

K-ras en pratique : désarchivage et envoi, aujourd'hui et demain ...

Thomas Petit¹, Michel Guiu²

Communication sous l'égide du Syndicat des Médecins Pathologistes Français (SMPF).



Fig. 1 - Logo du Syndicat des Médecins Pathologistes Français (SMPF).

Introduction

L'identification d'altérations génétiques au sein des cellules cancéreuses a débouché sur la mise en évidence de nouveaux biomarqueurs moléculaires indispensables pour le diagnostic, la classification, le choix et la surveillance thérapeutiques de certaines tumeurs malignes.

Ces innovations, réservées hier à une activité de recherche, s'appliquent aujourd'hui (et demain) en **diagnostic de routine accessible à tous les patients**.

Dans le cancer colo-rectal, troisième cancer le plus fréquent en France, la recherche de la mutation du gène K-RAS modifie le rôle des pathologistes et suscite des difficultés.

Il était une fois ... des plates-formes de bio-pathologie moléculaire

Dès sa création, l'INCa a décidé de soutenir la structuration de la génétique moléculaire avec la réalisation, en 2006 et 2007, de 2 appels à projets nationaux pour soutenir le développement de plates-formes hospitalières de génétique moléculaire des cancers. 28 plates-formes réparties sur le territoire français ont été retenues et ont reçu 4,7 M d'euros pour des crédits d'équipements (fig. 2). L'idée était d'établir un maillage territorial avec une collaboration entre les structures d'anatomie pathologique où parviennent les prélèvements et les plates-formes où sont réalisés les examens.

En 2007 et en 2008, des crédits supplémentaires de 3,9 M d'euros ont été alloués par l'Assurance maladie et la Direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins (DHOS) pour renforcer les plates-formes en personnel.

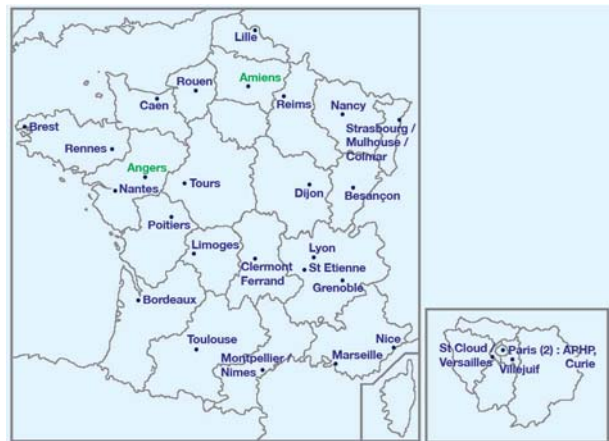


Fig. 2 - Répartition des plates-formes hospitalières de génétique moléculaire des cancers.

Au cours de l'année 2008, les données scientifiques ont justifié le recours en routine, à la recherche de la mutation du gène K-RAS dans les cancers colo-rectaux avant la prescription d'un traitement par les nouvelles molécules anti-EGFR (Erbix® et Vectibix®). Cette recherche, pour l'instant limitée aux formes métastatiques, représente environ 24 000 examens sur les 37 000 cancers colo-rectaux annuels en France. Pour soutenir cette avancée, l'INCa a proposé au cours de l'année 2008, d'accorder aux plates-formes hospitalières, pour l'année 2009, une subvention de 2,5 M d'euros.

En contrepartie de cette subvention, les plates-formes ont signé des engagements, dans le cadre d'une convention avec l'INCa, et pour la durée de celle-ci (tableau 1).

Engagements des plates-formes dans la convention signée avec l'INCa

- Réaliser les tests KRAS sans les facturer
- Dédommager les structures d'anatomie pathologique (ACP) qui leur adressent les prélèvements
- Fournir un rapport d'activité à l'INCa.

Tableau 1 - Convention avec l'INCa.

Rôle du pathologiste

Ces avancées scientifiques, incontestable bénéfice pour les patients, modifient peu à peu le rôle des médecins pathologistes et génèrent un surcroît de travail. Chacun est de plus en plus sollicité par un clinicien oncologue, pour transmettre à la plate-forme de son choix, des prélèvements tumoraux destinés à la recherche de la mutation du gène K-ras.

1 - Centre de Pathologie - 40 rue André Chénier - 80000 Amiens

2 - Centre de Pathologie - 66000 Perpignan
contact@smpf.info

• Procédure d'envoi

Aucune standardisation n'existe entre les plates-formes sur le choix du matériel à transmettre. Elles s'entendent sur la nécessité d'un prélèvement riche en cellules tumorales (plus de 50%) mais certaines souhaitent un simple bloc d'inclusion tandis que d'autres préfèrent des copeaux communiqués dans des micro-tubes ou étalés sur lames avec repérage de la zone tumorale.

• Combien ça coûte ?

La transmission des prélèvements, souvent anciens, justifie une procédure de désarchivage et d'envoi qui représente une charge supplémentaire pour les structures d'ACP.

Les disparités dans le choix du matériel transmis impliquent autant de variations dans le coût réel de cette procédure dont les principaux temps sont analysés (tableau 2).

| Etapes de la procédure | Temps | Durée |
|---|------------------|------------|
| Réception et lecture du courrier | Temps médical | 5 minutes |
| Edition du compte rendu | Temps secrétaire | 3 minutes |
| Désarchivage des lames | Temps technicien | 7 minutes |
| Choix de la lame | Temps médical | 5 minutes |
| Désarchivage du bloc | Temps technicien | 12 minutes |
| Coupe en copeaux + conditionnement dans micro-tubes | Temps technicien | 10 minutes |
| Coupe en copeaux + étalement sur lames | Temps technicien | 10 minutes |
| Repérage de la zone tumorale | Temps médical | 2 minutes |
| Remplissage du formulaire de transmission | Temps médical | 5 minutes |
| Conditionnement du paquet postal | Temps secrétaire | 5 minutes |
| Réarchivages des lames | Temps technicien | 5 minutes |
| Réarchivage du bloc | Temps technicien | 5 minutes |

| Types de procédure | Temps | Coût |
|--|-----------------------|----------------------------------|
| Temps secrétaire | 10 minutes | 17 euros / heure = 2,83 euros |
| Temps technicien | 30 minutes si copeaux | 20 euros / heure = 10 euros |
| | 20 minutes si bloc | 20 euros / heure = 6,66 euros |
| Temps médical | 17 minutes | 50 euros / heure* = 14 euros |
| Désarchivage par société extérieure | | 11 à 14 euros par dossier |
| Envoi | Tarif lettre | 0,90 euros |
| | Recommandé AR | 4,70 euros |
| Matériel et consommables | Micro-tubes (2) | 0,32 euros / unité = 0,64 euros |
| | Lames (4) | 0,022 euros / unité = 0,10 euros |
| | Enveloppe à bulles | 0,15 euros |
| * Calcul sur la base de la rémunération d'un praticien hospitalier (taux brut avec charges patronales) | | |

Tableau 2 - Evaluation des frais de désarchivage - technique et envoi pour recherche de mutation K-RAS.

Une indemnité forfaitaire de 30 euros a été proposée et admise par les différents interlocuteurs (INCa et plates-formes) sans jamais n'avoir été écrite. Le coût réel doit en fait être évalué par chaque structure selon ses modalités et en particulier en cas d'archivage par des sociétés extérieures et/ou le recours à un service de coursier qui augmentent considérablement les frais. Ce coût peut varier entre 25 et 47 euros. Si l'indemnité de 30 euros peut, le plus souvent, subvenir aux frais de matériel et de personnel suscités par la procédure, elle ne tient pas compte du temps médical qui représente pourtant l'essentiel des frais (14 euros).

SMPF et K-RAS

• Indemnité de transmission

Depuis l'apparition des plates-formes de bio-pathologie moléculaire, le Syndicat, très rapidement conscient des difficultés que ces avancées scientifiques allaient susciter, a toujours essayé de défendre avec justesse les intérêts des pathologistes sans jamais recommander l'interruption de transmission de ces prélèvements indispensables au soin du patient.

Le SMPF aurait souhaité, dans un premier temps, que l'INCa, mécène de ces examens, indemnise directement les pathologistes de ces frais de transmission. Il est regrettable que l'INCa se soit en fait désengagé, malgré les promesses formulées par son Président lors de sa conférence à carrefour Pathologie en novembre 2008. Dans la pratique, les crédits alloués ont souvent été "absorbés" par l'administration hospitalière et il est très difficile de bénéficier de l'indemnité financière prévue.

Les plates-formes se sont engagées à régler les factures envoyées par les structures d'ACP mais le financement n'est prévu que pour l'année 2009. Qu'en sera-t-il en 2010 du K-RAS et des nouvelles thérapies ciblées tant que ces tests de sensibilité thérapeutique ne seront pas pris en charge par l'Assurance maladie simultanément à l'autorisation de mise sur le marché de ces molécules très onéreuses ? Rappelons que, 4 ans après l'AMM de l'Herceptin, le test Her2 en immunohistochimie n'est toujours pas officiellement pris en charge par l'Assurance Maladie et l'hybridation in situ est encore en attente de cotation. Les demandes officielles de prise en charge formulées par le SMPF auprès du ministère et de la CNAMTS sont à ce jour restées sans effet.

Il est regrettable que les pathologistes ne bénéficient d'aucun budget destiné à financer les frais d'archivage et de désarchivage alors qu'ils détiennent plus de 10 années d'exhaustivité de tumeurs colo-rectales susceptibles de bénéficier de nouveaux traitements dont le coût dépasse 5000 euros / mois.

• Pathologiste : prescripteur ou facteur ? Mais toujours responsable !

Au-delà des difficultés suscitées par l'insuffisance ou l'absence d'indemnisation, cette nouvelle activité de transmission de prélèvement génère quelques bouleversements dans la fonction du pathologiste.

Devons-nous nous résoudre à être assimilés à des boîtes postales en attente des demandes de nos correspondants oncologues et prêts à servir les plates-formes hospitalières ? Quels sont véritablement le rôle et la responsabilité du pathologiste dans la transmission de ces prélèvements ?

Le médecin pathologiste, en charge du prélèvement, en a la responsabilité. Le diagnostic reposera sur son examen et il procédera, si besoin, à des examens complémentaires d'immunohistochimie et de biologie moléculaire afin d'établir un compte rendu d'examen précisant le type et le stade de la tumeur. Selon le type de tumeur, des tests moléculaires pourront être prescrits pour prédire la réponse au traitement et les risques de rechute. En ce sens, tout acte technique complémentaire comme la recherche de mutation

K-RAS doit être intégrée dans son compte rendu en précisant le nom du signataire du résultat fourni par la plate-forme et en y joignant un duplicata de cette analyse. Le pathologiste ne doit aucunement s'approprier le résultat d'un acte technique qu'il n'a pas réalisé. De même, les plates-formes (dont certaines s'assimilent à des structures sous-traitantes) ne sont pas tenues d'envoyer les résultats au cancérologue mais d'abord au pathologiste qui a fait le diagnostic et qui le transmettra aux cliniciens à l'issue de sa synthèse diagnostique. Le statut K-RAS constitue un élément prédictif supplémentaire.

Le récent document sur "les métiers du diagnostic biologique des tumeurs" en cours de rédaction par l'Office National des Professions de Santé et les prochaines recommandations de bonnes pratiques en ACP (RBPACP.V2) de l'Afaqap vont dans ce sens (tableaux 3 et 4).

"Tout examen doit donner lieu à un compte rendu d'examen compréhensible, intégrant les données nominatives du patient, les résultats et leur interprétation, et respectant les règles de bonnes pratiques. Ce compte-rendu doit être commenté et signé par un praticien compétent et parfois agréé selon le caractère identifiant ou non de l'examen. Toutefois, le compte-rendu n'intègre pas de recommandations pour la prise en charge médicale, car elles sont du ressort du clinicien. Le pathologiste intervient souvent en bout de chaîne et doit impérativement bénéficier de tous les éléments du dossier médical pour établir sa synthèse diagnostique.

Le rôle du pathologiste, bien qu'irremplaçable en cancérologie, reste donc à conforter d'autant que des opportunités se présentent avec le développement de nouvelles thérapies ciblées en cancérologie, nécessitant des informations de nature moléculaire très pertinentes, élargissant le périmètre des données intégrables par le pathologiste, ainsi qu'un besoin d'études épidémiologiques reposant notamment sur les données d'anatomo-cytopathologie."

Tableau 3 - "Les métiers du diagnostic biologique des tumeurs": Document en cours de rédaction ONDPS (avril 2009) - sous réserve de modifications.

• **Demain**

Aujourd'hui la recherche de mutation du gène K-RAS est financée, en routine, pour les cancers colo-rectaux métastatiques. Demain cette limite sera peut-être levée (comme pour la détection de Her2 dans les cancers du sein) et de nouvelles thérapies ciblées justifieront de nouvelles recherches pour d'autres pathologies. Les plates-formes devront alors

augmenter très largement leurs capacités et les pathologistes seront de plus en plus sollicités pour transmettre leurs prélèvements (fig. 3).

- Les responsabilités respectives concernant l'interprétation des résultats sont clairement définies
- Un registre des échantillons envoyés dans une autre structure est disponible
- Le pathologiste prescripteur est responsable de la transmission des résultats au clinicien
- Le pathologiste prescripteur peut décider d'ajouter des remarques d'interprétation complémentaire à celles de la structure sous-traitante mais il convient que l'auteur de ces remarques soit clairement identifié
- Un exemplaire de compte-rendu de la structure sous-traitante est conservé dans le dossier patient de la structure du pathologiste prescripteur.

Tableau 4 - "Recommandations de Bonnes Pratiques en ACP" : Afaqap (avril 2009) - En cours de rédaction et sous réserve de modifications.

Les pathologistes ne peuvent plus supporter les inégalités de répartition budgétaire et des démarches individuelles et syndicales sont indispensables.

• **A l'échelon individuel : organisation optimale de ces transmissions**

- constitution d'une banque de blocs tumoraux facilement désarchivables
- recherche systématique d'une mutation KRAS dès le diagnostic de cancer colo-rectal à un stade métastatique
- facilitation des transmissions et du report des résultats par des textes codés
- réduction des frais technique par l'envoi d'un bloc et non de copeaux
- réduction des frais d'envoi en privilégiant le tarif lettre aux recommandés
- respect des recommandations du SMPF.

• **A l'échelon syndical**

- faire reconnaître l'activité d'archivage comme cela est fait chez nos confrères radiologues
- insister sur le règlement des indemnités de transmission pour lequel le coût estimé ne tient pas compte du temps médical et le coût réel n'a jamais été véritablement étudié
- proposer à la CNAMTS, d'ajouter à la NGAP la cotation de P120 pour "désarchivage"

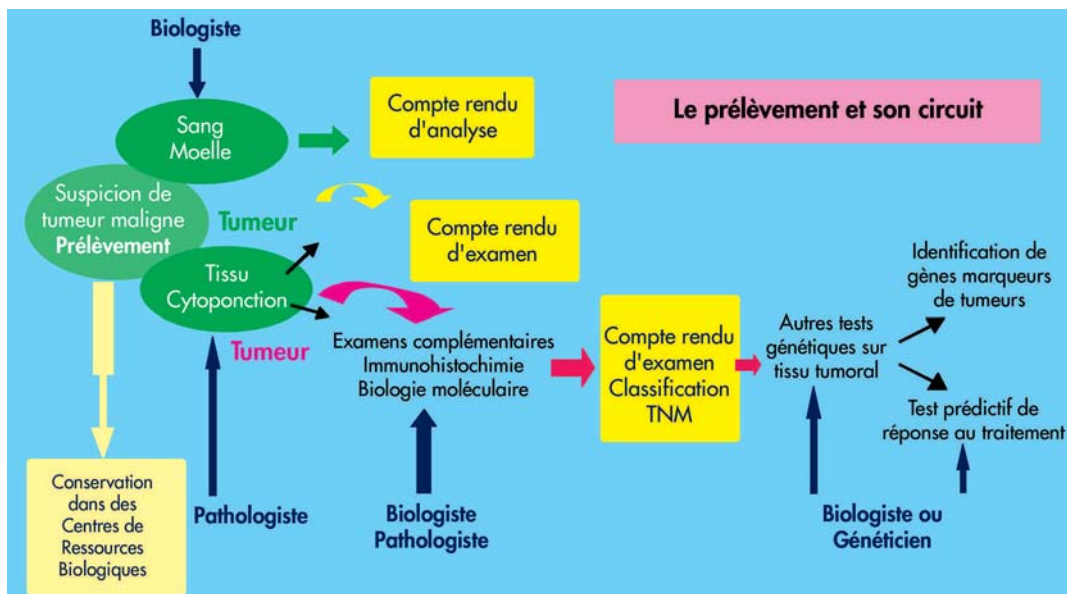


Fig. 3 - Les nouveaux circuits du prélèvement. Document ONDPS (avril 2009).

- veiller, comme il est spécifié dans "Projet Pathologie 2008", dans le futur rapport de l'ONDPS comme dans celui du Pr JP Grünfeld sur le nouveau Plan cancer, à ce que ces plates-formes soient mixtes et ouvertes aux pathologistes libéraux "afin d'assurer une formation continue et de permettre des transferts de compétence vers le niveau territorial".

Le manque de pérennité dans le financement de ces examens pour les prochaines années et/ou l'absence de réactivité des instances pour résoudre les problèmes rencontrés par les pathologistes risquent de compromettre l'accessibilité à ces nouvelles techniques pour tous les patients et justifieront alors prochainement un mot d'ordre syndical. Le SMPF proposera à chaque patient, selon les termes de l'article L1111-7, modifié par loi n°2007-131 du 31 Janvier 2007 - art. 6 - JORF le 1er Février 2007 (tableau 5), de reprendre son bloc d'inclusion au sein de la structure d'ACP qui en était dépositaire et de l'acheminer à la plate-forme de bio-pathologie moléculaire. Les frais de désarchivage seraient alors à sa charge...

"Toute personne a accès à l'ensemble des informations concernant sa santé détenues, à quelque titre que ce soit, par des professionnels et établissements de santé, qui sont formalisées ou ont fait l'objet d'échanges écrits entre professionnels de santé, notamment des résultats d'examen, comptes rendus de consultation, d'intervention, d'exploration ou d'hospitalisation, des protocoles et prescriptions thérapeutiques mis en œuvre, feuilles de surveillance, correspondances entre professionnels de santé, ... Elle peut accéder à ces informations directement ou par l'intermédiaire d'un médecin qu'elle désigne.

La consultation sur place des informations est gratuite. Lorsque le demandeur souhaite la délivrance de copies, les frais laissés à sa charge ne peuvent excéder le coût de la reproduction et, le cas échéant, de l'envoi de document".

Tableau 5 - Article L1111-7 modifié par Loi n°2007-131 du 31 janvier 2007 - art. 6 - JORF 1er février 2007.

Conclusion

L'anatomocytopathologie connaît des actes frontières avec d'autres spécialités. Après l'arrivée il y a 25 ans, des techniques d'immunohistochimie, l'introduction de la biologie moléculaire en pathologie (pathologie moléculaire) vient renforcer l'arsenal des outils diagnostiques, dans le prolongement de l'histologie et de la cytologie classiques. Cette technique réservée aujourd'hui à la biologie, pourrait être naturellement intégrée aux examens réalisées par les pathologistes lorsqu'elle est effectuée à partir de coupes histologiques. Son recours sera de plus en plus sollicité avec l'identification de nouveaux biomarqueurs moléculaires.

Les coopérations public-privé, mais aussi public-public vont se multiplier et supposent donc la résolution des difficultés pratiques telles que le financement des procédures de désarchivage et d'envoi des prélèvements, qui ont un coût non réellement évalué et non pris en compte pour l'instant. Dans l'avenir, des transferts de compétence vers les structures territoriales doivent être envisagés.

La recherche de mutation du gène K-ras en questions

- Combien ça coûte ?
- Qu'en sera-t-il en 2010 du K-ras et des nouvelles thérapies ciblées tant que ces tests de sensibilité thérapeutique ne seront pas pris en charge par l'Assurance maladie simultanément à l'autorisation de mise sur le marché de ces molécules très onéreuses ?
- Pathologiste : Prescripteur ou facteur ?
- Devons nous nous résoudre à être assimilés à des boîtes postales en attente des demandes de nos correspondants oncologues et prêts à servir les plates-formes hospitalières ?
- Quels sont véritablement le rôle et la responsabilité du pathologiste dans la transmission de ces prélèvements ?

Le SMPF recommande à tous les pathologistes

- d'évaluer leurs frais réels de désarchivage et d'envoi de matériel pour répondre favorablement à ces demandes
- d'utiliser le formulaire spécifique K-RAS proposé sur le site du SMPF
- de faire mention des indemnités de transmissions et de veiller à leur recouvrement
- de ne pas mentionner le nom de l'oncologue prescripteur
- d'enregistrer la demande dans son système informatique pour en conserver la trace
- de compléter leur compte-rendu initial par un compte-rendu complémentaire faisant mention du nouvel acte technique avec le résultat et son signataire
- de joindre à son compte-rendu ACP celui de la plate-forme.

Ces recommandations ont pour but d'associer simplicité et rapidité de transmissions dans le respect du travail et des responsabilités de chacun.

Pour en savoir plus

Site du SMPF : www.smpf.info

Site de l'INCa : www.e-cancer.fr