

1 OCTOBRE
2010

Les plates-formes régionales de génétique moléculaire

Plate-forme technique ou diagnostique ?

Plate-forme hospitalière ou mixte ?

Quelle place pour le pathologiste (hors CHU/CLCC) ?



Des réunions se sont tenues à l'INCa pour améliorer le fonctionnement des plates-formes régionales de génétique moléculaire en mettant en place des « Comités de pilotage ». Le but était de rédiger une charte de fonctionnement et de les ouvrir au secteur libéral. Des représentants des plates-formes (biologistes, hématologistes et pathologistes) et du syndicat y ont participé.

Malheureusement, malgré des discussions ouvertes, nous n'avons pu obtenir, pour l'instant, que les pathologistes hors CHU/CLCC puissent participer à ces plates-formes au même titre que ceux de la plateforme. Par ailleurs, le problème du rendu du résultat au clinicien reste un point essentiel en débat. On ne peut à la fois imposer au pathologiste de nouvelles obligations et le « court-circuiter ».

Il s'agit d'obstacles multiples à la formation des pathologistes en techniques moléculaires et au transfert technologique hors CHU/CLCC alors que le fonctionnement des plateformes est financé par des fonds publics. Même si les demandes sont, aujourd'hui, encore rares, nous devons

préserver la possibilité pour tout pathologiste de pouvoir bénéficier d'une formation pratique de pathologie moléculaire dans ces structures.

Quelques exemples

- Comité de pilotage dit "mixte" mais à majorité écrasante de biologistes hospitaliers, sans parité public-privé et sans pouvoir de décision
- Absence d'indemnisation pour la phase pré analytique si elle est réalisée par le pathologiste initial
- Absence de véritable transfert de compétence et de mise à disposition des plateformes pour les pathologistes intéressés, secteurs public et privé (réticences des biologistes)
- Contraintes et obligations supplémentaires en termes de qualité (normes "INCa", fixation formolée, phase pré-analytique encadrée) et administratives (renseignements cliniques, archivage, envois, ..) sans contrepartie
- Absence de garantie sur la qualité de la partie analytique qui nous engage en tant que responsables du choix de la plate-forme (problèmes de fiabilité des résultats, de diversité des méthodes techniques, ...)
- Pathologistes court-circuités pour le rendu du résultat auprès du clinicien

AU SOMMAIRE

1
LE PROJET DE PLATE-FORME SELON ...

2
TEXTES OFFICIELS CONCERNANT LES RESPONSABILITÉS DES INTERVENANTS

3
RÔLE DU PATHOLOGISTE DANS LE FONCTIONNEMENT D'UNE PLATE-FORME RÉGIONALE

4
PROPOSITIONS DE WORKFLOW

5
DEUX ALTERNATIVES SONT POSSIBLES

1- Le projet de plate-forme selon ...

Projet Pathologie 2008 : « Mettre en place des plates-formes de pathologie moléculaire spécialisées par région ... Spécialisées en pathologie moléculaire des tumeurs et gérant les tumorothèques, de telles plates-formes de dimension régionale pourraient être publiques, privées ou mixtes. Elles seraient ouvertes aux pathologistes libéraux et hospitaliers exerçant sur les plateaux techniques territoriaux afin d'assurer une formation continue et de permettre des transferts de compétence vers le niveau territorial »

Rapport Grünfeld : Recommandations pour le plan cancer 2009-2013. « Intégrer les médecins pathologistes dans les plates-formes de biologie moléculaire, qui doivent être ouvertes aux pathologistes des deux secteurs, dans le cadre de conventions, définissant notamment des plages de temps dédiés »



Plan cancer 2009-2013 : « Accroître la participation des médecins pathologistes dans l'analyse moléculaire des tumeurs par leur implication au sein des 29 plateformes régionales de génétique moléculaire des cancers »

2- Textes officiels concernant les responsabilités des intervenants en ACP et biologie

En cas de sous-traitance d'actes, quel que soit le texte, le pathologiste initial est responsable de la transmission des résultats au clinicien.

RBP-ACP V2 - octobre 2009 :



« Examen complémentaire effectué par une structure sous-traitante

• Les responsabilités respectives concernant l'interprétation des résultats sont clairement définies.

• Un registre de tous les 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. Il convient que l'auteur de ces remarques complémentaires soit clairement identifié.
- Un exemplaire du compte-rendu de la structure sous-traitante est conservé dans le dossier patient de la structure du pathologiste prescripteur. »

Loi sur la biologie - Code de Santé Publique (13 janvier 2010) :

« Art. L. 6211-19. – I. – Lorsqu'un laboratoire de biologie médicale n'est pas en mesure de réaliser un examen de biologie médicale, il transmet à un autre laboratoire de biologie médicale les échantillons biologiques à des fins d'analyse et d'interprétation. »



« II. – Le laboratoire de biologie médicale qui transmet des échantillons biologiques à un autre laboratoire n'est pas déchargé de sa responsabilité vis-à-vis du patient. »

« La communication appropriée du résultat d'un examen de biologie médicale dont l'analyse et l'interprétation ont été réalisées par un autre laboratoire de biologie médicale est, sauf urgence motivée, effectuée par le laboratoire qui a transmis l'échantillon conformément aux dispositions du 3 de l'article L. 6211-2. Celui-ci complète l'interprétation dans le contexte des autres examens qu'il a lui-même réalisés. »

Compte-rendu structuré ASIP (Agence Sanitaire d'Information Partagée) :

Intégration des techniques moléculaires dans le CR-ACP.

UEMS : Board de Pathologie européen : Pré-requis pour exercer l'ACP (2010)

Le but de la pathologie est ... « Mise en évidence de l'expression des gènes et des produits des gènes » ,
« Expérience de l'intégration de la biologie moléculaire dans le compte-rendu diagnostique ACP »

3- Rôle du pathologiste dans le fonctionnement d'une plate-forme régionale

- La recherche d'une mutation de K-RAS n'a aucun sens sur un lymphome colique et celle du statut EGFR n'est pas indiquée en cas de carcinome épidermoïde pulmonaire. Ces informations sont apportées par le pathologiste et non par la biologie moléculaire. L'anatomie pathologique concourt depuis très longtemps à la « médecine personnalisée », terme très en vogue actuellement, notamment en classant les tumeurs et apportant des informations pronostiques ou de prédiction thérapeutique (par exemple, HER2 et cancer du sein).

- Le pathologiste doit intégrer toutes ces données diagnostiques, pronostiques et prédictives dans le dossier cancérologique ACP afin que l'oncologue propose le traitement le plus adapté. Ainsi, **les tests moléculaires ne remplacent pas l'anatomopathologie** ; Ils la complètent et le pathologiste

doit les intégrer et archiver dans un compte rendu synthétique (cf projet de CR ASIP).

- Une plate-forme régionale de génétique moléculaire est une plate-forme technique. **Elle n'a pas à se substituer au pathologiste responsable du prélèvement et du diagnostic en tentant de devenir une plate-forme diagnostique.** Elle joue un rôle de prestataire de service pour des techniques moléculaires tant que celles-ci restent « innovantes ». Cette plate-forme financée par l'INCa -donc par la collectivité- doit être ouverte aux secteurs public et privé.

- **Le résultat du test** réalisé sur la plate-forme par un technicien et validé par un biologiste ou un pathologiste hospitalier **doit être intégré dans le compte-rendu ACP initial (à l'instar de tout autre facteur pronostique/prédictif ACP) et archivé dans le système de gestion informatique du pathologiste.**

- Le pathologiste en portant le diagnostic ACP déclenche la prescription d'une recherche de statut EGFR ou KRAS.

- Le pathologiste responsable du prélèvement et du diagnostic est le seul interlocuteur de la plate-forme. Il adresse le compte-rendu original de celle-ci à l'oncologue tout en intégrant la conclusion dans son propre compte-rendu ACP. **Le nouveau code de santé publique pour la biologie comme les Recommandations de Bonnes Pratiques pour l'ACP recommandent d'adresser le résultat au responsable du prélèvement, c'est-à-dire au pathologiste initial** dans le cas présent. En biologie libérale, tout résultat d'examen spécialisé adressé à une structure de biologie prestataire de service est exclusivement adressé par celle-ci au biologiste qui en a fait la demande. En ACP, les quelques plates-formes régionales sous-traitant l'IHC transmettent les lames d'IHC sans intervenir dans le compte-rendu du pathologiste initial.



4- Propositions de workflow pour recherche de mutations (EGFR / KRAS)

Les 3 phases classiques utilisées en biologie peuvent s'appliquer à la biologie moléculaire (mais en aucun cas à l'ACP morphologique) :

- Phase pré-analytique : Fixation/Bloc d'inclusion, Désarchivage, Sélection de la zone, Extraction d'ADN, Envoi à la plateforme.

- Phase analytique sur la plateforme

- Phase post-analytique : Communication du résultat et intégration dans le CR-ACP au même titre que les autres facteurs pronostiques et prédictifs ACP.

Nous sommes conscients de la nécessité de réduire au maximum le délai entre le temps du prélèvement et la mise sous traitement du patient. Malheureusement, les étapes humaines sont multiples et sujettes à des retards successifs : Préleveur - Diagnostic du pathologiste - Prescripteur - Plateforme (1-Pathologiste, 2-Biologiste, 3-Technicien, 4-Résultat) - Oncologue.

Les retards sont possibles à chaque étape entre le prélèvement et la mise sous traitement. Ils ne sont pas le seul fait du pathologiste.

Délai : 2 semaines environ (si le test est rapidement fait au sein de la plate-forme)

Le pathologiste :

. Fait le diagnostic et gère, au mieux, le capital tissulaire tumoral (la rapidité du diagnostic ACP est aussi importante que le délai d'envoi à la plate-forme ; Le temps du diagnostic ACP doit être intégré dans le délai global)

. Prescrit le test (immédiatement pour l'EGFR après un diagnostic d'adénocarcinome pulmonaire ou après avoir reçu l'information d'un état métastatique pour le KRAS)

- . Réalise des lames/copeaux/punch de tumeur
- . Envoie le matériel à la plate-forme ou réalise le test lui-même (possibilité éventuelle en cas de prise en charge du test par l'assurance maladie raccourcissant nettement les délais)
- . Reçoit le résultat du test (par messagerie sécurisée)
- . Envoie le résultat (par messagerie sécurisée) à l'oncologue après l'avoir intégré dans un CR-synthétique et l'archive dans son système de gestion du cabinet. Il lui joint le compte-rendu original de la plateforme.

L'oncologue :

- . met le patient sous traitement (le délai qu'il prendra pour demander un test ou mettre le patient sous traitement est également un facteur de retard)

Le but de cette organisation est de responsabiliser le pathologiste en charge du prélèvement et du diagnostic pour lui faire accepter ces nouvelles contraintes. Toute autre solution démotivant le pathologiste ne peut qu'avoir des effets négatifs.

- Le pathologiste initial doit avoir les renseignements cliniques.

- Il doit savoir gérer l'échantillon tumoral, c'est-à-dire le capital tissulaire qui lui a été adressé, pour éviter une perte de matériel ou son épuisement lors des étapes diagnostiques initiales.
- Le pathologiste de la plate-forme n'a pas d'utilité si le pathologiste initial prépare les lames ou les copeaux. Par contre, dans le cas où un pathologiste ne veut pas réaliser lui-même l'étape pré-analytique, il s'adresse au pathologiste de la plate-forme et lui envoie le bloc.
- Pathologiste et oncologue doivent éviter les doublons. L'archivage des résultats est donc impératif et leur intégration dans un CR synthétique ACP est essentielle.
- Formation et transfert technologique doivent être une obligation de la plate-forme qui bénéficie de fonds publics. Ces examens dits « innovants » doivent pouvoir être réalisés dans le secteur libéral et pris en charge par l'Assurance Maladie dès qu'ils rentrent dans la routine.
- **Les pathologistes, tous secteurs confondus, doivent pouvoir participer aux plateformes pour les actes de biologie moléculaire à visée sanitaire.** Ils ont souvent la même expérience et donc la même légitimité que beaucoup de pathologistes de CHU/CLCC.

Le dédommagement des pathologistes pour envoi de KRAS/EGFR est trop dépendant du bon vouloir des plates-formes et des administrations hospitalières.

5- Deux alternatives sont possibles

- **SOIT LES PLATES-FORMES SONT DES STRUCTURES OUVERTES**, mixtes, cogérées à parité public-privé, auxquelles les pathologistes libéraux sont intégrés comme le proposaient le rapport du Pr Grünfeld et « Projet Pathologie 2008 ».

Dans ce cas, les pathologistes (hors CHU/CLCC) doivent pouvoir y participer pleinement s'ils le souhaitent, se former et bénéficier de transfert de compétences. En contrepartie, ils s'engagent à répondre aux critères qualité définis pour les plates-formes ; Ils surveillent les délais techniques et sont responsables du rendu des résultats intégrés dans le CR-ACP et de leur archivage. Ils auront à répondre à toute demande de communication de la part des plates-formes ou des cliniciens. L'informatisation ancienne des structures d'ACP et l'habitude du codage sont autant d'arguments supplémentaires pour faire jouer ce rôle au pathologiste. Sur un plan financier, le dédommagement doit être calqué sur celui du référentiel PHN hospitalier (PHN 100 x 2 + envoi recommandé en cas de désarchivage/pré-analytique/envoi/réarchivage).

- **SOIT LES PLATES-FORMES SONT DES STRUCTURES FERMÉES** exclusivement hospitalières (CHU/CLCC) et le pathologiste réduit au rang de postier ou coursier. En déresponsabilisant ainsi le pathologiste, on risque d'allonger les délais alors que secteur libéral + Hôpitaux généraux + PSPH représentent les ¾ des diagnostics de cancer.

Dans ce cas, la responsabilité du pathologiste s'arrête à l'étape de désarchivage, donc du choix du bloc et de la mise à disposition du prélèvement tumoral dans son cabinet (indemnité de 30 € : désarchivage du bloc/envoi/réarchivage – ou cotation CCAM future). Il n'intervient pas dans les étapes ultérieures. La plate-forme doit se faire communiquer les renseignements cliniques éventuels et l'identifiant patient auprès de l'oncologue ou du préleveur. Comme cela existe en secteur libéral, elle gère par coursier le transfert du prélèvement vers la plate-forme.

Dans cette hypothèse, la constitution de plates-formes privées s'avère aujourd'hui nécessaire.

« Le pathologiste (hors plateforme) sera soit acteur, soit observateur. »