et 5 orientent généralement vers des thérapies ciblées, les variants de signification incertaine (VUS), appartenant à la classe 3, représentent un véritable défi. Pour les décrypter, la RCPm croise la littérature scientifique et les bases de données génomiques.⁹¹

Face à une tumeur présentant des altérations multiples, la RCPm doit hiérarchiser les cibles pour identifier la thérapie la plus prometteuse, en s'appuyant par exemple sur l'échelle ESCAT⁸⁸ de l'ESMO pour harmoniser les décisions. Lorsqu'une cible inhabituelle est détectée, la discussion peut s'orienter vers l'extrapolation de données d'efficacité issues d'autres pathologies. Ces décisions, souvent basées sur un score ESCAT III, ouvrent la voie à des stratégies innovantes ou à l'intégration des patients dans des essais cliniques de type « basket », où le traitement est dicté par la mutation plutôt que par l'organe d'origine.

En France, la RCPm joue un rôle critique dans l'encadrement des prescriptions hors AMM, particulièrement pour les patients en impasse thérapeutique. La réforme du système français a simplifié l'accès à l'innovation tout en renforçant le suivi en vie réelle à travers divers dispositifs dérogatoires. La RCPm navigue ainsi entre les autorisations d'accès précoce pour les molécules en devenir, les accès compassionnels pour les besoins non couverts, et les cadres de prescription compassionnels pour les médicaments déjà autorisés dans d'autres indications. Cette mission fondamentale se prolonge par l'inclusion des patients dans des essais « biomarker-driven », où l'expertise de la réunion permet de faire correspondre avec précision le profil moléculaire du patient aux critères rigoureux des protocoles de recherche. Enfin, face à la résistance thérapeutique, la RCPm peut intervenir

⁸⁹ FCancer, « La réunion de concertation pluridisciplinaire ».

⁹⁰ F« Réunions de concertation pluridisciplinaire ».

⁹¹ FGroupe de Travail du Réseau NGSdiag, *Homogénéisation de l'interprétation de variants de séquence générés par les analyses en NGS.homo*

pour décrypter les mécanismes d'échappement tumoraux et réorienter la stratégie de soins.⁹²

4.6 Panels génétiques larges vs panels limités pour guider le traitement des patients

4.6.1 Présentation de l'étude ProfILER-02

L'étude ProfILER-02⁹³ (A multicentric, prospective cohort study aiming to evaluate the added value of a large molecular profiling panel (315 cancer-related gene panel [FoundationOne]) *versus* a limited molecular profiling panel (74 cancer-related gene panel [CONTROL]) in advanced solid tumours) est un essai clinique multicentrique et prospectif, qui a évalué l'impact de l'utilisation d'un panel génétique étendu, le Foundation OneCDX (F1CDX) couvrant 324 gènes, par rapport à un panel plus restreint, le panel de contrôle interne (CTL) qui couvre 87 gènes, pour guider la prise en charge thérapeutique basées sur des biomarqueurs (molecular-based recommended therapies : MBRT) chez des patients atteints de tumeurs solides avancées ou métastatiques. L'objectif principal de l'étude était de déterminer si un panel plus large pouvait augmenter la proportion de patients pour lesquels une MBRT serait identifiée.

4.6.2 Méthodologie de l'étude ProfILER-02

La population de l'étude comprenait 339 patients randomisés, atteints de tumeurs solides avancées ou métastatiques, pour lesquels un échantillon tumoral avait été collecté. Les patients étaient sous traitement standard de première ou de deuxième ligne au moment de l'inclusion, et le profilage génomique était réalisé en attendant la progression de la maladie. Le protocole excluait les patients atteints de cancers porteurs de mutations oncogéniques déjà connues et ciblables par des thérapies standard.

Deux panels de gènes étaient ensuite réalisés : le F1CDX (panel de 324 gènes) et le panel CTL (87 gènes), puis les résultats étaient analysés en réunion de concertation pluridisciplinaire moléculaire (RCP moléculaire), réunion réunissant plusieurs spécialistes : oncologues, biologistes, généticiens, pathologistes... Pour interpréter les résultats de tests moléculaires et identifier les MBRT. Seul le panel du groupe dans lequel était randomisé le patient était révélé lors de la RCP. (Le second panel restait non révélé jusqu'à la progression du patient ou si le premier panel ne permettait pas d'identifier de MBRT).

4.6.3 Objectif de l'étude ProfILER-02

L'objectif était de démontrer une augmentation d'au moins 10 points de pourcentage dans l'identification des MBRT avec le panel F1CDX par rapport au panel CTL

4.6.4 Résultats de l'étude ProfILER-02

a) Objectif principal

⁹² F« Place des RCP moléculaires en cancérologie digestive ».

⁹³ FTrédan et al., « Broad versus Limited Gene Panels to Guide Treatment in Patients with Advanced Solid Tumors ».

En utilisant les données appariées issues des deux panels pour chaque patient, la proportion de patients pour lesquels une thérapie basée sur un biomarqueur (MBRT) a été identifiée était de 51,6 % avec le panel F1CDX (n = 175) contre 36,9 % avec le panel CTL (n = 125), ce qui correspond à une augmentation significative de 14,8% en faveur du panel F1CDX par rapport au panel CTL (test de McNemar : P < 0,001).

L'étude a donc atteint son critère de jugement principal, en démontrant l'augmentation attendue d'au moins 10% dans l'identification des MBRT avec F1CDX par rapport à CTL.

% of patients with at least one alteration identified n=339		CTRL panel		
		+	-	Total
F1CDx panel	+	31,9%	19,8%	51,6%
	-	5,0%	43,4%	48,4%
	Total	36,9%	63,3%	100%

Tableau 4 : Proportion de patients avec au moins une altération identifiée⁹³

b) Objectif secondaire

Parmi les 339 patients, 51 ont bénéficié d'une initiation d'un MBRT, quel que soit le panel utilisé.

Le panel F1CDX a conduit à l'initiation d'un MBRT chez 48 patients (14,2 %), contre 30 patients (8,8 %) avec le panel CTL, soit une augmentation de 5,4 points de pourcentage en faveur de F1CDX (test de McNemar : P < 0,001).

Au total, 27 patients (8,0 %) ont eu une MBRT initiée sur la base des deux panels, tandis que 3 patients (0,9 %) supplémentaires ont eu une MBRT initiée exclusivement avec CTL, et 21 patients (6,2 %) exclusivement avec F1CDX, aboutissant à 24 cas discordants (7,1 %).

% of patients with at least one MBRT initiated		CTRL panel		
		+	-	Total
F1CDx panel	+	8%	6,2%	14,2%
	-	0,9%	85%	85,8%
	Total	8,8%	91,2%	100%

Tableau 5 : Proportion de patients avec au moins un MBRT initié⁹³

4.6.5 Conclusion et discussion

L'étude ProfiLER-02 fournit une perspective nuancée et cruciale sur la valeur du profilage génomique étendu en oncologie de précision. Sur le plan technique, elle démontre que l'utilisation d'un panel de gènes large est supérieure à un panel restreint pour l'identification des altérations moléculaires actionnables et cela se traduit par une augmentation significative du nombre de patients pour lesquels une thérapie est recommandée, et une augmentation plus modeste, mais également significative, du nombre de thérapies initiées.

Cependant, l'augmentation de la détection ne s'est pas traduite par une amélioration des résultats cliniques. Cette divergence met en évidence un défi fondamental de la médecine de précision : la valeur des panels étendus est conditionnée par la capacité du système de soins à exploiter ces informations de manière rapide et pertinente. Pour les patients atteints de cancers agressifs pour qui les options standard sont épuisées, le temps est un facteur critique. Les limitations logistiques, la rapidité de la progression de la maladie et la faible actionnabilité clinique des cibles identifiées ont collectivement réduit le bénéfice potentiel de la technologie.

L'étude ProfiLER-02 rappelle l'intérêt de l'extension des panels d'un point de vue clinique mais présente également les défis qui restent à surmonter pour optimiser le plein potentiel de l'oncologie de précision. Elle confirme la nécessité de continuer à innover, mais elle souligne que le futur de la médecine personnalisée dépend autant de la simplification des processus cliniques et de l'amélioration de l'accès aux thérapies que de l'optimisation des délais de rendu et d'exploitation des résultats.

4.7 Panels génétiques larges vs. panels limités, un consensus scientifique international

L'étude PROFILER-02 apporte des éléments solides sur l'intérêt d'utiliser un panel de gènes plus large pour la prise en charge du CBNPC dans le contexte français. Ses résultats sont cohérents avec ceux d'autres études internationales ayant également exploré la question de l'élargissement des panels, tant dans le cancer du poumon que dans d'autres types de tumeurs. De manière convergente, ces travaux montrent qu'une extension du panel est généralement associée à une augmentation du taux d'actionnabilité, c'est-à-dire à une plus grande probabilité d'identifier des altérations moléculaires pouvant orienter une prise en charge thérapeutique personnalisée.

Étude	Objectif de la Recherche	Principaux résultats
-------	--------------------------	----------------------

<p>Translational and clinical comparison of whole genome and transcriptome to panel sequencing in precision oncology (Kerle et al., 2025)⁹⁴</p>	<p>Comparer l'exhaustivité et l'utilité clinique du Séquençage du Génome Entier (WGS) et du Transcriptome (TS) par rapport au séquençage par panel ciblé chez des patients atteints de tumeurs avancées ou rares.</p>	<p>Les techniques de séquençage plus larges (WGS/TS) ont permis d'identifier des altérations additionnelles par rapport aux panels ciblés, y compris des altérations non-codantes ou des fusions de gènes complexes, conduisant potentiellement à des recommandations thérapeutiques différentes chez une partie significative des patients (30%) par rapport au panel seul.</p>
<p>Comparison of the clinical utility of two different size next generation sequencing (NGS) gene panels for solid tumours (Özdemir et al., 2020)⁹⁵</p>	<p>Quantifier l'utilité clinique (nombre d'altérations actionnables) de deux panels NGS de tailles différentes (Panel 50 gènes vs. Panel 315 gènes) pour divers types de tumeurs solides, y compris le cancer du poumon.</p>	<p>Le panel plus large (315 gènes) a constamment identifié plus d'altérations actionnables, avec un gain médian de 50% d'actionnabilité par rapport au petit panel, atteignant spécifiquement 45,2 % de gain d'actionnabilité dans le CBNPC. Ce gain est principalement attribué à la couverture de gènes liés à la déficience de réparation par recombinaison homologue (HRD) et à l'instabilité microsatellitaire (MSI).</p>
<p>Comprehensive Genomic Profiling Versus Sequential Single-Gene Testing in Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Cost-</p>	<p>Effectuer une revue systématique pour comparer le profilage génomique complet (NGS) au dépistage séquentiel par test monogénique chez les patients atteints de CBNPC, en se concentrant sur l'identification de drivers oncogéniques et l'analyse coût-efficacité.</p>	<p>Le profilage génomique complet (NGS) a permis un taux d'identification de drivers oncogéniques plus élevé (médiane de 38,7 % vs 23,2 %) et une réduction du temps de test global. L'analyse coût-efficacité a montré que le NGS était une stratégie dominante (plus efficace et moins coûteuse) en évitant les re-biopsies et en permettant un accès plus rapide aux thérapies ciblées.</p>

⁹⁴ FKerle et al., « Translational and clinical comparison of whole genome and transcriptome to panel sequencing in precision oncology ».

⁹⁵ FÖzdemir et al., « 7P Comparison of the Clinical Utility of Two Different Size next Generation Sequencing (NGS) Gene Panels for Solid Tumours ».

Effectiveness Analysis (Cheng et al., 2021) ⁹⁶		
--	--	--

Le débat sur l'étendue optimale du séquençage génomique en oncologie de précision, et notamment dans le CBNPC, est discuté dans plusieurs études comparatives récentes. Ces travaux ont démontré que l'adoption de panels NGS plus larges est synonyme de gain clinique : l'étude « Comparison of the clinical utility of two different size next generation sequencing (NGS) gene panels for solid tumours » a mis en évidence une augmentation de l'actionnabilité de plus de 45 % dans le CBNPC en passant d'un panel de 50 gènes à un panel de 315 gènes. Cette approche par profilage génomique complet (NGS) est considérée comme la stratégie dominante. Enfin, pour les cas complexes, la comparaison avec des techniques de très haute résolution révèle que le séquençage du génome entier et du transcriptome (WGS/TS) peut encore apporter des informations additionnelles, en identifiant des altérations non-couvertes par les panels ou des réarrangements plus complexes, changeant la recommandation thérapeutique dans 30 % des cas par rapport à un panel large⁹⁴, soulignant le potentiel futur de ces technologies ultra-exhaustives pour affiner la prise en charge des patients lorsque les panels initiaux s'avèrent non-contributifs.

L'analyse des études comparatives mène à la conclusion que la stratégie optimale dans la prise en charge du CBNPC métastatique évolue vers le profilage génomique, réalisé d'emblée via un panel NGS large. Cependant, pour la plupart des usages cliniques en oncologie, un panel de taille intermédiaire bien conçu offre le meilleur compromis entre actionnabilité, coût et traitement des échantillons. Et en cas d'impasse thérapeutique, dans certains cas, une approche plus large pourrait venir compléter cette approche.

La majorité des publications, qu'elles soient françaises ou internationales, viennent corroborer les résultats de l'étude PROFILER-02. La communauté scientifique s'accorde sur le fait que l'augmentation de la taille des panels de séquençage accroît la probabilité d'identifier des cibles thérapeutiques pertinentes. L'enjeu réside désormais moins dans la simple expansion du nombre de gènes inclus que dans la détermination de la taille et de la composition optimales du panel, afin d'obtenir le meilleur équilibre entre taux d'actionnabilité, délai de rendu des résultats et coûts, tout en tenant compte du bénéfice clinique global, qui ne se limite pas à la seule identification d'une altération moléculaire cible. En somme, l'urgence est à l'adoption généralisée du NGS en première intention pour

⁹⁶ FVail et al., « Comparison of Large, Medium, and Small Solid Tumor Gene Panels for Detection of Clinically Actionable Mutations in Cancer ».

tout patient atteint de CBNPC avancé avec, au minimum, l'ensemble des cibles actionnables recommandées par la HAS et les sociétés savantes.

4.8 Conclusion

D'un point de vue clinique, l'utilité du séquençage haut débit dans la prise en charge du cancer du poumon, aussi bien aux stades précoces qu'aux stades avancés, est aujourd'hui largement reconnue. Des directives internationales (IASLC, NCCN, ASCO), européennes (ESMO) et nationales (en France avec le référentiel AURA) définissent de manière cohérente les pratiques à adopter en matière de testing moléculaire pour optimiser la prise en charge des patients. Un consensus existe ainsi sur la pertinence du séquençage haut débit, sur l'identification d'un socle minimal de cibles à rechercher et sur les techniques à privilégier. Ces recommandations s'appuient sur des niveaux de preuves solides, issus d'essais cliniques et de données en vie réelle, tout en intégrant une approche pragmatique tenant compte des contraintes cliniques et budgétaires auxquelles font face les établissements de santé. Cependant, l'évolution constante de la recherche, l'accumulation de nouvelles données cliniques et l'arrivée régulière de molécules innovantes obligent les instances émettrices de recommandations à s'adapter en permanence. Si cette réactivité leur est permise, la transposition dans un contexte national ou local se révèle souvent plus lente, en raison de la multiplicité des acteurs impliqués et des contraintes organisationnelles et réglementaires.

Prisme technologique

Le séquençage haut débit représente une révolution technologique majeure en oncologie. Initialement limité à des approches ciblées, le profilage moléculaire des tumeurs s'appuie désormais sur des plateformes capables d'analyser simultanément des dizaines à des centaines de gènes, avec une sensibilité et une rapidité sans précédent. Cette avancée technologique a non seulement permis d'accélérer l'identification des altérations moléculaires d'intérêt, mais aussi de rendre leur détection plus accessible et reproductible en pratique clinique. Cependant, l'intégration du NGS dans la routine hospitalière repose sur une chaîne technique complexe : qualité des échantillons, choix des panels, robustesse bio-informatique et interprétation des variants. Dans ce contexte, le rôle des plateformes de génétique moléculaire est devenu déterminant pour garantir la fiabilité et l'homogénéité des résultats. Le séquençage haut débit ne constitue donc pas seulement un outil d'aide au diagnostic, mais un élément structurant de l'organisation des soins, conditionnant l'accès des patients aux thérapies ciblées et aux essais cliniques innovants.

5. Séquençage haut débit en routine clinique

Face à la multiplicité des biomarqueurs d'intérêt dans le CBNPC, le séquençage haut débit offre un avantage majeur par rapport aux tests ciblés (monogéniques) séquentiels (PCR, FISH, IHC). En permettant l'analyse simultanée de nombreux gènes à partir d'un seul échantillon, souvent limité en quantité, il préserve le matériel tumoral et peut potentiellement réduire les délais d'analyse.⁵⁴

La stratégie de test en France combine différentes technologies. Si le séquençage haut débit (utilisant le séquençage d'ADN et/ou d'ARN) est recommandé pour une analyse multiplexée⁷⁶, l'immunohistochimie (IHC) peut être utilisée comme test de dépistage initial pour les réarrangements *ALK* (un résultat IHC *ALK* 1+ ou 2+ nécessitant une confirmation par une technique moléculaire comme le RNAseq ou FISH). Le séquençage d'ARN (RNAseq)⁷⁶ est considéré comme la technique la plus fiable pour la détection des transcrits de fusion (*ALK*, *ROS1*, *RET*, *NTRK*). En cas d'urgence clinique nécessitant une décision thérapeutique rapide, une approche ciblée pour rechercher rapidement les mutations *EGFR* les plus fréquentes peut être réalisée en première intention, mais devra être complétée par un panel NGS afin de ne pas manquer d'autres altérations actionnables.⁷⁶

Les analyses sont principalement réalisées sur du tissu tumoral fixé au formol et inclus en paraffine (FFPE), obtenu par biopsie ou lors d'une résection chirurgicale. La qualité de la fixation et l'évitement de procédés agressifs comme la décalcification sont essentiels pour préserver l'intégrité de l'ADN et de l'ARN et garantir la fiabilité des analyses moléculaires.⁹⁷

La question du support de recherche des mutations (ADN ou ARN) est également centrale. La littérature scientifique actuelle converge vers une recommandation claire : le NGS simultané ADN et ARN constitue la stratégie optimale. Cette approche hybride accroît significativement la précision diagnostique, notamment pour la détection des fusions de gènes. Comme le souligne l'étude "High Yield of RNA Sequencing for Targetable Kinase Fusions in Lung Adenocarcinomas with No Mitogenic Driver Alteration Detected by DNA

⁹⁷ FONCOLOGIK, « Cancer Bronchique Non à Petites Cellules ».

Sequencing and Low Tumor Mutation Burden”⁹⁸, l'intégration de l'ARN dans le pipeline NGS permet d'identifier des fusions actionnables chez une proportion significative de patients (jusqu'à 15 %) dont les tests ADN s'étaient pourtant révélés négatifs. Cette supériorité technique est d'ailleurs entérinée par l'ESMO⁸⁴ ainsi que par la HAS qui, dans son rapport d'évaluation⁸⁷, préconise cette approche combinée. Toutefois, cette stratégie comporte certaines limites logistiques, telles que la quantité de matériel biologique nécessaire. L'ARN étant également particulièrement fragile⁹⁹, l'efficacité de son séquençage repose sur un circuit de pathologie optimisé ainsi que sur des exigences pré-analytiques strictes. Enfin, la mise en œuvre de ce double support technique augmente mécaniquement le coût global de l'analyse.

La biopsie liquide, qui consiste à analyser l'ADN tumoral circulant (ADNtc) dans un échantillon de sang (plasma), représente une alternative moins invasive. Elle est particulièrement utile lorsque le prélèvement tissulaire est impossible, insuffisant ou de mauvaise qualité, ou pour suivre l'évolution de la maladie et détecter l'émergence de mutations de résistance sous traitement ciblé. Elle peut également mieux refléter l'hétérogénéité moléculaire de la tumeur et ce en temps réel. Cependant, sa sensibilité peut être inférieure à celle de l'analyse tissulaire, notamment pour la détection des fusions géniques ou lorsque la charge tumorale est faible. Les recommandations françaises préconisent donc son utilisation principalement en cas d'échec de l'analyse tissulaire ou pour le suivi de la résistance. Des études sont en cours pour évaluer sa place en combinaison avec la biopsie tissulaire dès le diagnostic initial.¹⁰⁰ Le GFCO (Groupe Francophone de Cytogénétique Oncologique) propose les recommandations suivantes sur l'utilisation de la biopsie liquide en France¹⁰¹ : l'analyse de l'ADN tumoral circulant s'établit désormais comme un outil de routine stratégique, principalement articulé autour de deux indications majeures dans le cadre du cancer bronchique non à petites cellules de stade avancé. La première concerne le diagnostic initial lorsqu'une biopsie tissulaire s'avère impossible ou techniquement insuffisante pour identifier les altérations somatiques nécessaires au choix du traitement. La seconde indication, particulièrement, concerne le suivi des patients sous inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) de l'EGFR. Dans un contexte de progression de la maladie, la recherche de la mutation de résistance T790M est préconisée en première intention sur prélèvement sanguin. Une approche similaire est envisageable pour identifier les mutations de résistance liées aux réarrangements d'ALK afin de guider l'adaptation thérapeutique.

La recherche d'altérations moléculaires est recommandée au moment du diagnostic pour les stades localement avancés non opérables (stade III) et métastatiques (stade IV). Elle est également de plus en plus indiquée aux stades plus précoces (IB à IIIA résécables), notamment pour la recherche de mutations *EGFR* en vue d'un traitement adjuvant. Enfin, une nouvelle caractérisation moléculaire est recommandée lors de la progression de la

⁹⁸ FBenayed et al., « High Yield of RNA Sequencing for Targetable Kinase Fusions in Lung Adenocarcinomas with No Mitogenic Driver Alteration Detected by DNA Sequencing and Low Tumor Mutation Burden ».

⁹⁹ FChevallier et al., « Oncogenic driver mutations in non-small cell lung cancer ».

¹⁰⁰ FPr J.P Merlio et al., « ACCES AUX INNOVATIONS MOLÉCULAIRES ET PLACE DES RCP MOLÉCULAIRES ».

¹⁰¹ FLemoine et al., « Recommandations du GFCO pour l'utilisation diagnostique des analyses génétiques somatiques sur l'ADN tumoral circulant ».

maladie sous thérapie ciblée, afin d'identifier les mécanismes de résistance et d'adapter la stratégie thérapeutique¹⁰².

L'évaluation réalisée par la HAS en 2024 a conclu à la pertinence du recours au séquençage haut débit sur biopsie tissulaire pour les CBNPC aux stades localement avancés et métastatiques, au moment du diagnostic et en cas de progression, pour rechercher un panel minimal incluant *EGFR*, *KRAS*, *BRAF*, *RET*, *ALK*, *ROS1*⁸⁷. La HAS a souligné que les tests liés aux médicaments en accès précoce restaient financés par le RIHN, tandis que le financement des tests pour les médicaments en accès compassionnel (ciblant *MET*, *NTRK*) nécessitait des clarifications. Elle a aussi reconnu la nécessité de conserver des approches monogéniques rapides pour les situations d'urgence.⁸⁷

Il existe donc un consensus clair des autorités sanitaires et des sociétés savantes en faveur de l'utilisation de panels haut débit pour le diagnostic moléculaire des CBNPC avancés. Cette approche est jugée supérieure aux tests séquentiels en termes de préservation tissulaire et de capacité à identifier l'ensemble des cibles pertinentes. Néanmoins, la mise en œuvre pratique et financière sur le terrain relève souvent d'une stratégie hybride pragmatique. L'IHC reste indispensable pour *PD-L1* et utile pour le screening *ALK*, tandis que des tests PCR rapides peuvent être nécessaires en cas d'urgence clinique, soulignant que le séquençage haut débit, bien qu'étant la technologie de référence pour le multiplexage, doit s'intégrer dans un algorithme décisionnel tenant compte des contraintes cliniques et économiques et des spécificités de chaque biomarqueur. De même, la biopsie liquide (ADNtc) s'intègre progressivement dans l'algorithme décisionnel français.

5.1 Séquençage haut débit ciblé d'un panel de gènes dans la prise en charge médicale du cancer du poumon : évaluation de la HAS

Le rapport d'évaluation mené par la HAS en mai 2024 intitulé « Séquençage haut débit ciblé d'un panel de gènes dans la prise en charge médicale du cancer du poumon Recherche des altérations moléculaires somatiques⁸⁷ » s'inscrit dans un programme pluriannuel visant à examiner les actes de séquençage haut débit ciblés en oncologie somatique. Son objectif principal est de déterminer la pertinence du recours au NGS ciblé pour affiner la prise en charge du CBNPC dans le cadre des soins courants.

L'évaluation s'articule autour de trois questions décisionnelles, formalisées selon le cadre PICOS (Population, Intervention, Comparateur, Critères d'évaluation, Schéma d'études) pour garantir une approche structurée et ciblée. La première question vise à définir la pertinence des altérations moléculaires à rechercher, le moment opportun pour le faire et la finalité de cette recherche. La deuxième question s'intéresse à la concordance des résultats entre le NGS ciblé et les techniques monogéniques de référence. Enfin, la troisième question explore l'impact de l'adoption du NGS sur la prise en charge globale du patient.

Les données d'activité des plateformes françaises de génétique moléculaire révèlent une adoption croissante et rapide du NGS dans ce domaine. En 2020, près de 45% des patients atteints d'un cancer du poumon ont bénéficié d'un test NGS, ce qui représente 52% de

¹⁰² FLu et al., « Predictive Effectiveness of Circulating Tumor DNA in Recurrent Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer ».

tous les tests NGS réalisés annuellement pour les tumeurs solides. Cette proportion démontre une adoption clinique généralisée de la technique.

5.1.1 Analyse de la publication : test ciblé vs. test NGS

L'évaluation de la performance diagnostique du NGS ciblé a reposé sur la mesure de la concordance avec les tests moléculaires monogéniques. Selon les données extraites du rapport du MSAC¹⁰³ (Medical Services Advisory Committee), le NGS ciblé a démontré une concordance presque parfaite. Le coefficient Kappa, un indicateur statistique de l'accord inter-évaluateurs pour des variables nominales, a été calculé à 0,884, ce qui correspond à un accord "presque parfait".

Le NGS ciblé a également montré une supériorité en termes de capacité de détection. Le rapport du MSAC a indiqué que le taux de succès du test NGS ciblé était de 62,4 % (intervalle de confiance à 95%: [60,7;64,0]), ce qui est statistiquement supérieur au taux de succès des tests non-NGS de 56,5 % ($p = 0,004$). Cette meilleure performance se traduit par un gain d'environ 2% dans la détection d'altérations moléculaires supplémentaires, soit 3,5 % pour le NGS contre 0,8 % pour les tests monogéniques. L'évaluation de la concordance a permis de démontrer que la substitution des tests par le NGS ciblé n'entraîne pas de perte d'information, mais au contraire un gain diagnostique.

5.1.2 Analyse de la publication : prise en charge du patient

Au-delà de sa performance diagnostique, le NGS ciblé démontre des bénéfices tangibles qui optimisent la prise en charge clinique. En offrant la possibilité d'analyser simultanément un panel de gènes à partir d'un seul échantillon, la technique permet une "meilleure utilisation du tissu tumoral", une ressource souvent limitée et difficile à obtenir pour les patients atteints d'un CBNPC. Cette approche multiplexée réduit significativement la quantité de matériel nécessaire par rapport à une série de tests monogéniques séquentiels.

La conséquence clinique la plus notable de cette optimisation est la diminution du besoin de recourir à une rebiopsie. Le rapport du MSAC indique que le faible taux de rebiopsie observé chez les patients testés par NGS est un avantage en termes de sécurité, car il permet d'éviter les effets indésirables potentiels liés à une nouvelle procédure invasive. La HAS a souligné que l'utilité clinique du NGS ciblé est directement liée à l'efficacité du traitement qui en découle. En identifiant de manière plus efficace les altérations moléculaires, le NGS permet d'orienter les patients vers des thérapies ciblées pertinentes, ce qui justifie son impact favorable sur la prise en charge. Cette démonstration de l'impact clinique, réalisée par le MSAC à l'aide de l'approche "GRADE linked evidence", établit un lien causal entre les performances diagnostiques du test et un bénéfice direct pour le patient, même en l'absence d'études cliniques randomisées évaluant directement l'impact de l'acte

5.1.3 Conclusion de la publication

En se fondant sur l'ensemble des données de la littérature et les avis des parties prenantes, la HAS a établi une stratégie de prise en charge pour le NGS ciblé. L'utilisation de cet acte

¹⁰³ FMSAC, *Small gene panel testing for nonsquamous non-small cell lung cancer.*

est préconisée chez les patients atteints de CBNPC aux stades localement avancés ou métastatiques. Le recours au NGS est recommandé dès le diagnostic et en cas de progression sous traitement ciblé, sauf en situation d'urgence où une approche monogénique doit être privilégiée pour un gain de temps.

La HAS a également confirmé que le panel de gènes pertinent pour une analyse par NGS comprend *EGFR*, *ALK*, *ROS1*, *BRAF*, *RET* et *KRAS*.⁸⁷ *MET* et *NTRK* conditionne le recours à une thérapie ciblée disposant d'un accès compassionnel octroyé par l'ANSM et *HER2* est à inclure potentiellement, principalement du fait que l'analyse de ce gène relève toujours du cadre de la recherche et non des soins courants. Le rapport a retenu la stratégie d'analyse combinée ADN/ARN comme l'approche de choix, reconnaissant ainsi sa supériorité en termes de préservation du matériel tumoral et de détection exhaustive des altérations.

Reconnaissant que la science en oncologie évolue rapidement, la HAS a souligné l'importance de mettre en place un processus d'actualisation du panel de gènes. Ce processus devra permettre l'intégration de nouvelles cibles au fur et à mesure que de nouvelles données probantes émergeront ou que des avis favorables de la CT (Commission de Transparence) seront rendus pour de nouvelles thérapies.

En perspective, le rapport met l'accent sur l'évaluation du NGS sur l'ADN tumoral circulant (ADNtc) à partir d'échantillons de biopsie liquide. Le document reconnaît que cette technique joue un rôle complémentaire à la biopsie tissulaire, en particulier lorsque cette dernière n'est pas réalisable, n'est pas contributive, ou en situation d'urgence. En annonçant cette évaluation, la HAS se dote d'une "feuille de route" séquentielle et logique, qui positionne l'évaluation sur biopsie tissulaire comme la première étape nécessaire avant d'aborder la biopsie liquide.

5.2 Séquençage haut débit ciblé d'un panel de gènes sur ADN tumoral circulant dans la prise en charge thérapeutique du cancer du poumon : évaluation de la HAS

Le rapport d'évaluation mené par la HAS en octobre 2025 intitulé "Séquençage haut débit ciblé d'un panel de gènes sur ADN tumoral circulant dans la prise en charge thérapeutique du cancer du poumon"¹⁰⁴ s'inscrit dans la continuité de la publication sur le panel de gènes à inclure en routine clinique et fait également partie du programme pluriannuel visant à examiner les actes de séquençage haut débit ciblés en oncologie somatique. Son objectif principal est de déterminer la pertinence du recours au séquençage sur ADNtc pour la prise en charge du CBNPC dans le cadre des soins courants.

La HAS structure son analyse en trois volets complémentaires, débutant par une évaluation de la performance diagnostique du NGS sur biopsie liquide qu'elle juge acceptable pour la détection d'altérations de *EGFR*, *BRAF*, *KRAS* et les fusions de *ALK*, *ROS1* et *RET*, en l'absence d'une alternative ou en cas de situations d'urgences thérapeutiques.

Si la biopsie tissulaire demeure le standard de référence, le NGS sur ADNtc s'impose comme une alternative non invasive pertinente pour les stades avancés ou métastatiques (IIIB, IIIC et IV), que ce soit au diagnostic initial ou lors d'une progression sous inhibiteurs de tyrosine kinase pour identifier les mécanisme de résistance. Cette approche est toutefois

¹⁰⁴ Haute Aut. Santé, « Séquençage haut débit ciblé d'un panel de gènes sur ADN tumoral circulant dans la prise en charge thérapeutique du cancer du poumon ».

strictement encadrée et réservée à trois scénarios spécifiques : l'urgence thérapeutique engageant le pronostic vital, l'impossibilité technique de réaliser un prélèvement tissulaire ou le caractère non contributif d'une première biopsie, étant entendu qu'une analyse tissulaire doit être retentée si possible en cas de résultat négatif. Enfin, sur le plan organisationnel, le déploiement de cette technologie exige un contrôle rigoureux des prescriptions pour éviter les dérives, une formation adaptée du personnel et une accréditation COFRAC des laboratoires, tout en soulignant que la composition des panels de gènes reste évolutive en fonction des progrès scientifiques.

5.2.1 Place de la Biopsie Liquide (ADN tumoral circulant)

Reconnaissant les défis liés à l'obtention de tissu tumoral, en particulier dans le CBNPC avancé, l'ESMO intègre la biopsie liquide (analyse de l'ADN tumoral circulant, ou cfDNA) comme une option diagnostique précieuse⁷⁵. Elle peut être utilisée pour rechercher les drivers oncogéniques au diagnostic initial, surtout lorsque le tissu est insuffisant ou que la biopsie est trop risquée. Cependant, la sensibilité de la biopsie liquide n'est pas de 100%. Par conséquent, une recommandation stipule que tout patient présentant un résultat négatif en biopsie liquide doit impérativement faire l'objet d'une biopsie tissulaire pour confirmer l'absence de driver actionnable. La biopsie liquide joue également un rôle crucial dans le suivi des patients et la détection des mutations de résistance qui apparaissent lors de la progression sous thérapie ciblée.³³

a) Fraction tumorale circulante

La fraction tumorale circulante (cTF) est un biomarqueur mesurant le taux d'ADN tumoral circulant (ADNtc) présent dans un échantillon sanguin. La quantité d'ADNtc libérée dans le sang est multifactorielle et dépend de la charge tumorale, du type histologique, de la taille de la tumeur et du stade de la maladie. Par ailleurs, la proximité temporelle avec le dernier traitement administré peut influencer ce taux.¹⁰⁵

Au-delà de sa valeur quantitative, la cTF s'établit comme un paramètre important de la performance analytique de la biopsie liquide, dictant directement la sensibilité d'identification des altérations génomiques.

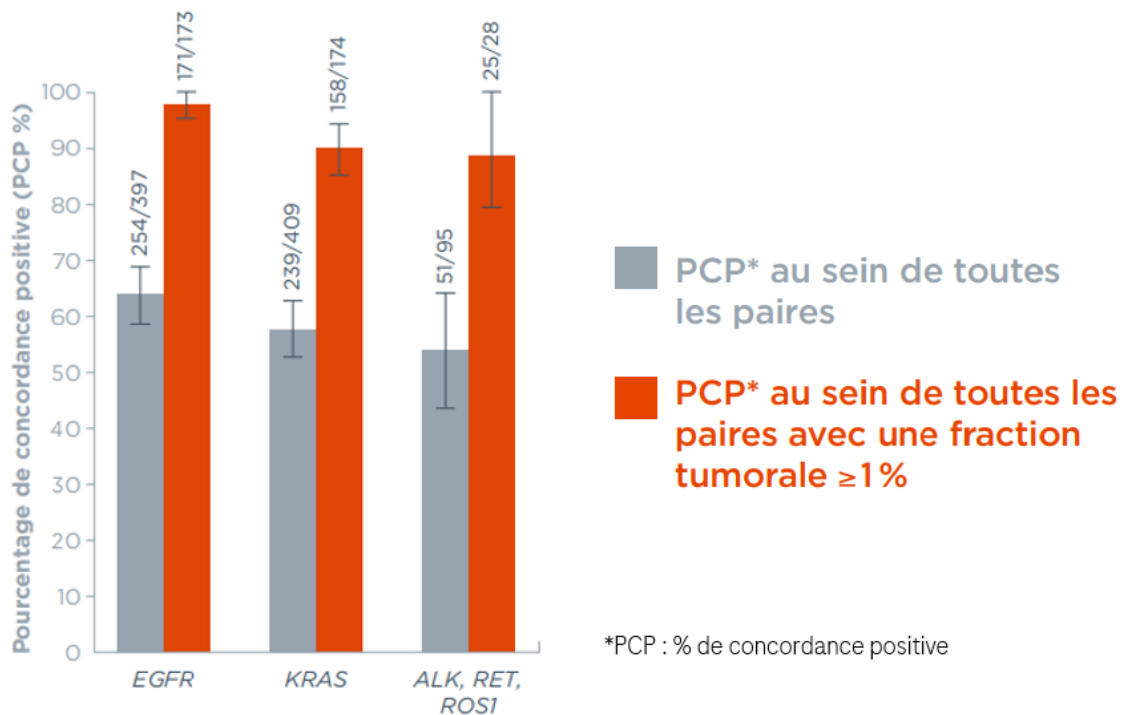


Figure 20 : Concordance d'altération entre un test sur ADNtc et sur tissu en fonction de la fraction tumorale circulante (cTF) d'après Utility of ctDNA tumor fraction to inform negative liquid biopsy (LBx) results and need for tissue reflex in advanced non-small cell lung cancer (aNSCLC)¹⁰⁵

Les données de validation analytique et les études en vie réelle démontrent que, si les variants courts et les fusions peuvent être détectés à des fréquences alléliques basses (de l'ordre de 0,1 %), les altérations plus complexes, telles que les amplifications ou les délétions géniques, nécessitent généralement des niveaux d'ADNtc plus élevés pour être identifiées de manière fiable.¹⁰⁶

Lorsqu'une cTF élevée est détectée, la sensibilité pour les variants courts et les fusions atteint près de 100 % par rapport au tissu tumoral. Cette corrélation permet d'obtenir une valeur prédictive négative élevée, facilitant l'exclusion de certaines altérations drivers chez les patients ayant une cTF élevée malgré un résultat de NGS négatif.¹⁰⁷

L'intégration de l'estimation de la cTF dans les comptes-rendus peut permettre de nuancer la stratégie de « reflex testing » : un résultat négatif associé à une cTF élevée rend le recours immédiat à la biopsie tissulaire moins impératif. À l'inverse, en cas d'absence

¹⁰⁵ FCorcoran et Chabner, « Application of Cell-Free DNA Analysis to Cancer Treatment ».

¹⁰⁶ F« Utility of ctDNA Tumor Fraction to Inform Negative Liquid Biopsy (LBx) Results and Need for Tissue Reflex in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (aNSCLC). »

¹⁰⁷ F« Tumor Fraction Correlates With Detection of Actionable Variants Across > 23,000 Circulating Tumor DNA Samples ».

d'altération détectée couplée à une incapacité technique d'évaluer la fraction tumorale, une approche prudente s'impose. Une nouvelle analyse à distance ou une analyse sur tissus est pertinente pour écarter le risque de faux négatif en fonction du contexte clinique.¹⁰⁸

Des méthodes de mesure en cours de développement visent désormais à améliorer la précision de cette estimation pour mieux guider la décision thérapeutique.

5.3 Etude LIBELULE, biopsie liquide dans le cancer du poumon

5.3.1 Etude de phase III randomisée, évaluant la pertinence clinique d'une biopsie liquide précoce chez des patients suspectés de cancer du poumon métastatique

L'essai clinique de phase III LIBELULE¹⁰⁹ (NCT03721120) est une étude multicentrique randomisée visant à déterminer si la réalisation d'une biopsie liquide (BL) précoce pouvait réduire le délai d'initiation d'un traitement chez des patients présentant une suspicion radiologique de cancer du poumon avancé.

Le génotypage basé sur le tissu tumoral, bien que considéré comme le standard diagnostique, présente des limites, notamment des délais prolongés pour l'analyse moléculaire et la nécessité de procédures invasives répétées. La biopsie liquide, qui analyse l'ADN tumoral circulant (ADNtc) dans le plasma, a émergé comme une alternative moins invasive et potentiellement plus rapide.

Malgré des preuves croissantes de sa pertinence clinique, la plupart des données disponibles provenaient d'études rétrospectives ou non randomisées, souvent menées dans des centres uniques et hautement spécialisés. C'est dans ce contexte que l'essai LIBELULE a été conçu comme une étude randomisée, en conditions réelles, incluant divers types de centres cliniques en France, pour évaluer la faisabilité et la pertinence clinique de la biopsie liquide dans la réduction du délai d'initiation de traitement.

5.3.2 Objectif

Le critère d'évaluation principal était le délai d'initiation de traitement (DIT), défini comme le délai entre la randomisation et l'initiation d'un traitement approprié basé sur des résultats génomiques et pathologiques informatifs. Les critères secondaires comprenaient le délai d'obtention des résultats génomiques contributifs, la survie sans progression (SSP) et la sécurité des procédures.

5.3.3 Résultats (critère d'évaluation principal)

L'analyse du profilage génomique a révélé que le bras BL a permis une détection plus élevée d'altérations de catégorie I et II (ESCAT) dans la population (29,9% et 27,9% respectivement) par rapport au bras de contrôle (23,9% et 22,6%). Cette observation indique que l'approche de la BL précoce a augmenté le rendement diagnostique.

¹⁰⁸ FLEmoine et al., « Recommandations du GFCO pour l'utilisation diagnostique des analyses génétiques somatiques sur l'ADN tumoral circulant ».

¹⁰⁹ FSwalduz et al., « LIBELULE ».

Le caractère complémentaire de la BL et de l'analyse tissulaire est clairement démontré. Dans le bras BL, des altérations de catégorie I ou II ont été détectées uniquement par l'ADNtc chez 13,6% des patients, alors qu'elles étaient absentes sur l'analyse tissulaire. Pour 76,1% de ces cas, le tissu était de qualité insuffisante pour l'analyse moléculaire, ce qui souligne le bénéfice pratique de la BL pour pallier les échecs de la biopsie tissulaire. À l'inverse, 8,4% des patients ont eu une altération détectée uniquement sur le tissu, ce qui indique que la BL a un taux de faux négatifs, probablement en raison d'une faible libération d'ADNtc. Ces résultats mettent en évidence qu'une stratégie combinée, où les deux tests sont réalisés en parallèle, est l'approche la plus robuste pour maximiser la détection d'altérations actionnables.

Le critère d'évaluation principal n'a pas été atteint, avec un délai d'initiation de traitement moyen de 29,0 jours dans le bras BL contre 34 jours dans le bras de contrôle, une différence non significative ($p=0.264$). Ce résultat est probablement une conséquence de la composition non sélectionnée de la population de l'étude, le délai d'initiation de traitement pour les patients inclus étant influencé par des facteurs qui n'ont pas de lien avec le profilage génomique, tels que le diagnostic final d'un autre type de cancer ou l'initiation de soins palliatifs en raison de la condition clinique du patient.

5.3.4 Analyse de sous-groupe

Critère d'évaluation	Bras Biopsie Liquide (BL)	Bras de Contrôle	Différence	Valeur p
DIT moyen (population ITT)	29,0 j	34,0 j	Non significative	0,264
DIT moyen (patients traités)	29,1 j	38,9 j	-9,8 j	0,011
DIT moyen (CBNPC avancé non-squameux)	29,5 j	40,3 j	-10,8 j	0,010
DIT moyen (altérations ciblables)	21,0 j	37,4 j	-16,6 j	0,004
Délai aux résultats	17,9 j	25,6 j	-7,7 j	< 0,001

génomiques contributifs				
------------------------------------	--	--	--	--

Tableau 6 : Analyse de sous-groupe du DIT¹⁰²

Le DIT a été significativement réduit dans les sous-groupes suivants :

- Patients recevant un traitement systémique : une réduction de 9,8 jours (29,1 j vs. 38,9 j, $p=0.011$).
- Patients atteints de CBNPC non-squameux avancé : une réduction de 10,8 jours (29,5 j vs. 40,3 j, $p=0.010$).
- Patients avec des altérations ciblables en première ligne (Catégorie 1) : une réduction très significative de 16,6 jours (21 j vs. 37,4 j, $p=0.004$). Ce résultat est le plus important, car il concerne le groupe de patients qui bénéficie le plus d'un diagnostic moléculaire rapide pour accéder aux thérapies ciblées.

5.3.5 Résultats (critère d'évaluation secondaires)

Le délai d'obtention des résultats génomiques a été significativement réduit dans le bras BL, passant d'un DIT moyen de 25,6 jours dans le bras de contrôle à 17,9 jours dans le bras BL ($p<0.001$). Ce résultat est le reflet direct de la rapidité de la biopsie liquide, avec un délai d'exécution médian de neuf jours, contre 22 jours pour l'analyse tissulaire.

Aucune différence significative de survie sans progression (SSP) n'a été observée entre les deux bras, ni dans la population ITT (Intention-To-Treat) ni dans la population traitée. L'absence d'impact sur la SSP ne doit pas être perçue comme un échec de l'intervention. Il est peu probable qu'une réduction du DIT d'une à deux semaines soit suffisante pour modifier de manière mesurable l'histoire d'une maladie aussi complexe que le cancer du poumon. Le bénéfice principal d'un DIT raccourci réside plutôt dans l'amélioration de l'expérience du patient (réduction de l'anxiété, accès plus rapide aux traitements symptomatiques) et dans l'optimisation des parcours de soins.

5.3.6 Conclusion

L'essai LIBELULE est une étude de référence qui fournit des données importantes sur l'impact de la biopsie liquide précoce dans le contexte Français. Bien que le critère d'évaluation principal n'ait pas été atteint, l'essai a démontré qu'une biopsie liquide effectuée d'emblée réduit de manière significative le DIT pour les patients qui en bénéficient le plus : ceux atteints de CBNPC non-squameux avancé et porteurs d'altérations génomiques ciblables.

Les données de l'étude étayent une recommandation forte en faveur d'une stratégie de double modalité diagnostique. La biopsie liquide devrait être réalisée dès la première consultation d'un patient suspecté de CBNPC avancé⁵⁰, en parallèle de la planification de la biopsie tissulaire. La détection d'une altération de catégorie 1 par la BL devrait permettre

l'initiation immédiate du traitement, une pratique validée par les résultats du DIT dans ce sous-groupe.

L'étude met en évidence la nécessité d'une meilleure formation des cliniciens sur la fiabilité des tests de biopsie liquide modernes. Réduire le délai entre la disponibilité des résultats et l'initiation du traitement est un axe majeur d'amélioration de la qualité des soins. Le véritable impact de l'étude LIBELULE réside non seulement dans la démonstration de la valeur d'un test plus rapide, mais aussi dans la mise en évidence des interactions complexes entre la technologie, la pratique clinique et les facteurs humains, qui doivent être adressés pour pleinement réaliser le potentiel de l'oncologie de précision.

5.4 Place de la biopsie liquide dans la stratégie thérapeutique : une approche complémentaire

Ces dernières années, de nombreuses recherches concernant la place et le potentiel de la biopsie liquide ont vu le jour. De nombreuses études se sont focalisées sur son utilité clinique, la positionnant comme une approche prometteuse pour adresser plusieurs problématiques majeures : le suivi dynamique des mutations de résistance, la maladie résiduelle, le monitoring de la réponse thérapeutique et le développement de nouveaux biomarqueurs de prédiction. Si les scientifiques s'accordent sur le fait que la biopsie liquide représente un outil pratique et non invasif, notamment en cas de disponibilité limitée du tissu tumoral, son principal avantage réside dans sa capacité à offrir un suivi plus pragmatique et régulier de la maladie. Bien que l'actionnabilité et la fiabilité des résultats soient jugées satisfaisantes, la majorité des experts convergent vers l'idée que cette méthode ne doit pas, à l'heure actuelle, remplacer la biopsie tissulaire, mais plutôt agir en complémentarité avec elle. Pour que la biopsie liquide s'impose comme un standard de soin, plusieurs étapes restent nécessaires, notamment une amélioration de sa sensibilité, la validation rigoureuse de la phase pré-analytique et une standardisation des tests et des protocoles.

Étude	Objectif Principal	Conclusions/résultats
Validation and Clinical Utility of a Pan-Cancer Circulating Tumor DNA Assay as a First-Approach Test (2025) ¹¹⁰	Valider un panel ctDNA (33 gènes) comme test de 1ère intention	Haute faisabilité (0% d'échec), +14.3% variants actionnables en combinaison avec le tissu vs tissu seul, TAT rapide (21 jours gagnés). Soutient l'usage en 1ère ligne.

¹¹⁰ FKanwar et al., « Validation and Clinical Utility of a Pan-Cancer Circulating Tumor DNA Assay as a First-Approach Test ».

<p>Integrating ctDNA testing for <i>EGFR</i> analysis in advanced non-small cell lung cancer: strategies for clinical laboratories (2025)¹¹¹</p>	<p>Revue sur ctDNA des mutations <i>EGFR</i> dans CBNPC avancé</p>	<p>La disponibilité limitée d'échantillons tissulaires souligne la nécessité d'approches non invasives. Il existe un besoin croissant de tests pour identifier les mécanismes de résistance. Les thérapies à base d'<i>EGFR</i>-TKI dans les contextes à la fois néoadjuvant et adjuvant mettent en évidence le besoin de tests <i>EGFR</i> non invasifs à stade précoce mais son application dans les stades précoces est actuellement limitée par des problèmes de sensibilité.</p>
<p>Feasibility of a ctDNA multigenic panel for non-small-cell lung cancer early detection and disease surveillance (2025)¹¹²</p>	<p>Évaluer faisabilité panel commercial (11 gènes) pour détection et la surveillance</p>	<p>Faisabilité d'utilisation d'un panel multigénique ADNtc pour la détection de mutation cliniquement actionnable. Outil peu invasif et rapide pour compléter les modalités de diagnostic existantes, et soutenir la détection précoce.</p>
<p>Circulating tumor DNA (ctDNA) as a biomarker for lung cancer: Early detection, monitoring and therapy prediction (2025)¹¹³</p>	<p>Revue sur ctDNA dans CBNPC (prédiction, dépistage, surveillance, suivi)</p>	<p>L'analyse mutationnelle de l'<i>EGFR</i> à l'aide de l'ADNtc peut être utilisée actuellement pour prédire la réponse ou la résistance à des ITK de l'<i>EGFR</i> spécifiques, surtout lorsqu'un tissu adéquat n'est pas disponible mais cela nécessiterait la standardisation des étapes pré-analytiques, ainsi que la standardisation des tests d'ADNtc pour une utilisation répandue en routine qui permettrait à l'ADNtc de devenir largement utilisé chez les patients atteints de CPNPC</p>

¹¹¹ FFernández-Galán et Puig-Butillé, « Integrating ctDNA testing for EGFR analysis in advanced non-small cell lung cancer ».

¹¹² FCasagrande et al., « Feasibility of a ctDNA Multigenic Panel for Non-Small-Cell Lung Cancer Early Detection and Disease Surveillance ».

¹¹³ FDuffy, « Circulating Tumor DNA (ctDNA) as a Biomarker for Lung Cancer ».

<p>Role of Circulating Tumor DNA Tumor Fraction in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer and Its Impact on Patient Treatment Outcomes: A Prospective Real-World Study (2025)¹¹⁴</p>	<p>Évaluer prospectivement la valeur pronostique/prédictive de la Fraction Tumorale (TF)</p>	<p>Cette étude prospective établit la fraction tumorale sur ADNtc comme un biomarqueur prédictif et pronostic robuste agnostique, pour le CPNPC de stade avancé. Positionne la fraction tumorale sur ADNtc comme un biomarqueur universel et polyvalent pour la stratification du risque, la prédiction de la survie et la surveillance de la maladie dans le CPNPC avancé pour orienter les stratégies de traitement personnalisées.</p>
--	--	---

Tableau 7 : Synthèse de différentes publications traitant la place de la biopsie liquide dans la stratégie thérapeutique.

Les recherches sur la biopsie liquide (ADN tumoral circulant), ne cessent de croître ces dernières années. Bien que son utilisation soit plébiscitée par la communauté scientifique, notamment pour la rapidité des résultats qu'elle offre, la réduction du recours aux biopsies tissulaires, le suivi dynamique des mutations de résistance dans le temps, ainsi que l'identification de biomarqueurs prédictifs ou pronostiques, cette approche cherche encore à trouver pleinement sa place dans la stratégie thérapeutique et démontrer tout son potentiel.

Actuellement, son usage est davantage recommandé en complément des analyses tissulaires et pour le suivi des patients. Certaines étapes restent toutefois à franchir, notamment en ce qui concerne la fiabilité des résultats et la sensibilité de détection, afin de permettre une utilisation plus large et courante en routine clinique, y compris aux stades précoces de la maladie. Cela serait particulièrement bénéfique, par exemple, pour l'identification de mutations de l'EGFR chez les 30 % de patients pour lesquels un prélèvement tissulaire n'est pas réalisable.¹¹¹

Les prochaines années de recherche dans ce domaine devraient profondément transformer le paysage diagnostique en oncologie thoracique, et plus largement, dans de nombreuses autres pathologies.

5.4.1 Exemple de mise en pratique en France, le programme FRESH à l'Institut Gustave Roussy

Le programme FRESH¹¹⁵ (French Sequencing Hub for liquid biopsy) a constitué l'une des premières mises en œuvre concrètes de la biopsie liquide à grande échelle en France. Ce

¹¹⁴ FCheung et al., « Role of Circulating Tumor DNA Tumor Fraction in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer and Its Impact on Patient Treatment Outcomes ».

¹¹⁵ FGustave Roussy, « Biopsie liquide – Programme FRESH ».

parcours inédit de médecine de précision repose sur l'analyse rapide de l'ADN tumoral circulant (ctDNA) à partir d'une simple prise de sang. Moins d'un an après son lancement, l'établissement reçoit en moyenne 550 demandes par mois, issus de 30 centres hospitaliers prescripteurs répartis sur le territoire Français. FRESH a démontré sa valeur ajoutée en pratique clinique : dans plus de 60 % des cas, une altération moléculaire actionnable a pu être identifiée, et les résultats étaient rendus en moins de deux semaines. Ce gain de temps a permis d'orienter rapidement les patients vers des thérapies ciblées, des essais cliniques précoces ou des traitements innovants adaptés à leur profil tumoral. FRESH a donc prouvé qu'un dépistage génomique par biopsie liquide pouvait être déployé à grande échelle, en facilitant l'accès à la médecine de précision pour tous les patients atteints de cancer, indépendamment de leur lieu de prise en charge. Ce programme constitue aujourd'hui une référence nationale et un socle expérimental.

5.5 Conclusion

D'un point de vue technologique, le séquençage haut débit s'impose aujourd'hui comme un outil incontournable dans la prise en charge du cancer du poumon non à petites cellules. Les recommandations internationales, européennes et nationales fournissent des directives claires sur les plateformes à utiliser, les panels génomiques à privilégier et les standards de qualité à respecter. Un consensus se dégage ainsi sur la nécessité d'adopter des technologies fiables, reproductibles et suffisamment sensibles pour détecter les altérations oncogéniques pertinentes, tout en tenant compte des contraintes opérationnelles des laboratoires. Les niveaux de preuves soutenant l'utilisation du NGS, basés sur des comparaisons méthodologiques, des validations cliniques et des retours d'expérience en vie réelle, justifient sa diffusion progressive dans la pratique courante.

On observe également le développement de nouvelles pratiques, telles que la biopsie liquide. Déjà bien implémentée en routine en France, des initiatives visent à développer cette approche pour en faire une méthode complémentaire fiable permettant d'améliorer la prise en charge des patients. Chaque année voit l'apparition de nouvelles études et évolutions technologiques, et les pratiques tendent à évoluer à leur rythme. Cependant, la soutenabilité économique de ces innovations est parfois remise en question.

Prisme économique, social et sociétal

Au-delà des dimensions cliniques et technologiques, la mise en œuvre du séquençage haut débit dans la prise en charge du CBNPC soulève également des enjeux économiques et sociaux majeurs. Si les bénéfices médicaux et diagnostiques du NGS sont largement reconnus, leur intégration dans la pratique courante implique des investissements significatifs en infrastructures, équipements, ressources humaines et formation spécialisée. Parallèlement, la diffusion de cette technologie influence l'équité d'accès aux soins et pose la question de la répartition optimale des ressources au sein des systèmes de santé. De nouvelles problématiques émergent également, liées à la conservation et à la protection des informations génétiques et aux questions éthiques associées, telles que la gestion des découvertes incidentes et l'identification de variants génétiques constitutionnels. Les instances internationales et nationales, commencent à intégrer ces dimensions dans leurs recommandations, en proposant des stratégies permettant d'allier efficacité médicale, viabilité économique et responsabilité sociétale. Dans ce contexte, l'évaluation des coûts, de la rentabilité, de l'accessibilité et de l'impact sociétal du NGS devient un élément central pour assurer une adoption durable, éthique et équitable de cette innovation dans la prise en charge des patients atteints de CBNPC.

6. Médico-économie du séquençage haut débit

La mise en œuvre du séquençage haut débit dans la prise en charge du cancer du CBNPC pose des questions importantes en termes de coût-efficacité par rapport aux stratégies traditionnelles de testing monogénique. Alors que ces dernières analysent une seule mutation à la fois, le NGS permet d'identifier simultanément un large panel d'altérations oncogéniques, offrant ainsi une approche plus complète et potentiellement plus efficace sur le plan thérapeutique. Des études économiques ont cherché à quantifier ces bénéfices, en comparant les coûts directs et indirects associés aux différentes stratégies diagnostiques.

6.1 Coût-efficacité du séquençage de nouvelle génération par rapport à une stratégie monogénique, exemple d'une étude Espagnol

L'étude espagnole « Cost-Effectiveness of Next-Generation Sequencing Versus Single-Gene Testing for the Molecular Diagnosis of Patients With Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer From the Perspective of Spanish Reference Centers »¹¹⁶ a démontré le séquençage haut débit comme étant « coût-efficace » par rapport aux tests séquentiels, détectant plus d'altérations et permettant potentiellement à plus de patients d'accéder à des thérapies ciblées ou des essais.

¹¹⁶ FArriola et al., « Cost-Effectiveness of Next-Generation Sequencing Versus Single-Gene Testing for the Molecular Diagnosis of Patients With Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer From the Perspective of Spanish Reference Centers ».

Les résultats indiquent que, pour une population de 9 734 patients atteints de CBNPC métastatique, 1 873 altérations supplémentaires ont été détectées via le séquençage haut débit par rapport à une stratégie séquentielle permettant l'inclusion de 82 patients supplémentaires dans des essais cliniques.

Bien que le NGS permettait de détecter davantage d'altérations et d'inclure plus de patients dans les essais cliniques, il générerait également un surcoût à court terme. Le coût de la phase diagnostique avec NGS dans la population cible est supérieur de 1 333 288 € à celui de la stratégie séquentielle (6 836 672 € vs 5 503 384 €, respectivement).

Avec le panel NGS, le délai d'obtention des résultats était en moyenne de 10 jours ouvrés. Avec la stratégie séquentielle, le délai d'obtention des résultats pouvait être de 5.93 jours par exemple pour le rendu de *EGFR*, *ALK* et *ROS1* mais pouvait aussi durer jusqu'à 15.48 jours par exemple pour la détection de la mutation *KRAS*.

D'après cette étude, l'utilisation du séquençage haut débit plus tôt augmenterait d'environ 1 200 années-vie la population cible estimée sur un horizon à vie.

Le coût incrémental lié au séquençage haut débit est plus élevé dans l'analyse à long terme que pendant la phase diagnostique, car davantage de patients bénéficient de traitements ciblés sur une durée prolongée.

La comparaison des coûts et des QALY (unité mesurant le nombre d'année restant à vivre en bonne santé), via le ratio coût-utilité incrémental (RCUI), montre que l'utilisation du séquençage haut débit dans les centres espagnols serait rentable, le RCUI restant inférieur aux seuils de coût-efficacité couramment admis.

6.2 Analyse économique du séquençage haut débit dans le monde

L'évaluation économique du NGS est complexe, et les conclusions varient considérablement en fonction de la méthodologie employée, de la perspective adoptée et du contexte du système de santé.

6.2.1 « Cost-effectiveness of large-panel next-generation sequencing in guiding first-line treatment decisions for patients with non squamous advanced non-small cell lung cancer »¹¹⁷

Une approche d'évaluation consiste par exemple à utiliser des modèles de simulation pour projeter les coûts et les bénéfices sur le long terme. Cette étude, adoptant la perspective d'un payeur commercial américain, conclut que le séquençage par panel large représente une stratégie financièrement intéressante par rapport aux tests monogéniques. Sur un horizon de cinq ans, le modèle de simulation montre que le NGS large panel génère des QALYs supérieures ou similaires pour un coût total par patient inférieur de 4 892 \$ (539 658 \$ pour le NGS large panel contre 544 550 \$ pour l'approche séquentielle). Cette hypothèse se base sur une assignation optimale des patients aux thérapies appropriées une fois l'altération génétique identifiée en prenant en compte le délai d'obtention des résultats, la probabilité de devoir réaliser une nouvelle biopsie et la participation à un essai

¹¹⁷ FAbbass et al., « Cost-Effectiveness of Large-Panel next-Generation Sequencing in Guiding First-Line Treatment Decisions for Patients with Nonsquamous Advanced Non-Small Cell Lung Cancer ».

clinique. Cette analyse représente un potentiel maximal, un scénario idéal, plutôt qu'une garantie de performance économique dans tous les contextes cliniques.

6.2.2 « Costs of biomarker testing in advanced non-small cell lung cancer: a global study comparing next-generation sequencing and single-gene testing »¹¹⁸

Cette étude internationale offre une perspective différente. Elle met en lumière la nature évolutive de la rentabilité du NGS. À mesure que les directives cliniques, telles que celles de l'ESMO, recommandent de tester un nombre croissant de biomarqueurs, le NGS passe d'une option coûteuse à une nécessité économique. Il y a quelques années, avec seulement quelques biomarqueurs à tester (par exemple, *EGFR*, *ALK*, *ROS1*), le séquençage monogénique était économiquement logique. Aujourd'hui, avec plus de dix cibles, la logique s'inverse. Selon l'étude, le point de bascule se situe entre 10 et 12 biomarqueurs à tester selon le scénario. Cette étude montre aussi le caractère dynamique de la question des coûts, indiquant que le coût du NGS (prix des panels et des infrastructures nécessaires à sa réalisation) diminue au fil du temps. Les analyses de rentabilité doivent donc être réévaluées périodiquement, car une stratégie non rentable aujourd'hui pourrait devenir la norme économique de demain si davantage de gènes deviennent actionnables.

6.2.3 « Cost-effectiveness of multigene sequencing test and treatment for metastatic non-small cell lung cancer: A unique setting in the initial adoption phase in Japan allowing testing only after standard treatment »¹¹⁹

Cette étude japonaise démontre par exemple l'influence d'une politique de santé sur la rentabilité du NGS. La politique de remboursement restrictive appliquée (NGS uniquement après l'échec du traitement standard) rend cette technologie non rentable. Dans ce contexte, non seulement le NGS au diagnostic initial était une stratégie moins rentable, mais son utilisation après le traitement standard le devenait également.

Cela s'explique principalement par les méthodes de calcul de la rentabilité d'un test (qu'il s'agisse d'un NGS ou d'un test séquentiel) dans les études médico-économiques qui reposent majoritairement sur les thérapies administrées au patient en fonction de l'actionnabilité des biomarqueurs identifiés par le test. En effet, les traitements représentent la plus grande part des dépenses de soins en oncologie.

Ainsi, le moment auquel le patient réalise le test influence directement sa rentabilité : le coût global des soins est corrélé à la durée pendant laquelle le patient reçoit le traitement, aux traitements inefficaces potentiellement évités mais également aux frais d'hospitalisation, liés à l'état de santé du patient.

Cette stratégie des autorités ne fait pas l'unanimité auprès de la communauté médicale. Les auteurs avancent qu'il est plus judicieux de tolérer le coût modéré des tests, dont l'impact financier est faible (sur le coût total de la prise en charge d'un patient), pour réaliser des économies significatives sur les traitements, qui constituent la majeure partie des dépenses en oncologie.

¹¹⁸ FMalapelle et al., « Costs of Biomarker Testing in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer ».mal

¹¹⁹ FShiraiwa et Kano, « Cost-Effectiveness of Multigene Sequencing Test and Treatment for Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer ».

6.2.4 « The cost-effectiveness of including liquid biopsy into molecular profiling strategies for newly diagnosed advanced non-squamous non-small cell lung cancer in an Asian population »¹²⁰

En complément, des études explorent également le coût de la biopsie liquide. Cette étude présente des algorithmes de test, intégrant la biopsie liquide. Elle conclut que l'approche séquentielle « tissu first », suivi d'un NGS sur ADNtc en cas de résultat négatif ou d'échec de la biopsie, est la stratégie optimale. Cette approche présente un ratio coût-efficacité incrémental (ICER) de 31 318 S\$/QALY par rapport au NGS sur tissu seul. Les stratégies "plasma first" se sont avérées dominées, étant à la fois plus coûteuses et moins efficaces. Ces études montrent que le débat a évolué au-delà de la simple comparaison séquençage séquentiel vs NGS.

La question est désormais de définir la séquence de tests la plus efficiente. L'approche séquentielle "tissu first" suggère qu'une utilisation réflexe et ciblée de la biopsie liquide comme outil complémentaire maximise le bénéfice net en optimisant l'utilisation des ressources. L'optimisation économique se situe donc désormais au niveau de l'algorithme de test, et non plus seulement dans le choix de la technologie. Les futures analyses et directives devront intégrer des arbres de décision complexes pour définir des stratégies de profilage optimales, combinant biopsies tissulaires et liquides de manière judicieuse.

6.2.5 Conclusion

Malgré la diversité des questions abordées et des approches méthodologiques utilisées, plusieurs points de convergence se dégagent :

- Supériorité du NGS : les études s'accordent à reconnaître que l'augmentation du nombre de biomarqueurs actionnables rend le NGS particulièrement attractif. Lorsqu'il est réalisé au moment opportun, il constitue la stratégie la plus avantageuse, tant sur le plan clinique que financier.
- La valeur réside dans l'action thérapeutique : la rentabilité du NGS ne provient pas du test en lui-même, mais de sa capacité à orienter les patients vers des thérapies ciblées plus efficaces, tout en évitant les traitements sous-optimaux ou inutiles. C'est cette dimension d'actionnabilité clinique qui en détermine la véritable valeur ajoutée.
- Principaux facteurs de coûts : les études soulignent que, si les coûts des consommables représentent un facteur non négligeable, ce sont surtout les coûts des traitements qui exercent l'impact le plus déterminant sur le ratio coût-efficacité global.

6.3 L'économie du séquençage haut débit en France

Comprendre les coûts associés à la réalisation du séquençage haut débit en routine clinique est indispensable pour évaluer sa soutenabilité économique. Plusieurs études tentent de quantifier ces coûts dans le contexte français.

¹²⁰ FLiu et al., « The Cost-Effectiveness of Including Liquid Biopsy into Molecular Profiling Strategies for Newly Diagnosed Advanced Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer in an Asian Population ».

6.3.1 Coûts de production des panels

Une étude publiée en 2018¹²¹, basée sur les données de 15 laboratoires français, estime le coût total moyen de production d'un panel de gènes ciblé à 607 € (\pm 207 €) en génétique somatique. Cette étude a mis en évidence que les consommables (réactifs, kits) représentaient le poste de dépense le plus important, mais que les coûts additionnels (bio-informatique, validation, frais généraux, personnel) étaient substantiels, comptant pour 30 à 32 % du coût total.

6.3.2 Composantes détaillées des coûts

Le coût complet d'une analyse inclut de multiples postes : la phase pré-analytique (réception, enregistrement, extraction ADN/ARN), la préparation de la librairie (fragmentation, ligation adaptateurs, enrichissement éventuel), le séquençage lui-même (coût des réactifs, amortissement du séquenceur), l'analyse bio-informatique primaire (alignement, appel de variants, contrôle qualité des données), l'analyse bio-informatique secondaire et l'interprétation clinique (annotation des variants, recherche bibliographique, classification), la validation technique et biologique des résultats, la rédaction du compte-rendu, le temps du personnel technique et médical/biologique, les consommables divers, la maintenance des équipements, les licences logicielles, le stockage des données, la participation aux contrôles de qualité externes, et les frais généraux du laboratoire.¹²²

Plusieurs paramètres modulent le coût final par test : la taille du panel de gènes séquencés (les panels plus larges ont un coût par test plus élevé, mais peuvent être plus efficaces que de multiples tests plus petits), la profondeur de séquençage requise, la technologie de séquençage utilisée, le niveau d'automatisation du processus, la taille des lots d'échantillons traités simultanément (le débit annuel ayant un impact majeur sur l'amortissement des coûts fixes), et le coût de la main-d'œuvre qualifiée.¹²³

6.3.3 Coûts de la bio-informatique et de l'interprétation

Cette étape représente une part significative et croissante du coût total. Elle nécessite non seulement des infrastructures informatiques (serveurs de calcul, stockage) et des logiciels spécialisés (parfois coûteux), mais surtout du temps de personnel qualifié (bio-informaticiens, biologistes, pathologistes, généticiens) pour analyser les données, évaluer la pathogénicité et l'actionnabilité clinique des variants identifiés, et intégrer ces informations dans un compte rendu pertinent pour le clinicien.¹¹⁴

Il apparaît clairement que le coût réel de production d'une analyse en routine clinique en France est une donnée complexe et variable. Il est fortement dépendant des choix technologiques, de l'organisation du laboratoire (notamment l'automatisation et le volume d'activité), et inclut des coûts significatifs liés au personnel qualifié et à l'analyse bio-informatique, bien au-delà du simple prix des réactifs de séquençage. Par conséquent, les comparaisons basées uniquement sur les tarifs forfaitaires du RIHN ou sur le coût des

¹²¹ FMarino et al., « Cost of cancer diagnosis using next-generation sequencing targeted gene panels in routine practice ».

¹²² FSoilly et al., « Cost of exome analysis in patients with intellectual disability ».

¹²³ FDucreux et Amiel, « Accès aux tests génétiques en oncologie ».

consommables sont insuffisantes pour appréhender la réalité économique des laboratoires et pour construire des modèles de financement véritablement soutenables.

6.3.4 Exemple de prix et de remboursement d'un test NGS dans le monde

Pays	Prix observé (exemples)	Statut remboursement / prise en charge
France	Pas de prix patient public pour NGS commerciale. Prise en charge théorique RIHN (N454) : 2205,90 € ¹²⁴	Remboursement à hauteur d'environ 1100€ (50% du prix RIHN). Reste à charge pour l'établissement prescripteur.
États-Unis	FoundationOne (NGS 320 gènes) ~ \$3 500* ¹²⁵ . Guardant360 ~ \$3 000* ¹²⁶	Couverture variable : Medicare / plans privés remboursent selon indication et statut du test (CDx). Des programmes d'aide pour les patients existent.
Japon	NGS nationaux ~ \$4 000 ¹²⁷ 70-90% remboursés par l'assurance nationale (paiement patient de 10 à 30%).	CGP panel remboursés dans le cadre du programme national. Règles d'usage et restrictions applicables.
Brésil	Peu de prix publics standardisés Panels NGS en secteur privé coûteux ¹²⁸	Couverture publique (SUS) très limitée pour CGP/NGS ; la majorité accès via assurances privées ou paiement direct. Initiatives ponctuelles d'accès ¹²⁹ .

Tableau 8 : Exemple de prix et de prise en charge de tests NGS dans différents pays

**Ces prix sont donnés à titre indicatif afin de fournir un ordre de grandeur, mais les coûts réels sont généralement peu accessibles au public. Ils permettent néanmoins d'avoir une idée approximative du prix d'un test NGS commercial dans différents pays.*

¹²⁴ FDGOS, « Médecine France génomique 2025 ».

¹²⁵ F« Patient FAQs | Foundation Medicine ».

¹²⁶ FGuard. Health, « Guardant Health | Conquering Cancer With Data ».

¹²⁷ FKage et al., « Human resources for administrative work to carry out a comprehensive genomic profiling test in Japan ».

¹²⁸ FGibbon et Aureliano, « Inclusion and exclusion in the globalisation of genomics; the case of rare genetic disease in Brazil ».

¹²⁹ FSchneider et al., « Addressing Challenges in the Implementation of Precision Oncology ».

6.4 Financement du séquençage haut débit

Le financement du séquençage haut débit en oncologie en France repose sur un ensemble de dispositifs, dont le principal pour les actes innovants en phase d'évaluation est le RIHN.

6.4.1 Le RIHN

Le RIHN (Référentiel des Actes Innovants Hors Nomenclature) est un dispositif créé pour permettre un accès précoce et une prise en charge financière temporaire des actes innovants de biologie médicale et d'anatomopathologie, avant leur éventuelle inscription dans la nomenclature de droit commun. L'idée est de financer l'acte de manière conditionnelle et dérogatoire pendant une période définie (initialement 3 ans, renouvelable), le temps de collecter des données cliniques et médico-économiques permettant à la HAS d'évaluer sa pertinence en vue d'un remboursement pérenne.¹¹⁶

a) Un catalyseur d'innovation et une source d'ambiguïté

L'enquête de la HAS⁸² a été initiée à la suite d'une saisine de la Direction générale de l'offre de soins (DGOS) visant à évaluer les actes de biologie les plus coûteux inscrits au Référentiel des actes innovants hors nomenclature (RIHN). Ce dispositif, financé par la Mission Enseignement Recherche Référence et Innovation (MERRI), a été conçu pour permettre un accès précoce et un financement temporaire aux technologies de santé innovantes, avant leur éventuelle inscription dans le droit commun du remboursement.

Le séquençage haut débit ciblé en génétique somatique des cancers est couvert par trois codes RIHN principaux⁸² :

- N452 : Forfait NGS < 20 kilobases (kb) (Valorisation maximale : 882,90€)
- N453 : Forfait NGS > 20 kb et < 100 kb (Valorisation maximale : 1503,90€)
- N454 : Forfait NGS > 100 kb et < 500 kb (Valorisation maximale : 2205,90€)

L'analyse de ces libellés révèle une faille fondamentale qui est à l'origine même de la nécessité de cette enquête. Les codes sont définis exclusivement par la taille de la région génomique séquencée, sans aucune spécification sur les gènes analysés, l'indication clinique, le type de cancer ou l'utilité clinique avérée du test. La HAS qualifie elle-même cette formulation de "générique" et "imprécise"⁸², soulignant qu'elle constitue un obstacle majeur à toute tentative d'évaluation rigoureuse.

Cette ambiguïté a créé une véritable "boîte noire" réglementaire et financière. Les données de la DGOS sur le volume d'actes prescrits entre 2017 et 2021 montrent des fluctuations spectaculaires et une dépense publique considérable, sans qu'il soit possible de savoir ce qui était précisément financé. Par exemple, le nombre d'actes N452 est passé de 96 446 en 2017 à un pic de 270 826 en 2018⁸², pour redescendre à 88 268 en 2021. Cette volatilité témoigne d'une pratique non standardisée et d'une absence de contrôle sur la pertinence clinique des actes remboursés. Un laboratoire pouvait facturer le même code N452 pour un panel de 15 kb contenant des gènes à l'utilité clinique démontrée dans le cancer du poumon, ou pour un panel de même taille composé de gènes purement expérimentaux pour une autre pathologie. Cette incapacité du système de financement à distinguer les

soins validés de l'exploration a rendu l'évaluation de la valeur impossible et a directement conduit à la mise en place de l'enquête.

Jusqu'à 2024, avant la réforme, le RIHN fonctionnait avec une enveloppe budgétaire annuelle fermée (environ 380 millions d'euros initialement pour tous les actes innovants de biologie/anatomo-pathologie). Depuis une réforme de 2018, le financement était alloué non pas au laboratoire réalisant le test (effecteur), mais à l'établissement de santé prescripteur, via l'enveloppe des Missions d'Enseignement, de Recherche, de Référence et d'Innovation (MERRI). Concrètement, le laboratoire effecteur facturait l'acte à l'établissement prescripteur. Ce dernier se faisait ensuite rembourser (souvent avec un délai important) par la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS) sur la base de tarifs forfaitaires fixés dans le RIHN en fonction de la taille du panel séquencé. Cependant, le montant remboursé était souvent inférieur au tarif (ex : seulement 45,2% du tarif remboursé pour les actes de 2018 facturés en 2019), laissant un "reste à charge" important pour l'établissement prescripteur. Ce remboursement partiel étant la conséquence d'une enveloppe fermée, contenant un nombre d'actes croissant à financer. Le nombre d'actes inscrits sur la liste RIHN en vue de leur évaluation étant plus important que le nombre d'actes évalués par la HAS pour être inscrit dans le droit commun.⁸²

6.4.2 Limite du RIHN

Ce système a donc montré de graves dysfonctionnements. Le processus d'évaluation par la HAS et de sortie des actes du RIHN vers la nomenclature pérenne était très lent. Parallèlement, de nouveaux tests innovants entraient continuellement dans le RIHN. Combiné à l'enveloppe budgétaire fermée, cela a conduit à une saturation du dispositif et à une diminution mécanique du taux de remboursement de chaque acte. Le reste à charge élevé pour les établissements prescripteurs a rendu le financement des tests insoutenable pour beaucoup, conduisant à une limitation des prescriptions (parfois un retour à des tests monogéniques moins coûteux mais moins efficaces), créant des inégalités d'accès aux tests et aux thérapies ciblées sur le territoire, et donc une perte de chance pour les patients.

a) Perspective

Face à cette situation, la HAS a conclu qu'il n'était « pas possible de définir le périmètre des évaluations d'actes à mener » en l'état des informations disponibles. Le lancement de l'enquête de pratique en 2022 n'était donc pas une simple démarche académique, mais une étape préalable indispensable. L'objectif était de cartographier la réalité du terrain : quels cancers sont testés ? Quels gènes sont analysés ? Dans quel but clinique ? Seule cette connaissance fine peut permettre de construire un cadre cohérent pour les évaluations futures de la valeur clinique et économique de ces actes.⁸²

L'enquête représente ainsi la tentative du système de santé de rattraper une technologie dont l'évolution et l'adoption ont largement dépassé la capacité d'adaptation des cadres réglementaires et tarifaires existants. Elle est une démarche de "rétro-ingénierie" d'une décennie de pratique clinique pour informer et rationaliser les politiques de santé de demain.

La recommandation politique qui découle logiquement de ce constat est la nécessité "de déterminer la composition des panels de gènes ciblés remboursables par l'Assurance

maladie". Cette démarche implique un changement de paradigme fondamental : le remboursement ne doit plus être lié à la taille technique d'un panel (le modèle du RIHN), mais à la recherche d'altérations moléculaires dont l'utilité clinique est prouvée pour la prise en charge des patients.

6.4.3 RIHN 2.0

Face à ces constats, une réforme majeure du RIHN a été engagée et mise en œuvre en 2024 (annoncée dès 2021, décrets et arrêtés publiés en 2024) pour redynamiser le dispositif et le recentrer sur sa mission initiale de soutien à l'innovation. Les principaux changements visent à fluidifier les entrées et surtout les sorties du RIHN : implication plus précoce de la HAS (avis en amont de l'inscription), saisine automatique de la HAS pour évaluation avant la fin de la période de prise en charge transitoire. Ce « nouveau » dispositif offre également la possibilité pour les industriels (fabricants de tests) de déposer directement des demandes d'inscription. Une clarification du financement des tests compagnons associés aux médicaments bénéficiant d'un accès précoce (qui restent pris en charge par le RIHN) a également été apporté.¹³⁰

L'objectif final pour un acte diagnostique ayant prouvé son utilité clinique et son efficacité étant son inscription à la Nomenclature des Actes de Biologie Médicale (NABM) pour les actes de biologie, ou à la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM) pour les actes d'anatomopathologie. Cette inscription permet un remboursement de droit commun par l'Assurance Maladie, offrant une visibilité et une stabilité financière aux laboratoires. Cependant, comme mentionné, le passage du RIHN à la NABM/CCAM a été historiquement lent et difficile pour de nombreux tests moléculaires, y compris ceux dont l'utilité était reconnue.

6.4.4 Autres dispositifs

- Forfait Innovation : Dispositif dérogatoire permettant la prise en charge temporaire d'une technologie (dispositif médical ou acte) particulièrement innovante, conditionnée à la réalisation d'une étude clinique ou médico-économique visant à démontrer son intérêt. La décision est prise conjointement par la HAS et les ministères.¹²³
- PFMG 2025 : Dispose de son propre financement pour la réalisation des séquençages très haut débit (WGS/WES) dans ses indications spécifiques *via* les plateformes SeqOIA et AURAGEN.¹¹⁶
- Financements de la Recherche : Des projets de recherche utilisant le séquençage haut débit peuvent être financés par des appels à projets dédiés (INCa, ANR, Europe, etc.).¹³¹
- Financements Industriels : Les entreprises pharmaceutiques peuvent financer la réalisation de tests compagnons, notamment dans le cadre d'essais cliniques ou de programmes d'accès précoce.¹²⁴

Le paysage du financement du séquençage haut débit en oncologie en France apparaît donc fragmenté, avec une tension persistante entre les dispositifs de financement

¹³⁰ FDGOS, « RIHN 2.0 ».

¹³¹ FLung Cancer Eur., « Reports and Position Papers ».

temporaire de l'innovation (RIHN, Forfait Innovation) et l'accès à un remboursement pérenne et soutenable via la nomenclature de droit commun (NABM/CCAM). Le RIHN, conçu comme une passerelle, a fonctionné pendant des années comme un goulot d'étranglement, créant des barrières financières et d'accès significatives. Cette situation a conduit à un décalage entre les recommandations cliniques préconisant l'utilisation de panels séquençage haut débit et la réalité d'un financement instable et insuffisant, impactant la viabilité des laboratoires et l'équité d'accès pour les patients. La réforme RIHN 2.0 représente une tentative de corriger ces défauts systémiques, mais son succès dépendra de sa capacité à réellement accélérer le passage des actes validés vers un financement pérenne et adéquat.

Sur la dernière liste du RIHN 2.0 publiée en décembre 2025, aucun acte ne figurait dans la liste.¹³²

6.5 Financement du séquençage haut-débit dans le monde, des modèles applicables à la France ?

Le modèle français de financement via le RIHN présente certes l'inconvénient d'une évaluation complexe des tests, ce qui peut entraîner une diminution du remboursement pour les centres prescripteurs. Cependant, il permet tout de même un remboursement, même partiel, sans reste à charge pour le patient.

Il n'existe pas de modèle « parfait » : chaque système a ses avantages et ses inconvénients, propres à l'organisation sanitaire de chaque pays. Il est donc difficile d'identifier un exemple directement transposable à la France, dont le système de santé reste assez unique.

Par exemple, le modèle allemand présente certains avantages mais reste fragmenté entre le secteur hospitalier et le secteur ambulatoire¹³³. C'est un système à but caritatif détourné, qui permet à chaque patient d'accéder à un test NGS et de pallier ainsi certaines limites du système de soins classique.¹³⁴

Les pays économiquement moins développés peinent à offrir un remboursement pour les tests NGS. L'évaluation des innovations y est souvent retardée par rapport à des pays comme la France, les dépenses de santé y représentant une part bien moindre du PIB.¹³⁵

Le système américain est, quant à lui, difficilement comparable au modèle français. Il repose majoritairement sur des modes de financement privés, avec une approche plus standardisée autour des tests dits "compagnons diagnostiques", c'est-à-dire des tests conditionnant l'utilisation d'un médicament spécifique (co-approbation FDA). Un tel fonctionnement serait difficilement applicable en France, où la plupart des laboratoires utilisent leurs propres panels développés en interne. Cela impliquerait de repenser en profondeur l'organisation du système. De plus, même si certains tests sont

¹³² FDGOS, « RIHN 2.0 ».

¹³³ FWolf et al., « PMD39 HOSPITAL REIMBURSEMENT PATHWAYS FOR NEW EXAMINATION AND TREATMENT METHODS IN GERMANY ».

¹³⁴ FPinho et al., « HPR67 Identifying the Key Challenges in the Reimbursement of Next Generation Sequencing and Future Policy Changes in Europe Using a Web-Based Portal to Engage Payers ».

¹³⁵ FChoreza et al., « The epidemiology of the most frequent cancers in Poland in 2015–2021 and the impact of the COVID-19 pandemic on cancer incidence ».choreza

remboursés aux États-Unis, c'est souvent grâce à des assurances privées très coûteuses, en cohérence avec le modèle de soins américain.¹³⁶

6.5.1 Modèle européen : le cas de l'Allemagne

Le système de santé allemand est caractérisé par une division sectorielle entre les soins hospitaliers (en milieu hospitalier) et les soins ambulatoires, avec des mécanismes de remboursement distincts.¹²⁵

Les soins hospitaliers sont financés par un système de Groupes Homogènes de Malades (Diagnosis-Related Group - G-DRG). Le coût des tests NGS est inclus dans le forfait versé pour le traitement d'un patient atteint de cancer.¹³⁷ Pour les technologies très innovantes et coûteuses qui ne sont pas encore prises en compte dans les G-DRG, les hôpitaux peuvent demander un financement supplémentaire temporaire.

Les services ambulatoires sont remboursés via le catalogue de l'Évaluation Standard Uniforme (Einheitlicher Bewertungsmaßstab - EBM), qui est un barème de paiement à l'acte.¹³⁸ Des codes spécifiques pour les tests NGS sont inclus dans ce catalogue, permettant leur facturation en dehors du cadre hospitalier.

Le G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss) est l'organe décisionnel le plus élevé du système de santé allemand. Il détermine quels services sont remboursés par l'assurance maladie légale (GKV).¹³⁹ Le G-BA effectue des évaluations de bénéfices rigoureuses pour les nouveaux diagnostics et thérapies avant leur inclusion dans l'EBM ou leur prise en compte dans le calcul des DRG. Ce processus s'applique notamment aux diagnostics compagnons liés aux nouveaux médicaments pour le traitement du CBNPC.

Un réseau national financé par l'Aide Allemande contre le Cancer (Deutsche Krebshilfe) offre à tous les patients atteints d'un cancer du poumon avancé en Allemagne un accès à des tests NGS complets, harmonisés et de haute qualité. En pratique, il crée une voie d'accès standardisée et accessible qui contourne les potentiels obstacles du système de remboursement complexe DRG/EBM, assurant que chaque patient puisse bénéficier d'un diagnostic moléculaire de pointe.¹³⁰ Dans un système de remboursement complexe et fragmenté, ce réseau dédié et financé de manière externe (initialement par une organisation caritative) a créé une norme de soins nationale de facto. Le nNGM agit comme un contournement des complexités inhérentes au système, en fournissant l'accès et la qualité que le système de remboursement formel peine à offrir de manière uniforme

6.5.2 Modèle européen : le cas de la Pologne

La Pologne sert d'étude de cas pour une nation européenne moins développée, illustrant les défis importants auxquels un système de santé est confronté lorsque les ressources pour financer des diagnostics coûteux sont limitées.

Le système de santé polonais est principalement financé par le Fonds National de Santé public (Narodowy Fundusz Zdrowia - NFZ).¹⁴⁰ Les dépenses globales de santé en

¹³⁶ F« NCA - Next Generation Sequencing (NGS) for Medicare Beneficiaries with Advanced Cancer (CAG-00450N) ».

¹³⁷ FAiM An IGES Group company, *Reimbursement of Medical Devices in Germany*.

¹³⁸ F« The Revised EBM Catalog for the First Quarter of 2025 Published in Germany | Med Tech Reimbursement Consulting ».

¹³⁹ F« The Federal Joint Committee | G-BA ».

¹⁴⁰ FNar. Fundusz Zdrowia NFZ – Finans. Zdr. Polaków, « Medical treatment abroad / Dla Pacjenta / Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) – finansujemy zdrowie Polaków ».

pourcentage du PIB sont nettement inférieures à celles des pays d'Europe occidentale, ce qui impose des contraintes budgétaires strictes.¹²⁷

Le NFZ finance certains tests moléculaires, mais le "panier de prestations" est limité et n'inclut pas le profilage génomique complet (Comprehensive Genomic Profiling - CGP) ou les grands panels NGS en tant que procédure de routine.¹⁰⁶ L'accès aux thérapies et aux diagnostics innovants est souvent géré par le biais de "programmes de médicaments" spécifiques, qui sont étroitement contrôlés et assortis de critères d'inclusion stricts, limitant l'accès à des sous-groupes de patients bien définis.¹⁴¹

Le système polonais illustre un "fossé diagnostico-thérapeutique". Le NFZ peut approuver et financer des thérapies ciblées coûteuses par le biais de programmes de médicaments. Cependant, s'il ne finance pas simultanément les diagnostics complets nécessaires pour identifier les patients éligibles, ces thérapies restent inaccessibles.

6.5.3 L'approche Américaine

Le modèle américain de remboursement des tests NGS se distingue par l'influence prépondérante de son payeur public, Medicare, et par un marché de l'assurance privée fragmenté mais réactif. Ce système est guidé par des décisions de couverture nationales qui créent des précédents pour l'ensemble du marché, tout en étant confronté à des complexités administratives et à des variations régionales.

En mars 2018, les Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS) ont publié une Décision de Couverture Nationale (National Coverage Determination - NCD) pour les tests NGS destinés aux patients atteints de cancer avancé, y compris le CBNPC.¹⁴² Cette décision a été un tournant majeur, établissant officiellement le NGS comme un test "raisonnable et nécessaire" au niveau national.

Bien que Medicare ne soit pas juridiquement contraignante pour les assureurs commerciaux, elle a un effet de signal et de référence extrêmement puissant. De nombreux assureurs privés ont aligné leurs politiques de couverture sur celles de Medicare, ce qui a conduit à une adoption plus large du NGS sur l'ensemble du marché américain.¹²⁸ Cette influence a permis d'harmoniser en partie un paysage de remboursement qui était auparavant très hétérogène.

Pour les tests NGS qui ne sont pas approuvés par la FDA en tant que diagnostics compagnons, les décisions de couverture sont déléguées aux Medicare Administrative Contractors (MACs), des entités régionales qui administrent les demandes de remboursement pour le compte de Medicare. Cette délégation de pouvoir crée une variabilité géographique dans les politiques de couverture et l'accès aux tests, les décisions pouvant différer d'une région à l'autre.¹²⁸

Le secteur de l'assurance privée, bien qu'influencé par Medicare, présente ses propres complexités. Les assureurs commerciaux suivent généralement la ligne directrice de la NCD, mais ils peuvent imposer leurs propres critères spécifiques, exiger le recours à des réseaux de laboratoires préférentiels et mettre en place des procédures d'autorisation préalable strictes. Leurs politiques de couverture peuvent parfois être plus restrictives que

¹⁴¹ FMela et al., « Overview and Analysis of the Cost of Drug Programs in Poland ».

¹⁴² FSheinson et al., « Association Between Medicare's National Coverage Determination and Utilization of Next-Generation Sequencing ».

celles de Medicare, créant un paysage fragmenté et difficile à naviguer pour les prestataires de soins et les entreprises de diagnostic.

6.5.4 Exemple de pays en voie de développement

a) Le financement en Inde

Le marché indien se caractérise par un secteur privé de la génomique en plein essor, mais par une absence quasi totale de financement public pour les tests NGS.¹⁴³ Le coût des panels NGS pour le cancer du poumon, une somme prohibitive pour la grande majorité de la population est généralement supportée directement par le patient.

b) Le financement au Brésil

Le Brésil possède un système de santé très divisé : le système public universel, le Sistema Único de Saúde (SUS), et un secteur privé parallèle pour ceux qui ont une assurance ou les moyens de payer.¹²¹

L'accès aux tests génomiques au sein du SUS est pratiquement inexistant pour les patients atteints de cancer.¹²²

Dans le secteur privé, l'accès émerge mais reste limité. Les tests germinaux (pour les cancers héréditaires) bénéficient d'une certaine couverture par l'agence nationale de l'assurance santé privée (ANS). Cependant, la couverture pour les panels NGS somatiques complets est très récente et se limite à quelques rares assureurs privés pionniers.

Dans les pays en voie de développement, l'adoption des tests NGS reste largement freinée par leur coût élevé, limitant leur accès. Ce sont généralement les patients les plus aisés qui peuvent en bénéficier, via des assurances privées ou un reste à charge important, créant ainsi une inégalité d'accès aux soins.^{135,121}

En définitive, il n'existe aucun modèle de financement idéal. La solution la plus équilibrée serait probablement un système mixte, combinant une base de remboursement assurée par les pouvoirs publics, un complément des payeurs privés, et une dimension de solidarité permettant de garantir l'accès aux soins pour les personnes les plus démunies.

6.6 Surmonter les obstacles au déploiement du séquençage haut débit

6.6.1 Assurer un accès équitable

L'un des enjeux majeurs de l'intégration du séquençage haut débit est de garantir un accès équitable à cette technologie et aux thérapies ciblées qui en découlent pour tous les patients atteints de CBNPC sur l'ensemble du territoire français, indépendamment de leur lieu de résidence ou de leur situation socio-économique. Des études soulignent l'existence ou le risque d'inégalités d'accès en France.¹¹⁶

¹⁴³ F« India Oncology NGS Market Size And Share Report, 2030 ».

Le modèle de financement du RIHN, en faisant peser le "reste à charge" sur l'établissement prescripteur, a été explicitement identifié comme une source potentielle d'iniquité, les établissements disposant de budgets plus importants étant potentiellement plus à même de prescrire ces tests coûteux. Cela a pu entraîner des variations de pratiques et d'accès entre les hôpitaux et les régions.

Bien que le réseau des PGMC ait été conçu pour assurer une couverture nationale, des hétérogénéités persistent dans l'organisation locale des filières de tests, le niveau d'expertise disponible, les délais d'obtention des résultats et les taux d'adoption des nouvelles technologies.¹⁴⁴ Certaines plateformes peuvent avoir un rayonnement plus large et recevoir des prescriptions de régions voisines, mais cela peut aussi engendrer des délais logistiques supplémentaires. Peu après la création des PGMC, les laboratoires privés, notamment d'anatomopathologie, ont commencé à réaliser certains examens sur tissu tumoral en s'équipant en NGS. Ce déploiement est venu perturber le schéma initial de l'INCa, qui prévoyait un maillage territorial reposant sur 28 PGMC centralisant l'activité de génétique somatique. Cette centralisation aurait notamment permis un suivi plus exhaustif et précis de l'activité au niveau national.

L'accès aux technologies les plus avancées ou aux essais cliniques innovants tend également à être concentré dans les grands centres hospitalo-universitaires (CHU) ou les centres de lutte contre le cancer (CLCC), ce qui peut désavantager les patients pris en charge dans des structures plus périphériques.¹⁴⁵

Ces disparités d'accès aux diagnostics moléculaires risquent de s'ajouter aux inégalités sociales et territoriales de santé déjà existantes en France. Certaines régions, comme le Grand Est ou La Réunion, présentent des indicateurs de santé (espérance de vie, mortalité prématurée, survie après cancer) moins favorables que la moyenne nationale, et un accès plus difficile aux innovations pourrait aggraver ces écarts. Les facteurs socio-économiques influencent également l'accès aux soins spécialisés et la participation aux essais cliniques.¹⁴⁶

La prise de conscience de ces enjeux a conduit au lancement de projets de recherche spécifiques, comme le projet INASEQ¹⁴⁷ (2021-2024), visant à documenter et analyser les inégalités potentielles d'accès aux analyses moléculaires par séquençage haut débit pour les patients atteints de cancer du poumon en France.

Garantir un accès équitable au séquençage haut débit et aux bénéfices de la médecine de précision ne se limite donc pas à la simple disponibilité géographique des plateformes de séquençage. Cela exige une action systémique pour lever les barrières financières (en assurant un financement pérenne et adéquat via la réforme du RIHN et l'inscription rapide à la nomenclature), pour harmoniser les pratiques et les délais sur tout le territoire, pour assurer une répartition équilibrée des compétences et des ressources humaines, et potentiellement pour développer des mécanismes spécifiques (télé-expertise, RCP moléculaire) afin de faciliter l'accès pour les patients suivis en dehors des grands centres experts.

¹⁴⁴ FI'Intérieur, « Guide du porteur de projet, modèles obligatoires et documents type ».

¹⁴⁵ FVillet et al., « Rapport 24-11. Offre de soins en cancérologie adulte ».

¹⁴⁶ FBesle et al., « Médecine de précision et inégalités sociales d'accès aux essais précoces en cancérologie ».

¹⁴⁷ F« Projet Institut national du cancer (INCa) : « Inégalités d'accès aux (...) - Triangle - UMR 5206 ».

Les disparités d'accès présentes en France sont également retrouvées dans d'autres pays. Le nature du financement, la capacité d'expertise du centre et les inégalités sociales sont notamment des barrières retrouvées dans différents pays développés.

Pays	Prise en charge	Niveau d'adoption	Disparités	Obstacles	Initiatives en cours
France	Couverture par Assurance Maladie pour certains tests mais prise en charge complète de panels larges variable.	Bon niveau d'expertise des centres spécialisés. Délais et recours à des tests séquentiels encore présents dans certaines structures.	Accès retardé en établissements publics périphériques par rapport aux centres privés/centres experts. Temps de rendu des résultats plus longs hors centres urbains.	Barrières logistiques, contraintes budgétaires.	Programmes régionaux et plateformes nationales en cours pour uniformiser l'accès.
Allemagne	Système d'assurance santé universel (statutaires & privés) permet le remboursement mais la facturation/organisation varie entre régions et hôpitaux.	Forte disponibilité dans les centres universitaires et grands hôpitaux mais adoption plus lente dans les centres périphériques. Les données nationales montrent une hétérogénéité régionale.	Type d'établissement : meilleurs accès en centres urbains universitaires vs hôpitaux périphériques. Inégalités régionales.	Coût d'installation des laboratoires, manque d'harmonisation des panels.	Réseaux régionaux : projets d'optimisation économique des workflows NGS.
États-Unis	Couverture très variable : Medicare/Medicaid/assureurs commerciaux : politiques divergentes.	Adoption élevée dans les centres académiques et chez les patients assurés commercialement. Des études récentes montrent des disparités selon le type d'assurance et le statut socio-économique.	Les patients avec des assurances commerciales ont des taux de testing plus élevés vs patients Medicaid/non assurés. Disparités raciales/géographiques documentées.	Complexité du remboursement, reste à charge pour certains patients.	Programmes d'aide des fabricants, laboratoires centralisés, politiques d'assurance en évolution.
Brésil	Couverture très fragmentée : tests NGS majoritairement disponibles dans le privé et dans quelques centres de référence. Remboursement public limité.	Faible adoption généralisée. Nombreuses études montrent un diagnostic moléculaire incomplet et retardé. Recours encore fréquent à des tests ciblés ou absence de testing.	Accès concentré dans les grandes villes et cliniques privées. Patients des régions périphériques défavorisés.	Infrastructure limitée, coûts des panels.	Projets pilotes, partenariats public-privé, hubs régionaux de séquençage.

Tableau 9 : Inégalités d'accès aux tests NGS dans le monde^{148,149,150,151,152,153}

¹⁴⁸ F« Quels Sont Les Enjeux Du Dépistage Génétique Du Cancer Pour Améliorer l'accès Aux Thérapies Ciblées En France ? »

¹⁴⁹ FMosele et al., « Recommendations for the Use of Next-Generation Sequencing (NGS) for Patients with Advanced Cancer in 2024 ».

¹⁵⁰ FSampson et al., « The Case for Expanding Uptake of Next-Generation Sequencing for Lung Cancer in Europe ».

¹⁵¹ F« NCA - Next Generation Sequencing (NGS) for Medicare Beneficiaries with Advanced Cancer (CAG-00450N) ».

¹⁵² FLin et al., « A rising tide lifts all boats in the personalized cancer care continuum for mNSCLC ».

¹⁵³ FHarada et al., « Genomic Testing in Brazil ».

6.7 Evaluation médico-économique

L'intégration d'une technologie coûteuse dans le système de santé soulève inévitablement la question de sa valeur économique et de la soutenabilité de son financement. Différents modèles sont utilisés ou discutés pour évaluer et financer les innovations diagnostiques.

En France, la HAS est chargée d'évaluer l'efficacité des technologies de santé, y compris les actes diagnostiques, bien que cette évaluation soit plus systématique pour les médicaments⁸¹. Les méthodes d'évaluation économique privilégiées par la HAS incluent :

- L'analyse coût-utilité : C'est l'analyse de référence lorsque la qualité de vie liée à la santé est un critère d'évaluation important. Elle mesure le résultat en années de vie ajustées par la qualité (QALYs) et calcule un ratio différentiel coût-résultat (RDCR), exprimé en coût par QALY gagnée par rapport au comparateur¹⁵⁴.
- L'analyse coût-efficacité : Utilisée lorsque le critère principal est un résultat clinique autre que la qualité de vie (ex : survie, taux de réponse, nombre de diagnostics corrects). Le RDCR (ratio différentiel coût-résultat) est exprimé en coût par unité d'efficacité supplémentaire.
- L'analyse d'impact budgétaire (AIB) : Elle vise à estimer les conséquences financières annuelles de l'introduction de la nouvelle technologie sur le budget de l'Assurance Maladie ou d'autres acteurs, sur un horizon temporel défini.

Ces évaluations adoptent une perspective collective, considérant l'ensemble des coûts et bénéfiques pour la société. Elles nécessitent des données cliniques comparatives robustes et prennent en compte les coûts directs (liés aux soins) et potentiellement les coûts indirects (liés aux pertes de productivité). La HAS a créé en 2024 un service spécifiquement dédié à l'évaluation médico-économique pour renforcer cette dimension.¹⁵⁵

6.7.1 Value-based Pricing, la perspective d'une prise en charge économique basée sur la valeur clinique

Le concept de Value-Based Pricing (VBP), ou tarification basée sur la valeur, consiste à déterminer le prix d'une technologie de santé, en fonction des bénéfices cliniques et/ou économiques qu'elle apporte par rapport aux alternatives existantes. L'objectif est de lier le coût d'un produit à sa capacité réelle à améliorer la santé des patients et à générer des économies ou des gains en efficacité pour le système de soins. Cette approche est discutée et parfois mise en œuvre pour les médicaments dans plusieurs pays, notamment dans le cadre de négociations sur le remboursement.¹⁵⁶

Cependant, l'application du VBP aux tests diagnostiques, comme le séquençage haut débit, se heurte à plusieurs difficultés majeures.¹⁵⁷

¹⁵⁴ FPascual et al., « ESMO Recommendations on the Use of Circulating Tumour DNA Assays for Patients with Cancer ».

¹⁵⁵ FHaute Aut. Santé, « Commission d'évaluation des technologies de santé diagnostiques, pronostiques et prédictives (CEDiag) ».

¹⁵⁶ F« Value-Based Healthcare in France ».

¹⁵⁷ FAvsec et al., « Secondary Findings in Hereditary Cancer Genes after Germline Genetic Testing - Systematic Review of Literature ».

- Positionnement dans le parcours de soins : Contrairement aux médicaments, qui représentent souvent l’aboutissement d’une décision thérapeutique, les tests diagnostiques se situent en amont et influencent une cascade de décisions ultérieures, incluant le choix des traitements, la planification des prises en charge et les coûts associés. Cette nature précoce et indirecte rend difficile l’attribution d’une valeur précise à chaque test.
- Variabilité des bénéfices : Les bénéfices cliniques et économiques d’un test diagnostique dépendent fortement du contexte clinique, de la prévalence des mutations recherchées, de l’accès aux traitements ciblés et des caractéristiques des patients. Un même test peut donc générer des gains très différents selon les populations et les systèmes de santé.
- Évaluation complexe des coûts évités : Pour déterminer la valeur d’un test, il faut quantifier non seulement le coût direct du test, mais aussi les économies potentielles générées par l’optimisation des traitements, la réduction des effets secondaires ou l’amélioration des résultats cliniques. Ces calculs sont souvent complexes et nécessitent des données solides issues de modèles économiques ou d’études en vie réelle.

Ainsi, bien que le VBP soit un concept attractif pour aligner prix et valeur clinique, sa transposition aux tests diagnostiques comme le séquençage haut débit reste limitée et exige des méthodologies adaptées pour tenir compte de leur rôle stratégique en amont du parcours thérapeutique.

Si la question du Value-Based Pricing illustre la difficulté d’attribuer une valeur économique claire au séquençage haut débit en raison de sa place spécifique dans le parcours de soins, elle met en lumière une autre dimension incontournable du séquençage haut débit : celle de l’impact éthique. En effet, au-delà des considérations de coût et d’efficacité, le recours au NGS soulève des interrogations sur la gestion des données génétiques, la responsabilité des cliniciens et la communication des résultats. L’exemple des découvertes incidentes illustre parfaitement ces enjeux, en montrant comment un test réalisé dans un but précis peut révéler des informations inattendues, parfois lourdes de conséquences pour le patient et son entourage.

6.8 Impact éthique du séquençage : l’exemple des découvertes fortuites

6.8.1 Découverte incidente

La découverte incidente (ou fortuite) désigne l’identification, au cours d’un test génétique réalisé pour une raison précise, d’une anomalie ou variation génétique pertinente pour la santé du patient, mais sans lien direct avec le motif initial de l’examen. Avec le panel ciblé minimal recommandé utilisés dans le cadre du cancer du poumon non à petit cellules (*EGFR, ALK, BRAF, NTRK, MET, RET, KRAS, HER2*), ciblant des variants somatiques (acquis par la tumeur), le risque de découverte incidente est nul. Cependant, avec l’élargissement des panels, la qualité et la profondeur du séquençage, de plus en plus de découvertes incidentes pourraient survenir. Il est par exemple possible de mettre en évidence une mutation constitutionnelle *BRCA1/2* (associée à un risque héréditaire de cancer), grâce à un séquençage de génétique somatique pour le cancer du poumon.

En France, il n'est pour le moment pas possible d'informer les patients des découvertes fortuites ou incidentes, le décret d'application n'ayant pas encore été publié.

À la différence de la génétique constitutionnelle, encadrée par l'Agence de la Biomédecine (ABM), la génétique somatique est une discipline plus récente qui ne requiert pas d'agrément de l'ABM pour son exercice. En conséquence, les biologistes médicaux interprétant les panels tumoraux ne sont pas systématiquement titulaires de cet agrément. En cas de suspicion d'une altération constitutionnelle incidente, le relais doit être pris par une consultation d'oncogénétique. Un test de confirmation doit alors être réalisé afin de valider la présence de l'anomalie dans la lignée germinale.

6.8.2 Impact des découverte incidentes sur le système de santé

L'avènement du séquençage de nouvelle génération a inauguré une ère de médecine génomique de précision, mais a également soulevé des défis complexes concernant la gestion des découvertes secondaires (DS), en particulier dans le domaine des cancers héréditaires (CH). Un rapport édité en 2025 examine la fréquence, la gestion et l'impact de ces découvertes. Celui-ci évoque les dimensions cliniques, éthiques, réglementaires, économiques et pratiques de ce domaine en pleine évolution.¹⁴²

Bien qu'il ne soit pas encore possible d'extrapoler ces résultats à la France en raison de l'absence de décret d'application concernant la communication des découvertes incidentes, cette publication, fondée sur 30 articles publiés incluant près de 150 000 patients à travers le monde, suggère que des résultats similaires pourraient probablement être observés en France.

L'analyse révèle que d'une part, les données démontrent une utilité clinique tangible de ces DS et un désir des patients de recevoir ces informations. La publication établit qu'environ 1 individu sur 75 testé est porteur d'un variant pathogène à haute pénétrance dans un gène de CH, et que la grande majorité des patients (jusqu'à 100 % dans certaines études) consentent à recevoir ces résultats. Le retour de ces informations conduit à des diagnostics de cancers à un stade précoce, à des interventions de réduction des risques et à des tests en cascade au sein des familles, ce qui permet de prendre en charge précocement ces patients.

D'autre part, la mise en œuvre d'un dépistage opportuniste par le biais des DS se heurte à des obstacles profonds. Le paysage réglementaire international est très fragmenté à ce sujet, reflétant des philosophies de santé publique différentes. Le modèle américain, proactif, contraste fortement avec les approches plus prudentes et ciblées préconisées en Europe et au Canada, qui privilégient le droit de ne pas savoir.

Enfin, les systèmes de santé actuels doivent s'adapter à ces défis logistiques qui nécessitent un personnel qualifié, notamment des « conseillers en génétique » et médecins généticiens, et des outils d'aide à la décision pour soutenir le personnel soignant, en première ligne de la gestion de ces découvertes.

6.8.3 Découverte incidente, point de vue patient

Sur les neuf études citées dans le rapport qui ont rapporté le taux de consentement pour la réception des DS, les chiffres s'échelonnent de 69 % à 100 % de taux de consentement.¹²³ Ces données indiquent un désir quasi unanime de la part des patients, lorsqu'on leur en donne le choix éclairé, de recevoir des informations génétiques médicalement exploitables, même si elles ne sont pas liées à la raison initiale du test.

Sur le plan psychologique, les résultats sont nuancés. Les études citées dans le rapport ont indiqué des niveaux de stress et d'incertitude significativement plus élevés chez les patients après la divulgation des DS, dont une indiquant que de nombreux patients exprimaient de l'anxiété et de l'inquiétude pour leurs proches.

Cependant, cet impact négatif initial semble être transitoire et contrebalancé par d'autres facteurs. L'étude constate que les patients ne regrettaient majoritairement pas d'avoir reçu ces résultats à posteriori et que la participation à la surveillance clinique qui a suivi était jugée "rassurante" pour les patients. Ce parcours psychologique suggère un processus d'adaptation où l'incertitude initiale liée à la découverte d'un risque abstrait est remplacée par un sentiment de contrôle et de réconfort découlant de la mise en place d'un plan d'action concret et adapté. Le préjudice psychologique ne semble pas provenir de la connaissance en soi, mais plutôt d'une connaissance délivrée sans un cadre de soutien et un plan clinique clair. La résolution de cette anxiété et l'absence de regret à long terme sont étroitement liées à la capacité du système de santé à fournir des réponses claires et un plan d'action. La mise en place d'un programme de surveillance, la consultation avec des spécialistes et la possibilité d'interventions de réduction des risques offrent aux patients un sentiment de contrôle et une voie à suivre, transformant l'impuissance en action. Par conséquent, la qualité du conseil génétique post-test et la clarté du parcours de soins proposé sont essentiels pour l'expérience du patient, déterminant si l'impact net est positif ou négatif.¹⁵⁸

La Société Française de Médecine Prédictive et Personnalisée (SFMPP) met un accent particulièrement fort sur l'autonomie du patient, incarnée par le « droit de ne pas savoir »¹⁴³ et insistent sur la nécessité d'un consentement éclairé écrit et explicite avant le test, et sur le droit du patient de révoquer ce consentement à tout moment.

L'agence de la Biomédecine assure la mission de régulation et de contrôle s'appuyant sur les articles L.1131-1 et suivants du Code de la santé publique. À ce titre, l'Agence est responsable de la délivrance des agréments des praticiens et de l'autorisation des laboratoires habilités, garantissant ainsi le respect des exigences éthiques et réglementaires.

Au-delà de son rôle administratif, l'ABM évalue annuellement l'activité du secteur, définit les règles de bonnes pratiques et soutient la recherche. Elle joue également un rôle d'expert auprès du Gouvernement et du Parlement en les informant des avancées scientifiques. Ce cadre rigoureux, qui impose notamment une confirmation par un praticien agréé en cas de découverte fortuite lors d'un examen de génétique somatique.¹⁵⁹

6.9 Conclusion

En définitive, le séquençage haut débit représente une avancée technologique dont l'apport clinique dans le CBNPC est indéniable, mais son intégration généralisée ne peut être envisagée sans une réflexion approfondie sur ses implications économiques et sociales. L'évaluation médico-économique, à travers des approches telles que le Value-Based Pricing, met en évidence à la fois le potentiel du NGS à optimiser les parcours de soins et les limites liées à la difficulté d'attribuer une valeur directe à un outil diagnostique en amont

¹⁵⁸ FNambot et al., « Incidental Findings in a Series of 2500 Gene Panel Tests for a Genetic Predisposition to Cancer ».

¹⁵⁹ F« Génétique médicale et diagnostics - Cadre légal - Agence de la biomédecine ».

de la décision thérapeutique. Parallèlement, l'essor du NGS soulève des enjeux éthiques et sociaux majeurs : équité d'accès, soutenabilité financière pour les systèmes de santé, protection et conservation des données, ou encore gestion des découvertes incidentes. Ces défis imposent une adaptation continue des référentiels, une coordination entre acteurs institutionnels, industriels et soignants, ainsi qu'une réflexion collective pour concilier innovation, viabilité économique et sociale. Le séquençage haut débit ne pourra ainsi devenir un standard pleinement intégré qu'à la condition de s'accompagner de mécanismes garantissant son accessibilité, sa soutenabilité et sa légitimité éthique.

Conclusion

L'ère de la médecine personnalisée est sans aucun doute arrivée. Les principes fondamentaux (l'utilisation de tests pour guider la thérapie vers de meilleurs résultats pour les patients) ont été validés à maintes reprises et sont devenus la norme de soins dans de nombreux domaines cliniques, en particulier en oncologie. Le "test-and-treat" n'est plus un concept nouveau mais une pratique établie. La transformation n'a pas été un simple "saut disruptif" mais une intégration complexe et sur plusieurs décennies, qui a remodelé la science, l'économie et la pratique de la médecine. Les outils technologiques dont nous disposons aujourd'hui dépassent de loin les capacités du début de la décennie et les applications cliniques se sont étendues bien au-delà de l'oncologie. Les défis se sont déplacés. Alors que les obstacles de 2010 étaient principalement liés à la validation scientifique et à la sensibilisation, les obstacles d'aujourd'hui sont plus profondément enracinés dans le tissu opérationnel des soins de santé : l'infrastructure de données, la formation, l'intégration des flux de travail, les cadres de remboursement et l'éthique. La promesse est réalisée, mais sa mise en œuvre complète reste un travail en cours, complexe et exigeant.

En France, l'intégration du séquençage à haut débit pour la prise en charge du CBNPC révèle un tableau contrasté ; un paradoxe français. D'un côté, la France dispose d'une structure d'excellence reconnue, avec un cadre scientifique et clinique solide, et des recommandations à la pointe des connaissances. L'ambition, incarnée par le Plan France Médecine Génomique 2025, positionne le pays comme un leader potentiel de la médecine de précision. D'un autre côté, la mise en œuvre pratique de cette ambition est sévèrement freinée par des obstacles structurels, au premier rang desquels figure un système de financement de l'innovation qui s'est avéré inadapté, complexe et financièrement insoutenable, créant des inégalités d'accès sur le territoire.

En comparaison avec des pays dotés de systèmes de santé similaires, la France n'est pas isolée face au défi de financer les diagnostics innovants, la question de la tarification basée sur la valeur restant un problème non résolu à l'échelle internationale. Cependant, la centralisation et la complexité administrative du modèle de financement français semblent avoir créé un goulot d'étranglement particulièrement aigu, plaçant le pays en décalage : à l'heure sur les recommandations cliniques, mais en retard sur la mise en place d'un modèle économique agile et pérenne capable de les soutenir. Là où d'autres pays progressent via des mécanismes de remboursement peut-être plus pragmatiques, la France a peiné à aligner son financement sur sa propre excellence scientifique.

L'avenir de l'intégration du NGS en France dépendra de sa capacité à dépasser ce paradoxe, en s'appuyant sur des perspectives d'évolution sur les quatre axes interdépendants évoqués : Clinique, Technologique, Économique et Social.

D'un point de vue clinique, l'évolution s'orientera vers une démocratisation et une anticipation du profilage moléculaire. Le NGS ne sera plus confiné aux stades avancés mais deviendra un standard aux stades plus précoces. La complexité augmentera avec la nécessité de guider non plus des monothérapies mais des combinaisons thérapeutiques basées sur des profils génomiques complets. Cette (r)évolution clinique vers une personnalisation accrue ne pourra se faire sans une transformation organisationnelle, afin d'assurer que les innovations soient réalisables en pratique dans des délais pertinents et sur l'ensemble du territoire. Renforcer la coordination entre les différents professionnels, optimiser les délais de rendu des résultats, automatiser et améliorer les flux logistiques et

informatiques en adéquation avec les ressources humaines constituent des leviers essentiels pour bâtir la médecine personnalisée de demain.

D'un point de vue Technologique, la course en avant vers des analyses plus exhaustives continuera. La biopsie liquide évoluera d'un outil de rattrapage à un instrument de suivi dynamique de la maladie en temps réel. Les panels de gènes ciblés laisseront progressivement la place au séquençage plus large en routine. L'enjeu majeur se déplacera du séquençage lui-même vers l'interprétation des données massives. L'intégration d'approches multi-omiques (combinant génomique, transcriptomique, protéomique) et le recours à l'intelligence artificielle deviendront indispensables pour identifier de nouveaux biomarqueurs et prédire la réponse aux traitements de manière encore plus fine.

D'un point de vue Économiques, la pierre angulaire de la réussite du système, la réussite de la réforme RIHN 2.0 est une condition sine qua non. Fluidifier et accélérer le passage des actes innovants vers un remboursement de droit commun stable et adéquat, est le pilier central de l'intégration de l'innovation dans notre système de santé. À plus long terme, une réflexion de fond sur la tarification des actes innovants deviendra inévitable. Il s'agira de construire un modèle qui ne rémunère pas seulement l'acte technique, mais aussi le bénéfice clinique et les économies qu'il génère. L'exploration de modèles de financement innovants, susceptibles de mieux refléter cette valeur devra être menée, tout en restant compatible avec les principes de solidarité du système français.

D'un point de vue Social et Sociétal, il sera crucial de s'assurer que les innovations technologiques et les nouveaux modèles de financement bénéficient à tous les patients, quelle que soit leur localisation géographique ou leur situation socio-économique, afin de ne pas créer une médecine de précision à deux vitesses. Il sera essentiel de renforcer les compétences et les ressources humaines. Des politiques devront être mises en place pour attirer et retenir les professionnels dans ces spécialités clés, tout en veillant à une répartition territoriale équitable. Il sera tout aussi important d'assurer un accès équitable aux innovations pour tous les patients éligibles, indépendamment de leur lieu de prise en charge, grâce à une meilleure information, coordination et décentralisation. Le développement de cadres réglementaires et éthiques clairs pour le partage sécurisé des données génomiques massives, notamment via les entrepôts de données de santé, représente un levier déterminant pour favoriser la recherche et améliorer les connaissances. La généralisation des tests génomiques soulèvera des questions sociétales croissantes concernant la gestion des données de santé, le consentement des patients, le rôle du conseil génétique face à la découverte de prédispositions héréditaires, et l'autonomisation des patients qui, de plus en plus informés, deviendront des acteurs clés de leur parcours de soins.

En somme, la France est à la croisée des chemins. Elle a tous les atouts scientifiques et cliniques pour exceller dans l'ère de la médecine génomique. Le défi des prochaines années sera de mener à bien une transformation profonde de ses modèles organisationnels et économiques pour que la promesse d'une médecine personnalisée et efficace pour les patients atteints de cancer du poumon devienne une réalité durable et équitable pour tous.

Pour les prochaines années, l'innovation sera probablement tirée par la convergence de ces domaines clés. L'intégration multi-omique fournira une vision plus riche et plus dynamique de la biologie du patient. Les algorithmes d'IA et d'apprentissage seront essentiels pour extraire des schémas exploitables de ces ensembles de données massifs. Les essais in silico promettent de transformer le développement de médicaments et la prise

de décision clinique, faisant passer les soins de santé d'une approche personnalisée (choisir le bon traitement) à une approche prédictive (anticiper la trajectoire de la maladie) et préemptive (intervenir avant l'apparition des symptômes).¹⁶⁰

Pour naviguer avec succès dans cette prochaine phase de la médecine personnalisée, tous les partis prenants devront adopter des stratégies adaptées. Les entreprises devront diversifier la R&D pour explorer des domaines où les besoins cliniques non satisfaits sont élevés au-delà de l'oncologie, les payeurs devront développer des cadres d'évaluation de la valeur agiles et innovant. Les systèmes de santé devront investir dans l'infrastructure et la main-d'œuvre pour éviter de creuser un fossé de connaissance en génomique. Les décideurs politiques et les régulateurs devront adapter les voies réglementaires et les faire évoluer pour s'adapter aux technologies de demain.

¹⁶⁰ FBlair, « Molecular Diagnostics and Personalized Medicine ».

Bibliographie

- Abbass, Ibrahim M., Daniel M. Sheinson, Anuj Shah, Adam Gondos, et Sarika Ogale. « Cost-Effectiveness of Large-Panel next-Generation Sequencing in Guiding First-Line Treatment Decisions for Patients with Nonsquamous Advanced Non-Small Cell Lung Cancer ». *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy* 30, n° 7 (2024): 649-59. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2024.30.7.649>.
- AiM An IGES Group company. *Reimbursement of Medical Devices in Germany*. 2021 2020.
- Antonia, Scott J., Augusto Villegas, Davey Daniel, et al. « Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer ». *New England Journal of Medicine* 377, n° 20 (2017): 1919-29. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709937>.
- ARCAGY-GINECO, Dr Bernard Poletto-. « Les Biothérapies Anti-EGFR, Anti-VEGF Pour Les Cancers Du Poumon ». *Infocancer*, 8 septembre 2025. <https://www.arcagy.org/infocancer/localisations/appareil-respiratoire-ork/cancers-poumon/traitements/la-chimiotherapie-ciblee.html/>.
- Arriola, Edurne, Reyes Bernabé, Rosario García Campelo, et al. « Cost-Effectiveness of Next-Generation Sequencing Versus Single-Gene Testing for the Molecular Diagnosis of Patients With Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer From the Perspective of Spanish Reference Centers ». *JCO Precision Oncology* 7 (mars 2023): e2200546. <https://doi.org/10.1200/PO.22.00546>.
- « AVITI Upgrade Complete: Sequencing Costs Drop Again at UMGC | University of Minnesota Genomics Center ». Consulté le 7 février 2026. <https://genomics.umn.edu/news/aviti-upgrade-complete>.
- Avsec, Eva, Ana Blatnik, et Mateja Krajc. « Secondary Findings in Hereditary Cancer Genes after Germline Genetic Testing - Systematic Review of Literature ». *Human Genetics* 144, n° 6 (2025): 595-604. <https://doi.org/10.1007/s00439-025-02746-w>.
- Barlesi, Fabrice, Julien Mazieres, Jean-Philippe Merlio, Didier Debieuvre, et Al Et. « 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*, publication en ligne anticipée, 2016. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00004-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00004-0).
- Baudino, Troy A. « Targeted Cancer Therapy: The Next Generation of Cancer Treatment ». *Current Drug Discovery Technologies* 12, n° 1 (2015): 3-20. <https://doi.org/10.2174/1570163812666150602144310>.
- Benayed, Ryma, Michael Offin, Kerry Mullaney, et al. « High Yield of RNA Sequencing for Targetable Kinase Fusions in Lung Adenocarcinomas with No Mitogenic Driver Alteration Detected by DNA Sequencing and Low Tumor Mutation Burden ». *Clinical Cancer Research* 25, n° 15 (2019): 4712-22. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-0225>.
- Besle, Sylvain, Estelle Vallier, Daniela Boaventura Bomfim, Emilie Charton, et Yohan Fayet. « Médecine de précision et inégalités sociales d'accès aux essais précoces en cancérologie ». *Sociologie. Revue française des affaires sociales*, n° 3 (décembre 2021): 139-58. <https://doi.org/10.3917/rfas.213.0139>.

- Blackadar, Clarke Brian. « Historical Review of the Causes of Cancer ». *World Journal of Clinical Oncology* 7, n° 1 (2016): 54-86. <https://doi.org/10.5306/wjco.v7.i1.54>.
- Blair, Edward D. « Molecular Diagnostics and Personalized Medicine: Value-Assessed Opportunities for Multiple Stakeholders ». *Personalized Medicine* 7, n° 2 (2010): 143-61. <https://doi.org/10.2217/pme.10.1>.
- Bosquée, Lionel, Nicolas Frusch, et Renaud Louis. « Prise en charge du cancer pulmonaire non à petites cellules ». *Rev Med Suisse* 122 (août 2007): 1890-95.
- Bray, Freddie, Mathieu Laversanne, Hyuna Sung, et al. « Global Cancer Statistics 2022: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries ». *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 74, n° 3 (2024): 229-63. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>.
- cancer, Canadian Cancer Society /. Société canadienne du. « Diagnostic du cancer du poumon ». Société canadienne du cancer, mai 2020. <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/lung/diagnosis>.
- « Cancer du poumon - bronchiques | Centre Léon Bérard Lyon ». Consulté le 7 septembre 2025. <https://www.centreonberard.fr/patient-proche/cancer-pris-en-charge/cancer-du-poumon>.
- « Cancer du poumon et facteurs de risque • Cancer Environnement ». *Cancer Environnement*, s. d. Consulté le 7 septembre 2025. <https://www.cancer-environnement.fr/fiches/cancers/cancer-du-poumon/>.
- Cancer, Institut National Du. « Cancers bronchopulmonaires et pleuraux ». 12 mars 2025. <https://www.cancer.fr/professionnels-de-sante/recommandations-et-aide-a-la-pratique/recommandations-de-bonnes-pratiques-cliniques/cancers-bronchopulmonaires-et-pleuraux>.
- Cancer, Institut National Du. « La réunion de concertation pluridisciplinaire ». 25 juillet 2025. <https://www.cancer.fr/professionnels-de-sante/parcours-de-soins-des-patients/la-reunion-de-concertation-pluridisciplinaire>.
- CancerConsult. « Diagnostic du Cancer du Poumon ». CancerConsult. Consulté le 23 août 2025. https://cancerconsult.care/fr/articles/pathologies/cancer-du-poumon/diagnostic-du-cancer-du-poumon?utm_source=chatgpt.com.
- Casagrande, Giovanna Maria Stanfoca, Marcela de Oliveira Silva, Mariana Bizarro dos Reis, et al. « Feasibility of a ctDNA Multigenic Panel for Non-Small-Cell Lung Cancer Early Detection and Disease Surveillance ». *Molecular Oncology* n/a, n° n/a (s. d.). <https://doi.org/10.1002/1878-0261.70131>.
- Chehal, A., A. ALakkad, H. Alkaabi, A. A. Razek, Y. Z. Alabed, et H. M. Almasarei. « Complete Remission in an Elderly Patient with Non-Small Cell Lung Cancer and Brain Metastasis Using Immunotherapy plus Chemotherapy: A Clinical Case ». *ONCOLOGY. Sechenov Medical Journal* 16, n° 2 (2025): 52-60. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2025.16.2.52-60>.
- Cheung, Ben Man Fei, Elaine Yee-Ling Ko, David Jen Hao Shih, et al. « Role of Circulating Tumor DNA Tumor Fraction in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer and Its Impact on Patient Treatment Outcomes: A Prospective Real-World Study ». *JCO Precision Oncology* 9 (octobre 2025): e2500376. <https://doi.org/10.1200/PO-25-00376>.

- Chevallier, Mathieu, Maxime Borgeaud, Alfredo Addeo, et Alex Friedlaender. « Oncogenic driver mutations in non-small cell lung cancer: Past, present and future ». *World Journal of Clinical Oncology* 12, n° 4 (2021): 217-37. <https://doi.org/10.5306/wjco.v12.i4.217>.
- Choręza, Piotr, Aleksander Jerzy Owczarek, Waław Kruk, et Jerzy Chudek. « The epidemiology of the most frequent cancers in Poland in 2015–2021 and the impact of the COVID-19 pandemic on cancer incidence ». *Archives of Public Health* 82 (avril 2024): 49. <https://doi.org/10.1186/s13690-024-01277-6>.
- Classifications TNM 8ème édition – AURA*. s. d. Consulté le 23 août 2025. <https://referentiels-aristot.com/129-cancer-bronchique-non-petites-cellules/157-annexes/classifications-tnm-8eme-edition/>.
- Collège Français des Pathologistes (CoPath). « Item 306 (ex item 157) – Tumeurs du poumon, primitives et secondaires ». 2013.
- Corcoran, Ryan B., et Bruce A. Chabner. « Application of Cell-Free DNA Analysis to Cancer Treatment ». *New England Journal of Medicine* 379, n° 18 (2018): 1754-65. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1706174>.
- Dancey, Janet E., Philippe L. Bedard, Nicole Onetto, et Thomas J. Hudson. « The Genetic Basis for Cancer Treatment Decisions ». *Cell* 148, n° 3 (2012): 409-20. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.01.014>.
- DGOS. « Médecine France génomique 2025 ». Ministère de la Santé, de la Famille, de l'Autonomie et des Personnes handicapées. Consulté le 28 octobre 2025. <https://sante.gouv.fr/systeme-de-sante/innovation-et-recherche/france-genomique>.
- DGOS. « RIHN 2.0 : un soutien renouvelé à l'innovation pour les actes de biologie médicale et d'anatomopathologie ». Ministère du Travail, de la Santé, des Solidarités et des Familles. Consulté le 8 septembre 2025. <https://sante.gouv.fr/systeme-de-sante/innovation-et-recherche/rihn>.
- DGOS. « RIHN 2.0 : un soutien renouvelé à l'innovation pour les actes de biologie médicale et d'anatomopathologie ». Ministère de la Santé, de la Famille, de l'Autonomie et des Personnes handicapées. Consulté le 7 mars 2026. <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/qualite-securite-et-pertinence-des-soins/biologie-medicale/rihn>.
- Dietel, Manfred, Lukas Bubendorf, Anne-Marie C. Dingemans, et al. « Diagnostic procedures for non-small-cell lung cancer (NSCLC): recommendations of the European Expert Group ». *Thorax* 71, n° 2 (2016): 177-84. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2014-206677>.
- « DNBSEQ Technology | MGI-Tech | Leading Life Science Innovation ». Consulté le 7 février 2026. <https://mgi-tech.eu/technology>.
- Druker, B. J., M. Talpaz, D. J. Resta, et al. « Efficacy and Safety of a Specific Inhibitor of the BCR-ABL Tyrosine Kinase in Chronic Myeloid Leukemia ». *The New England Journal of Medicine* 344, n° 14 (2001): 1031-37. <https://doi.org/10.1056/NEJM200104053441401>.
- Ducreux, M., et P. Amiel. « Accès aux tests génétiques en oncologie ». *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine* 206, n° 3 (2022): 433-39. <https://doi.org/10.1016/j.banm.2022.01.021>.

- Duffy, Michael J. « Circulating Tumor DNA (ctDNA) as a Biomarker for Lung Cancer: Early Detection, Monitoring and Therapy Prediction - Michael J. Duffy, 2024 ». *Tumor Biology*, 26 mai 2023. <https://journals.sagepub.com/doi/10.3233/TUB-220044>.
- Ebertz, Dr Andreas. « A Journey Through The History Of DNA Sequencing ». *The DNA Universe BLOG*, 2 novembre 2020. <https://the-dna-universe.com/2020/11/02/a-journey-through-the-history-of-dna-sequencing/>.
- « EGFR-TKI for Advanced NSCLC Market ». *PW Consulting Health Care Research Center*, 4 mai 2025. <https://pmarketresearch.com/hc/egfr-tki-for-advanced-nsclc-market/>.
- « Épidémiologie des cancers du poumon en France et dans le monde | La Revue du Praticien ». Consulté le 7 septembre 2025. <https://www.larevuedupraticien.fr/article/epidemiologie-des-cancers-du-poumon-en-france-et-dans-le-monde>.
- « ESMO Living Guideline: Oncogene-Addicted Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer | ESMO ». Consulté le 14 septembre 2025. <https://www.esmo.org/guidelines/living-guidelines/esmo-living-guideline-oncogene-addicted-metastatic-non-small-cell-lung-cancer>.
- Fernández-Galán, Esther, et Joan Anton Puig-Butillé. « Integrating ctDNA testing for EGFR analysis in advanced non-small cell lung cancer: strategies for clinical laboratories ». *Advances in Laboratory Medicine* 6, n° 3 (s. d.): 233-44. <https://doi.org/10.1515/almed-2025-0012>.
- « Génétique médicale et diagnostics - Cadre légal - Agence de la biomédecine ». Consulté le 7 mars 2026. <https://www.agence-biomedecine.fr/fr/genetique-medicale-et-diagnostics/cadre-legal>.
- Gibbon, Sagra, et Waleska Aureliano. « Inclusion and exclusion in the globalisation of genomics; the case of rare genetic disease in Brazil ». *Anthropology & Medicine* 25, n° 1 (2018): 11-29. <https://doi.org/10.1080/13648470.2017.1381230>.
- Griffiths, Anthony J. F. *Modern Genetic Analysis*. W.H. Freeman, 1999.
- Groupe de Travail du Réseau NGSDiag. *Homogénéisation de l'interprétation de variants de séquence générés par les analyses en NGS*. NGSDIAG_001. NGS-Diag, 2021. https://anpgm.fr/media/documents/BP-NGSDiag_001_Interpretation_Variants_v2.pdf.
- Groyer, Emilie. « Cancer du poumon - La success story des inhibiteurs de l'EGFR ». *RoseUp Association*, 3 mars 2025. <https://www.rose-up.fr/magazine/cancer-poumon-inhibiteurs-egfr-histoire/>.
- Guardant Health. « Guardant Health | Conquering Cancer With Data ». Consulté le 28 octobre 2025. <https://guardanthealth.com/>.
- Gustave Roussy. « Biopsie liquide – Programme FRESH ». Consulté le 7 septembre 2025. <https://www.gustaveroussy.fr/fr/biopsie-liquide-programme-fresh>.
- Hanahan, Douglas, et Robert A. Weinberg. « Hallmarks of Cancer: The next Generation ». *Cell* 144, n° 5 (2011): 646-74. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>.
- Hanna, Nadine, Béatrice Parfait, Dominique Vidaud, et Michel Vidaud. « Mécanismes et conséquences des mutations ». *médecine/sciences* 21, n° 11 (2005): 969-80. <https://doi.org/10.1051/medsci/20052111969>.

- Harada, Guilherme, Tiago Biachi de Castria, et Fabio Y. Moraes. « Genomic Testing in Brazil: Navigating Challenges and Harnessing Opportunities for Global Health Impact ». *JCO Global Oncology*, n° 11 (janvier 2025): e2400545. <https://doi.org/10.1200/GO-24-00545>.
- Hart, Reece K., Ivo F. A. C. Fokkema, Marina DiStefano, et al. « HGVS Nomenclature 2024: improvements to community engagement, usability, and computability ». *Genome Medicine* 16 (décembre 2024): 149. <https://doi.org/10.1186/s13073-024-01421-5>.
- Haute Autorité de Santé. « Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS ». Consulté le 14 septembre 2025. https://www.has-sante.fr/jcms/r_1499251/fr/choix-methodologiques-pour-l-evaluation-economique-a-la-has.
- Haute Autorité de Santé. « Commission d'évaluation des technologies de santé diagnostiques, pronostiques et prédictives (CEDiag) ». Consulté le 8 septembre 2025. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3426329/fr/commission-d-evaluation-des-technologies-de-sante-diagnostiques-pronostiques-et-predictives-cediag.
- Haute Autorité de Santé. « Séquençage haut débit ciblé d'un panel de gènes sur ADN tumoral circulant dans la prise en charge thérapeutique du cancer du poumon ». Consulté le 8 février 2026. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3701090/fr/sequencage-haut-debit-cible-d-un-panel-de-genes-sur-adn-tumoral-circulant-dans-la-prise-en-charge-therapeutique-du-cancer-du-poumon.
- Haute Autorité de Santé. Activité du séquençage haut débit ciblé en génétique somatique des cancers financée dans le cadre du RIHN. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2024. RAPPORT. HAS, s. d. Consulté le 14 septembre 2025. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2024-08/enquete_nationale_pratiques_2022_sequencage_haut_debit_rihn_genetique_somatique_cancers.pdf.*
- Haute Autorité de Santé. Séquençage haut débit ciblé d'un panel de gènes dans la prise en charge médicale de la leucémie lymphoïde chronique - Rapport d'évaluation. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2024. RAPPORT D'ÉVALUATION. HAS, 2024. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2024-07/rapport_shd_llc.pdf.*
- Haute Autorité de Santé. Séquençage haut débit ciblé d'un panel de gènes dans la prise en charge médicale du cancer du poumon - Recherche des altérations moléculaires somatiques. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2024. RAPPORT D'ÉVALUATION. HAS, 2024. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2024-07/rapport_shd_cancer_poumon_vd.pdf.*
- Hendriks, L. E., K. M. Kerr, J. Menis, et al. « Oncogene-Addicted Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for Diagnosis, Treatment and Follow-Up☆ ». *Annals of Oncology* 34, n° 4 (2023): 339-57. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.12.009>.
- Hess, J. F., T. A. Kohl, M. Kotrová, et al. « Library preparation for next generation sequencing: A review of automation strategies ». *Biotechnology Advances* 41 (juillet 2020): 107537. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2020.107537>.
- High Throughput NGS Systems: Throughput, Time and Cost Graphic - Silent Valley Consulting | Life Science Technical Writing | Strategy | Marketing. NGS. 29*

- septembre 2023. <https://silentvalleyconsulting.com/blog/high-throughput-ngs-systems-tp-time-and-cost-graphic/>.
- Hsu, Robert, Denaly Chen, Bing Xia, et al. « Impact of gender and mutational differences in hormone receptor expressing non-small cell lung cancer ». *Frontiers in Oncology* 13 (août 2023): 1215524. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1215524>.
- Inamura, Kentaro. « Lung Cancer: Understanding Its Molecular Pathology and the 2015 WHO Classification ». *Frontiers in Oncology* 7 (2017): 193. <https://doi.org/10.3389/fonc.2017.00193>.
- « India Oncology NGS Market Size And Share Report, 2030 ». Consulté le 8 septembre 2025. <https://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/india-oncology-next-generation-sequencing-market>.
- « Innovative Avidite Sequencing Technology | Element Biosciences ». Consulté le 7 février 2026. <https://www.elementbiosciences.com/technology/avidite-base-chemistry>.
- Institut Curie. « L'immunothérapie ». Consulté le 1 février 2026. <https://curie.fr/immunotherapie>.
- Institut National du Cancer. « Cancer du poumon : les symptômes possibles ». Cancer du poumon : les symptômes possibles, 19 février 2018. <https://www.cancer.fr/personnes-malades/les-cancers/poumon/comprendre-la-maladie/symptomes>.
- Institut national Du Cancer. « Cancers du poumon ». Cancers du poumon, 4 juillet 2023. <https://www.cancer.fr/personnes-malades/les-cancers/poumon>.
- Institut National Du cancer. « Les cancers du poumon ». 7 juillet 2025. <https://www.cancer.fr/professionnels-de-sante/statistiques-et-chiffres-sur-les-cancers/epidemiologie-des-cancers/cancer-du-poumon>.
- Intérieur, Ministère de l'. « Guide du porteur de projet, modèles obligatoires et documents type ». <https://www.immigration.interieur.gouv.fr/Info-ressources/Fonds-europeens/Les-fonds-europeens-programmation-2014-2020/Guide-du-porteur-de-projet-modeles-obligatoires-et-documents-type>. Consulté le 8 septembre 2025. <https://www.immigration.interieur.gouv.fr/Info-ressources/Fonds-europeens/Les-fonds-europeens-programmation-2014-2020/Guide-du-porteur-de-projet-modeles-obligatoires-et-documents-type>.
- « Interprétation d'un résultat de NGS - MSD Connect France, Le site des professionnels de santé ». *MSD Connect*, s.d. Consulté le 8 septembre 2025. <https://www.msconnect.fr/therapeutic-areas/pilote/articles-publications/interpretation-dun-resultat-de-ngs/>.
- Jennings, Lawrence J., Maria E. Arcila, Christopher Corless, et al. « Guidelines for Validation of Next-Generation Sequencing–Based Oncology Panels ». *The Journal of molecular diagnostics: JMD* 19, n° 3 (2017): 341-65. <https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2017.01.011>.
- Johnson, Bruce E., Mark G. Kris, Lynne D. Berry, et al. « A multicenter effort to identify driver mutations and employ targeted therapy in patients with lung adenocarcinomas: The Lung Cancer Mutation Consortium (LCMC). » *Journal of Clinical Oncology* 31, n° 15_suppl (2013): 8019-8019. https://doi.org/10.1200/jco.2013.31.15_suppl.8019.

- Jordan, Emmet J., Hyunjae R. Kim, Maria E. Arcila, et al. « Prospective Comprehensive Molecular Characterization of Lung Adenocarcinomas for Efficient Patient Matching to Approved and Emerging Therapies ». *Cancer Discovery* 7, n° 6 (2017): 596-609. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-16-1337>.
- Jordan, V. Craig. « Tamoxifen: A Most Unlikely Pioneering Medicine ». *Nature Reviews. Drug Discovery* 2, n° 3 (2003): 205-13. <https://doi.org/10.1038/nrd1031>.
- Kage, Hidenori, Katsutoshi Oda, Manabu Muto, et al. « Human resources for administrative work to carry out a comprehensive genomic profiling test in Japan ». *Cancer Science* 114, n° 7 (2023): 3041-49. <https://doi.org/10.1111/cas.15833>.
- Kanwar, Nisha, Michael B. Champion, Amber R. Schneider, et al. « Validation and Clinical Utility of a Pan-Cancer Circulating Tumor DNA Assay as a First-Approach Test ». *The Journal of Molecular Diagnostics: JMD*, 25 septembre 2025, S1525-1578(25)00221-1. <https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2025.08.009>.
- Kerle, Irina A., Thomas Gross, Anja Kögler, et al. « Translational and clinical comparison of whole genome and transcriptome to panel sequencing in precision oncology ». *NPJ Precision Oncology* 9 (janvier 2025): 9. <https://doi.org/10.1038/s41698-024-00788-3>.
- Lee, S. H., J. Menis, T. M. Kim, et al. « Pan-Asian Adapted ESMO Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis, Treatment and Follow-up of Patients with Oncogene-Addicted Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer ». *ESMO Open* 9, n° 12 (2024): 103996. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2024.103996>.
- Lemoine, Antoinette, Sébastien Couraud, Frédéric Fina, et al. « Recommandations du GFCO pour l'utilisation diagnostique des analyses génétiques somatiques sur l'ADN tumoral circulant ». *Innovations & Thérapeutiques en Oncologie* 2, n° 5 (2016): 225-32. <https://doi.org/10.1684/ito.2016.0058>.
- Lin, Victor T. G., Esprit Ma, Neha Jain, et al. « A rising tide lifts all boats in the personalized cancer care continuum for mNSCLC: bridging inequities in NGS fosters equity in targeted treatment ». *The Oncologist* 30, n° 5 (2025): oyaf067. <https://doi.org/10.1093/oncolo/oyaf067>.
- Liu, Sibio, Nicholas Graves, et Aaron C. Tan. « The Cost-Effectiveness of Including Liquid Biopsy into Molecular Profiling Strategies for Newly Diagnosed Advanced Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer in an Asian Population ». *Lung Cancer (Amsterdam, Netherlands)* 191 (mai 2024): 107794. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2024.107794>.
- « Lodish, H., Berk, A. and Zipursky, S.L. (2000) Section 24.2 Proto-Oncogenes and Tumor-Suppressor Genes. *Molecular Cell Biology*. 4th Edition, W. H. Freeman, New York. - References - Scientific Research Publishing ». Consulté le 7 septembre 2025. <https://www.scirp.org/reference/referencespapers?referenceid=1312254>.
- Lu, Di, Nengke Lin, Shaobin Li, et al. « Predictive Effectiveness of Circulating Tumor DNA in Recurrent Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer: An Updated Meta-Analysis ». *JCO Precision Oncology* 9 (octobre 2025): e2500489. <https://doi.org/10.1200/PO-25-00489>.
- Lu, Shun, Terufumi Kato, Xiaorong Dong, et al. « Osimertinib after Chemoradiotherapy in Stage III EGFR-Mutated NSCLC ». *New England Journal of Medicine* 391, n° 7 (2024): 585-97. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2402614>.

- Lung Cancer Europe. « Reports and Position Papers ». Consulté le 8 septembre 2025. <https://www.lungcancereurope.eu/reports-and-position-papers/>.
- Malapelle, Umberto, Chien-Chin Chen, Enrique de Álava, et al. « Costs of Biomarker Testing in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Global Study Comparing next-Generation Sequencing and Single-Gene Testing ». *The Journal of Pathology. Clinical Research* 11, n° 2 (2025): e70018. <https://doi.org/10.1002/2056-4538.70018>.
- Marino, Patricia, Rajae Touzani, Lionel Perrier, et al. « Cost of cancer diagnosis using next-generation sequencing targeted gene panels in routine practice: a nationwide French study ». *European Journal of Human Genetics* 26, n° 3 (2018): 314-23. <https://doi.org/10.1038/s41431-017-0081-3>.
- Mariotto, Angela B., K. Robin Yabroff, Yongwu Shao, Eric J. Feuer, et Martin L. Brown. « Projections of the Cost of Cancer Care in the United States: 2010-2020 ». *Journal of the National Cancer Institute* 103, n° 2 (2011): 117-28. <https://doi.org/10.1093/jnci/djq495>.
- Masson, Elsevier. « Bilan du cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules : quel bilan anatomique? » EM-Consulte. Consulté le 23 août 2025. <https://www.em-consulte.com/article/1549629/resume/bilan-du-cancer-broncho-pulmonaire-non-a-petites-c>.
- Masson, Elsevier. « Résultats chirurgicaux de l'essai de phase 3 CheckMate 816 (CM 816) : Nivolumab (N) + doublet de chimiothérapie à base de sels de platine (CT) vs CT comme traitement néo-adjuvant du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) résécable ». EM-Consulte. Consulté le 23 août 2025. <https://www.em-consulte.com/article/1493945/resultats-chirurgicaux-de-l-essai-de-phase-3-check>.
- Mateo, J., D. Chakravarty, R. Dienstmann, et al. « A Framework to Rank Genomic Alterations as Targets for Cancer Precision Medicine: The ESMO Scale for Clinical Actionability of Molecular Targets (ESCAT) ». *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology* 29, n° 9 (2018): 1895-902. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy263>.
- Mela, Aneta, Łukasz A. Poniatowski, Bartłomiej Drop, et al. « Overview and Analysis of the Cost of Drug Programs in Poland: Public Payer Expenditures and Coverage of Cancer and Non-Neoplastic Diseases Related Drug Therapies from 2015–2018 Years ». *Frontiers in Pharmacology* 11 (août 2020). <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.01123>.
- Melosky, Barbara, Kato Kambartel, Maik Häntschel, et al. « Worldwide Prevalence of Epidermal Growth Factor Receptor Mutations in Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis ». *Molecular Diagnosis & Therapy* 26, n° 1 (2022): 7-18. <https://doi.org/10.1007/s40291-021-00563-1>.
- Mosele, M. F., C. B. Westphalen, A. Stenzinger, et al. « Recommendations for the Use of Next-Generation Sequencing (NGS) for Patients with Advanced Cancer in 2024: A Report from the ESMO Precision Medicine Working Group ». *Annals of Oncology* 35, n° 7 (2024): 588-606. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.04.005>.
- MSAC. *Small gene panel testing for nonsquamous nonsmall cell lung cancer*. No. 1721. MSAC, 2022. https://www.msac.gov.au/sites/default/files/2024-11/1721_final_dcar-_updated_sept_2022_redacted.pdf.

- Nambot, S., C. Sawka, G. Bertolone, et al. « Incidental Findings in a Series of 2500 Gene Panel Tests for a Genetic Predisposition to Cancer: Results and Impact on Patients ». *European Journal of Medical Genetics* 64, n° 5 (2021): 104196. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2021.104196>.
- Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) – finansujemy zdrowie Polaków. « Medical treatment abroad / Dla Pacjenta / Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) – finansujemy zdrowie Polaków ». Consulté le 14 septembre 2025. <https://www.nfz.gov.pl/dla-pacjenta/medical-treatment-abroad/>.
- « NCA - Next Generation Sequencing (NGS) for Medicare Beneficiaries with Advanced Cancer (CAG-00450N) ». Consulté le 28 octobre 2025. https://www.cms.gov/medicare-coverage-database/view/nca.aspx?NCAId=290&utm_source=chatgpt.com.
- NCCN. « Guidelines Detail ». Consulté le 7 septembre 2025. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1462>.
- ONCOLOGIK. « Cancer Bronchique Non à Petites Cellules ». Consulté le 1 mars 2026. <https://oncologik.fr/referentiels/dsrc/cancer-bronchique-non-a-petites-cellules>.
- Özdemir, B., M. Charrier, C. L. Gerard, et al. « 7P Comparison of the Clinical Utility of Two Different Size next Generation Sequencing (NGS) Gene Panels for Solid Tumours ». *Annals of Oncology* 31 (octobre 2020): S1219. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.2166>.
- « Pao W, Girard N New Driver Mutations in Non-Small-Cell Lung Cancer. *Lancet Oncol* 12: 175-180 | Request PDF ». *ResearchGate*, publication en ligne anticipée, 7 août 2025. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(10\)70087-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70087-5).
- Pascual, J., G. Attard, F. C. Bidard, et al. « ESMO Recommendations on the Use of Circulating Tumour DNA Assays for Patients with Cancer: A Report from the ESMO Precision Medicine Working Group ». *Annals of Oncology* 33, n° 8 (2022): 750-68. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.05.520>.
- « Patient FAQs | Foundation Medicine ». Consulté le 28 octobre 2025. <https://www.foundationmedicine.com/faq/patient-faqs>.
- « Patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules : indications des tests moléculaires en vue de la prescription de traitements de pr... » Consulté le 8 septembre 2025. <https://www.cancer.fr/catalogue-des-publications/patients-atteints-d-un-cancer-bronchique-non-a-petites-cellules-indications-des-tests-moleculaires-en-vue-de-la-prescription-de-traitements-de-pr>.
- Pinho, F., K. Kumar Singh, D. Gulati, et T. Ignjatovic. « HPR67 Identifying the Key Challenges in the Reimbursement of Next Generation Sequencing and Future Policy Changes in Europe Using a Web-Based Portal to Engage Payers ». *Value in Health* 25, n° 12 (2022): S244. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2022.09.1198>.
- « Place des RCP moléculaires en cancérologie digestive ». *FMC-HGE*, s. d. Consulté le 1 mars 2026. <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2025/place-des-rcp-moleculaires-en-cancerologie-digestive/>.
- Pr J.P Merlio, Dr A. Bidet, Dr I. Soubeyran, et al. « ACCES AUX INNOVATIONS MOLÉCULAIRES ET PLACE DES RCP MOLÉCULAIRES ». 1er colloque onco Nouvelle-Aquitaine :, 12 décembre 2024.

- Pr. Sébastien Couraud, Dr Aurélie Swalduz - Dr. Thomas Pierret - Dr. Florence Ranchon, Pr Fabien Forest - Dr Marielle Le Bon – Dr. Géraud Galvaing, Dr. Benoit Roch – Dr. Laurence Bigay-Game, Dr. Patrick Merle - Pr. Anne-Claire Toffart, et Et le comité de rédaction de l'édition 2025. *Cancer bronchique non à petites cellules 21ème édition Référentiels Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique*. 2025.
- « Projet Institut national du cancer (INCa) : « Inégalités d'accès aux (...) - Triangle - UMR 5206 ». Consulté le 13 septembre 2025. <https://triangle.ens-lyon.fr/spip.php?article11070>.
- « Quels Sont Les Enjeux Du Dépistage Génétique Du Cancer Pour Améliorer l'accès Aux Thérapies Ciblées En France? » *Alcimed*, s. d. Consulté le 28 octobre 2025. <https://www.alcimed.com/en/insights/genetic-cancer-testing/>.
- Regional Cancer Care Associates. « Thérapie ciblée pour le cancer dans le New Jersey, le Connecticut et le Maryland ». Consulté le 12 septembre 2025. <https://regionalcancercare.org/fr/treatments/targeted-therapy/>.
- « Réunions de concertation pluridisciplinaire ». 10 août 2023. <https://www.oncopacacorse.org/parcours-en-cancerologie/etapes-du-parcours/reunions-de-concertation-pluridisciplinaire/>.
- Richter, Konstanze. « Illumina Loses More Patents for DNA-Sequencing Technology ». *JUVE Patent*, 20 octobre 2023. <https://www.juve-patent.com/cases/illumina-loses-more-patents-for-dna-sequencing-technology/>.
- Sampson, Chris, Edward Oliver, Priscila Radu, Tanja Podkonjak, et Lotte Steuten. « The Case for Expanding Uptake of Next-Generation Sequencing for Lung Cancer in Europe ». *Contract Research*, Contract Research, 2 juin 2023, 002468. <https://ideas.repec.org//p/ohe/conres/002468.html>.
- Sawyers, Charles. « Targeted Cancer Therapy ». *Nature* 432, n° 7015 (2004): 294-97. <https://doi.org/10.1038/nature03095>.
- Schneider, Luma Princess, Jean Henri Maselli-Schoueri, Barbara de Souza Gutierrez Aguiar, Pedro Nazareth Aguiar, et Auro Del Giglio. « Addressing Challenges in the Implementation of Precision Oncology: An in-Depth Examination of Limitations and Disparities in the Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer in the Brazilian Public Healthcare System (SUS) ». *Global Public Health* 20, n° 1 (2025): 2450412. <https://doi.org/10.1080/17441692.2025.2450412>.
- « Scientific Image and Illustration Software | BioRender ». Consulté le 7 février 2026. <https://www.biorender.com/>.
- Sheinson, Daniel M., William B. Wong, Carlos Flores, Sarika Ogale, et Cary P. Gross. « Association Between Medicare's National Coverage Determination and Utilization of Next-Generation Sequencing ». *JCO Oncology Practice* 17, n° 11 (2021): e1774-84. <https://doi.org/10.1200/OP.20.01023>.
- Shiraiwa, Naoko, et Shingo Kano. « Cost-Effectiveness of Multigene Sequencing Test and Treatment for Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: A Unique Setting in the Initial Adoption Phase in Japan Allowing Testing Only after Standard Treatment ». *Heliyon* 10, n° 19 (2024): e37867. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e37867>.
- Slamon, D. J., B. Leyland-Jones, S. Shak, et al. « Use of Chemotherapy plus a Monoclonal Antibody against HER2 for Metastatic Breast Cancer That Overexpresses HER2 ».

- The New England Journal of Medicine* 344, n° 11 (2001): 783-92. <https://doi.org/10.1056/NEJM200103153441101>.
- Soilly, AL, C. Robert-Viard, C. Besse, et al. « Cost of exome analysis in patients with intellectual disability: a micro-costing study in a French setting ». *BMC Health Services Research* 23 (avril 2023): 386. <https://doi.org/10.1186/s12913-023-09373-z>.
- Staff, The ASCO Post. « IASLC Global Survey on Biomarker Testing Reveals Progress and Persistent Barriers in Lung Cancer Biomarker Testing ». Consulté le 7 septembre 2025. <https://ascopost.com/news/september-2024/iaslc-global-survey-on-biomarker-testing-reveals-progress-and-persistent-barriers-in-lung-cancer-biomarker-testing/>.
- « Statistiques mondiales 2020 : le cancer du poumon toujours le plus mortel ». *Génération sans tabac*, s. d. Consulté le 7 septembre 2025. <https://www.generationsanstabac.org/fr/actualites/statistiques-mondiales-du-cancer-2020-le-cancer-du-poumon-toujours-le-plus-mortel/>.
- Stratton, Michael R. « Journeys into the Genome of Cancer Cells ». *EMBO Molecular Medicine* 5, n° 2 (2013): 169-72. <https://doi.org/10.1002/emmm.201202388>.
- Stratton, Michael R., Peter J. Campbell, et P. Andrew Futreal. « The Cancer Genome ». *Nature* 458, n° 7239 (2009): 719-24. <https://doi.org/10.1038/nature07943>.
- Swalduz, Aurélie, Camille Schiffler, Hubert Curcio, et al. « LIBELULE: A Randomized Phase III Study to Evaluate the Clinical Relevance of Early Liquid Biopsy in Patients With Suspicious Metastatic Lung Cancer ». *Journal of Thoracic Oncology: Official Publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 20, n° 4 (2025): 437-50. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2024.12.011>.
- « The Federal Joint Committee | G-BA ». Consulté le 8 septembre 2025. <https://www.g-ba.de/english/>.
- « The Revised EBM Catalog for the First Quarter of 2025 Published in Germany | Med Tech Reimbursement Consulting ». 13 janvier 2025. <https://mtrconsult.com/news/revised-ebm-catalog-first-quarter-2025-published-germany>.
- THERMES Claude. « INTRODUCTION AU SÉQUENÇAGE À HAUT DÉBIT POUR LA GÉNOMIQUE ». Diplôme Universitaire en Bioinformatique intégrative - DU-Bii, s. d. Consulté le 14 septembre 2025. https://du-bii.github.io/module-5-Methodes-Outils/seance1_NGS/20210308_DUBII_THERMES.pdf.
- Travail, Ministère du, de la Santé, des Solidarités et des Familles, Ministère du Travail, de la Santé, et des Solidarités et des Familles. « INCa (Institut national du cancer) ». Ministère du Travail, de la Santé, des Solidarités et des Familles. Consulté le 7 septembre 2025. <https://sante.gouv.fr/ministere/acteurs/agences-et-operateurs/article/inca-institut-national-du-cancer>.
- Trédan, Olivier, Damien Pouessel, Nicolas Penel, et al. « Broad versus Limited Gene Panels to Guide Treatment in Patients with Advanced Solid Tumors: A Randomized Controlled Trial ». *Nature Medicine* 31, n° 5 (2025): 1502-8. <https://doi.org/10.1038/s41591-025-03613-x>.

- « Tumor Fraction Correlates With Detection of Actionable Variants Across > 23,000 Circulating Tumor DNA Samples ». *JCO Precision Oncology*, s. d. Consulté le 7 mars 2026. <https://ascopubs.org/doi/10.1200/PO.22.00261>.
- Unicancer, et . *Accessibilité des tests génétiques en oncologie Groupe de travail Ligue nationale contre le cancer, Unicancer*. Unicancer, La ligue contre le cancer, 2021. https://www.ligue-cancer.net/sites/default/files/docs/acces_des_tests_genetiques_en_oncologie_fevrier_2021.pdf.
- « Utility of ctDNA Tumor Fraction to Inform Negative Liquid Biopsy (LBx) Results and Need for Tissue Reflex in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (aNSCLC). » *Journal of Clinical Oncology*, s. d. Consulté le 7 mars 2026. https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.9076.
- Vail, Eric, Jianbo Song, Jing Xu, et al. « Comparison of Large, Medium, and Small Solid Tumor Gene Panels for Detection of Clinically Actionable Mutations in Cancer ». *Targeted Oncology* 15, n° 4 (2020): 523-30. <https://doi.org/10.1007/s11523-020-00743-9>.
- « Value-Based Healthcare in France: A Slow Adoption of Cost-Effectiveness Criteria ». Consulté le 8 septembre 2025. <https://impact.economist.com/health/value-based-healthcare-france>.
- Villet, Richard, Éric Lartigau, Jean Yves Blay, François Guilhot, et Jacques Rouëssé. « Rapport 24-11. Offre de soins en cancérologie adulte ». *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine* 209, n° 1 (2025): 15-34. <https://doi.org/10.1016/j.banm.2024.11.013>.
- Worf, K., I. Schuh, E. Scheler, R. Schwarz, et D. Bonduelle. « PMD39 HOSPITAL REIMBURSEMENT PATHWAYS FOR NEW EXAMINATION AND TREATMENT METHODS IN GERMANY ». *Value in Health* 22 (novembre 2019): S676. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2019.09.1452>.
- Wu, Yi-Long, Rafal Dziadziuszko, Jin Seok Ahn, et al. « Alectinib in Resected ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer ». *New England Journal of Medicine* 390, n° 14 (2024): 1265-76. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2310532>.
- Wu, Yi-Long, Masahiro Tsuboi, Jie He, et al. « Osimertinib in Resected EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer ». *New England Journal of Medicine* 383, n° 18 (2020): 1711-23. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2027071>.
- Zalcman, Pr Gérard. « Biomarqueurs du Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) ». Service d'Oncologie Thoracique-CIC INSERM 1425. Hôpital Bichat-Claude Bernard, AP-HP. Université de Paris, s. d.

Table des illustrations

Figure 1 : épidémiologie des cancers du poumon dans le monde	9
Figure 2 : Classification histologie des différents types de cancer du poumon	10
Figure 3 : Carcinome épidermoïde différencié	11
Figure 4 : Adénocarcinome différencié	11
Figure 5 : 8ème Classification TNM d'après l'International Association for the Study of Lung cancer	14
Figure 6 : 8ème Classification TNM d'après l'International Association for the Study of Lung cancer	14
Figure 7 : évolution des cibles moléculaires du CBNPC en fonction du temps	16
Figure 8 : Résécabilité des cancers bronchiques localisés	16
Figure 9 : Arbre de prise en charge des CBNPC de stade cII à CIIIB d'après la 21ème édition du Référentiels Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique	19
Figure 10 : Arbre de prise en charge des CBNPC non réséqué/non résécable de stade IIIA, IIIB, IIIC d'après la 21ème édition du Référentiels Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique	20
Figure 11 : Arbre de prise en charge des CBNPC non-épidermoïdes de stade IV sans altérations oncogénique ciblable d'après la 21ème édition du Référentiels Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique	21
Figure 12 : Arbre de prise en charge des CBNPC épidermoïdes de stade IV sans altérations oncogénique ciblable d'après la 21ème édition du Référentiels Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique	22
Figure 13 : Résumé simplifié de la prise en charge (molécules avec AMM ou orientation vers un essai clinique) des CBNPC de stade IV avec altérations oncogénique ciblable	23
Figure 14 : Cancérogénèse, notre compréhension du cancer évolue	24
Figure 15 : Comment les altérations génomiques provoquent le cancer ?	24
Figure 16 : Évolution du séquençage moléculaire en fonction de l'impact sur la prise en charge clinique	26
Figure 17 : Schéma du flux de travail du séquençage haut débit et de préparation d'une librairie d'après "Preparation of DNA Sequencing Libraries for Illumina Systems	27
Figure 18 : Sélection des gènes à inclure dans le panel chez les patients ayant un CBNPC aux stades localement avancés non réséqués/non résécables et métastatiques selon l'ESMO, l'INC et la HAS	43
Figure 19 : ESMO Scale for Clinical Actionability of Molecular Targets d'après A Framework to Rank Genomic Alterations as Targets for Cancer Precision Medicine: The ESMO Scale for Clinical Actionability of Molecular Targets (ESCAT)	44
Figure 20 : Concordance d'altération entre un test sur ADNtc et sur tissu en fonction de la fraction tumorale circulante (ctf) d'après Utility of ctDNA tumor fraction to inform negative liquid biopsy (LBx) results and need for tissue reflex in advanced non-small cell lung cancer (aNSCLC)	62

Table des tableaux

Tableau 1 : Mots clés et catégorisation utilisés pour la recherche narrative	37
Tableau 2 : ESMO Scale for Clinical Actionability of Molecular Targets d'après A Framework to Rank Genomic Alterations as Targets for Cancer Precision Medicine: The ESMO Scale for Clinical Actionability of Molecular Targets (ESCAT)	46
Tableau 3 : ESMO Scale for Clinical Actionability of Molecular Targets CBNPC métastatique avec addiction oncogénique d'après ESMO Living Guideline: Oncogene-Addicted Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer	48
Tableau 4 : Proportion de patients avec au moins une altération identifiée	51
Tableau 5 : Proportion de patients avec au moins un MBRT initié	51
Tableau 6 : Analyse de sous-groupe du DIT	64
Tableau 7 : Synthèse de différentes publications traitant la place de la biopsie liquide dans la stratégie thérapeutique	67
Tableau 8 : Exemple de prix et de prise en charge de tests NGS dans différents pays	75
Tableau 9 : Inégalités d'accès aux tests NGS dans le monde	85

Table des matières

PLAN	4
LISTE DES ABREVIATIONS	6
INTRODUCTION	8
1. Vue d'ensemble et épidémiologie du CBNPC	8
1.1 Taux d'incidence et mortalité	8
1.2 Classification	9
1.2.1 Classification histologique.....	9
1.2.2 Histologie.....	9
a) Carcinome épidermoïde	9
b) Adénocarcinome	10
c) Carcinome à grandes cellules.....	10
1.3 Diagnostic	11
1.3.1 Facteurs de risque.....	11
1.3.2 Symptôme et découverte	11
1.3.3 Examen clinique et paraclinique	11
1.3.4 Biologie.....	12
1.3.5 Imagerie	12
1.3.6 Histologie.....	12
1.3.7 Classification TNM	12
1.3.8 Classification par stade	13
1.4 La genèse et l'avènement des thérapies ciblées	14
1.4.1 « Actionnabilité » des biomarqueurs	14
1.4.2 Découverte de l'EGFR	15
1.5 Prise en charge des stades précoces.....	16
1.5.1 Résécabilité chirurgicale.....	16
1.6 Prise en charge des stades localisés résécables	17
1.6.1 Immunochimiothérapie néoadjuvante et adjuvante	17
1.7 Prise en charge des stades avancées	19
1.7.1 Formes localement avancées (IIIA non résécables, IIIB, IIIC).....	19
1.7.2 Formes métastatiques (stade IV)	20
1.7.3 Stade IV sans altérations oncogéniques ciblables	20
1.7.4 Stade IV avec altérations oncogéniques ciblables	22
1.8 Evolution technologique du séquençage haut débit.....	23
1.8.1 Cancérogénèse	23
1.8.2 Mutations et cancers.....	25
1.8.3 Les différents types de mutations.....	25
a) Substitution de base	25

b)	Insertions et délétions	25
c)	Altération du nombre de copie	25
d)	Réarrangements/fusions	25
1.8.4	Evolution technologique du séquençage moléculaire	25
1.8.5	Séquençage de première génération	26
1.8.6	Séquençage de troisième génération ou séquençage haut débit	26
1.8.7	L'avenir du séquençage haut débit	28
1.8.8	Impact du séquençage haut débit sur les laboratoires de biologie	28
1.8.9	Mise en pratique en France	29
1.8.10	Identification des altérations moléculaires actionnables	30
1.8.11	Exemple de biomarqueurs actionnables dans le CBNPC	30
a)	Exemple de biomarqueurs actionnable en France	30
1.8.12	Marqueurs prédictifs et pronostiques en France	31
1.8.13	Pays développés vs. en voie de développement	31
1.8.14	Les acteurs en France	32
a)	Une multitude d'acteurs	32
L'Institut National du Cancer (INCa)	32	
La Haute Autorité de Santé (HAS)	32	
Le Plan France Médecine Génomique 2025 (PFMG 2025)	33	
Les Sociétés Savantes et Réseaux Régionaux	33	
Les Recommandations Internationales	33	
1.9	Objectif et méthode	34
METHODES	35
2.	Bases de données	35
2.1	Sources institutionnelles et réglementaires françaises	35
2.2	Sociétés savantes et groupes coopérateurs	36
2.3	Période de recherche	36
2.4	Mots-clés	37
2.5	Sélection et analyse	37
2.6	Synthèse	38
RÉSULTATS ET DISCUSSION	39
3.	Résultats de la recherche bibliographique	39
3.1	Conclusion	39
PRISME CLINIQUE	41
4.	Recommandation des sociétés savantes	41
4.1	Recommandations de l'ESMO	41
4.1.1	Recommandations dynamiques	42
4.1.2	Recommandation de stratégie de testing moléculaire de l'ESMO	42
4.2	Recommandation de stratégie de testing moléculaire Française	43
4.3	Échelle ESCAT	44
4.3.1	Structure	44

4.3.2	Échelle ESCAT appliquée au CBNPC	47
4.4	Complémentarité des référentiels nationaux, exemple du référentiel AURA	48
4.5	Place des RCP moléculaires (Réunion de Concertation Pluridisciplinaire moléculaire)	49
4.6	Panels génétiques larges vs panels limités pour guider le traitement des patients..	50
4.6.1	Présentation de l'étude ProfiLER-02	50
4.6.2	Méthodologie de l'étude ProfiLER-02	50
4.6.3	Objectif de l'étude ProfiLER-02.....	50
4.6.4	Résultats de l'étude ProfiLER-02.....	50
	a) Objectif principal	50
	b) Objectif secondaire.....	51
4.6.5	Conclusion et discussion.....	52
4.7	Panels génétiques larges vs. panels limités, un consensus scientifique international	52
4.8	Conclusion	55
	PRISME TECHNOLOGIQUE.....	56
5.	Séquençage haut débit en routine clinique	56
5.1	Séquençage haut débit ciblé d'un panel de gènes dans la prise en charge médicale du cancer du poumon : évaluation de la HAS	58
5.1.1	Analyse de la publication : test ciblé vs. test NGS	59
5.1.2	Analyse de la publication : prise en charge du patient.....	59
5.1.3	Conclusion de la publication.....	59
5.2	Séquençage haut débit ciblé d'un panel de gènes sur ADN tumoral circulant dans la prise en charge thérapeutique du cancer du poumon : évaluation de la HAS	60
5.2.1	Place de la Biopsie Liquide (ADN tumoral circulant)	61
5.3	Etude LIBELULE, biopsie liquide dans le cancer du poumon	63
5.3.1	Etude de phase III randomisée, évaluant la pertinence clinique d'une biopsie liquide précoce chez des patients suspectés de cancer du poumon métastatique	63
5.3.2	Objectif.....	63
5.3.3	Résultats (critère d'évaluation principal)	63
5.3.4	Analyse de sous-groupe	64
5.3.5	Résultats (critère d'évaluation secondaires).....	65
5.3.6	Conclusion	65
5.4	Place de la biopsie liquide dans la stratégie thérapeutique : une approche complémentaire	66
5.4.1	Exemple de mise en pratique en France, le programme FRESH à l'Institut Gustave Roussy	68
5.5	Conclusion	69
	PRISME ECONOMIQUE, SOCIAL ET SOCIETAL.....	70
6.	Médico-économie du séquençage haut débit	70
6.1	Coût-efficacité du séquençage de nouvelle génération par rapport à une stratégie monogénique, exemple d'une étude Espagnol	70
6.2	Analyse économique du séquençage haut débit dans le monde	71

6.2.1	« Cost-effectiveness of large-panel next-generation sequencing in guiding first-line treatment decisions for patients with non squamous advanced non-small cell lung cancer »	71
6.2.2	« Costs of biomarker testing in advanced non-small cell lung cancer: a global study comparing next-generation sequencing and single-gene testing » ...	72
6.2.3	« Cost-effectiveness of multigene sequencing test and treatment for metastatic non-small cell lung cancer: A unique setting in the initial adoption phase in Japan allowing testing only after standard treatment »	72
6.2.4	« The cost-effectiveness of including liquid biopsy into molecular profiling strategies for newly diagnosed advanced non-squamous non-small cell lung cancer in an Asian population »	73
6.2.5	Conclusion	73
6.3	L'économie du séquençage haut débit en France	73
6.3.1	Coûts de production des panels.....	74
6.3.2	Composantes détaillées des coûts	74
6.3.3	Coûts de la bio-informatique et de l'interprétation	74
6.3.4	Exemple de prix et de remboursement d'un test NGS dans le monde ..	75
6.4	Financement du séquençage haut débit	76
6.4.1	Le RIHN	76
a)	Un catalyseur d'innovation et une source d'ambiguïté	76
6.4.2	Limite du RIHN	77
a)	Perspective	77
6.4.3	RIHN 2.0.....	78
6.4.4	Autres dispositifs.....	78
6.5	Financement du séquençage haut-débit dans le monde, des modèles applicables à la France ?	79
6.5.1	Modèle européen : le cas de l'Allemagne	80
6.5.2	Modèle européen : le cas de la Pologne.....	80
6.5.3	L'approche Américaine.....	81
6.5.4	Exemple de pays en voie de développement.....	82
a)	Le financement en Inde	82
b)	Le financement au Brésil	82
6.6	Surmonter les obstacles au déploiement du séquençage haut débit	82
6.6.1	Assurer un accès équitable	82
6.7	Evaluation médico-économique	86
6.7.1	Value-based Pricing, la perspective d'une prise en charge économique basée sur la valeur clinique	86
6.8	Impact éthique du séquençage : l'exemple des découvertes fortuites	87
6.8.1	Découverte incidente	87
6.8.2	Impact des découverte incidentes sur le système de santé	88
6.8.3	Découverte incidente, point de vue patient.....	88
6.9	Conclusion	89
CONCLUSION.....		ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.

BIBLIOGRAPHIE.....	94
TABLE DES ILLUSTRATIONS.....	106
TABLE DES TABLEAUX.....	107
TABLE DES MATIERES.....	108
FINGER ELIOTT.....	113

FINGER Eliott

Apport du séquençage haut débit dans la prise en charge des cancers bronchiques non à petites cellules

RÉSUMÉ

Le cancer bronchique non à petites cellules demeure la première cause de mortalité par cancer dans le monde. Depuis les années 2000, l'émergence des thérapies ciblées et du séquençage haut débit a profondément transformé sa prise en charge. Ce travail examine l'apport du séquençage haut débit dans la gestion de cette pathologie à travers une revue de littérature narrative selon quatre dimensions interdépendantes : clinique, technologique, économique, ainsi que sociale et sociétale. L'objectif est de mettre en évidence les défis qui persistent pour favoriser son intégration et en élargir l'accès, notamment en matière de coûts, de financement, de disparités territoriales et de questionnements éthiques liés aux découvertes incidentes. Cette thèse souligne enfin la nécessité d'une organisation adaptée et d'une coopération multidisciplinaire afin d'optimiser l'oncologie de précision et d'assurer un accès équitable aux innovations

Mots-clés : Cancer bronchique non à petites cellules, séquençage haut débit, médecine de précision, thérapies ciblées, biopsie liquide, profilage génomique, biomarqueurs, actionnabilité, ESCAT, économie de la santé, équité d'accès aux soins, organisation des soins, éthique médicale, découverte fortuite

Contribution of Next-Generation Sequencing for the management of non-small cell lung cancer

ABSTRACT

Non-small cell lung cancer remains the leading cause of cancer-related mortality worldwide. Since the 2000s, the emergence of targeted therapies and next-generation sequencing (NGS) has profoundly transformed its management. This work examines the contribution of NGS to the management of this disease through a narrative literature review, structured around four interdependent dimensions: clinical, technological, economic, and socio-ethical. The objective is to highlight the persistent challenges to its integration and broader accessibility, particularly regarding costs, funding, territorial disparities, and ethical concerns related to incidental findings. Finally, this thesis emphasizes the need for an adapted healthcare organization and multidisciplinary collaboration to optimize precision oncology and ensure equitable access to therapeutic innovations.

Keywords : Non-small cell lung cancer, high-throughput sequencing, Next-Generation Sequencing, precision medicine, targeted therapies, liquid biopsy, genomic profiling, biomarkers, actionability, ESCAT, health economics, equity of access to healthcare, healthcare organization, medical ethics, incidental finding.

Faculté de Santé Département pharmacie
16 boulevard Daviers 49100 Angers
Tél. 02 41 22 66 00 | Fax 02 41 22 66 34



**FACULTÉ
DE SANTÉ**

UNIVERSITÉ D'ANGERS