

31 MAI
2013

L'ACP, à l'heure du choix

Quelle place pour l'ACP dans le système de soins ?

1- Une spécialité interpellée

Depuis plus d'un an, dans le cadre de diverses publications, de campagnes de communication, de conférences de presse, de réunions scientifiques, les affirmations péremptoires de certains responsables sur les rôles respectifs de la biologie moléculaire et de l'ACP se multiplient sans que les responsables de la spécialité ne se manifestent, donnant ainsi du crédit à ces déclarations.

Deux articles parus en 2012 dans le cahier « science & techno » du journal « Le Monde » ont interpellé notre spécialité :



- Dans Le Monde du 30 juin, sous le titre « *Le docteur et l'astrophysicien* », Laurent Alexandre, Urologue d'origine et président de DNAVision, s'interrogeait sur la capacité des pathologistes à intégrer les données moléculaires et génétiques¹

- Dans le Monde du 31 mars, dans un article intitulé « *Le séquençage du génome de cancers à plein régime* », le Pr Fabien Calvo, directeur de la recherche de l'INCa, avait déjà tiré une première salve sur l'ACP : « *A terme, l'analyse biomoléculaire remplacera ou complètera*

l'examen histologique par lequel on définit actuellement les tumeurs ».

Fin octobre 2012, F. Calvo a réitéré cette affirmation dans le cadre d'une réunion sur les tests compagnons réunissant des représentants de la DGS, de la HAS, de la DGOS, de l'INCa et de l'industrie pharmaceutique.

Fin 2012, le Pr Claude Huriel, directeur de l'Institut Curie, a dit vouloir « *en lançant un essai clinique uniquement basé sur le profil biologique de la tumeur, faire la preuve de la supériorité de la médecine personnalisée sur les approches traditionnelles en cancérologie* » (donc sur l'ACP). Selon lui, il faut « *sortir du dogme de l'organe* » et le choix thérapeutique sera fait « *en staff biomoléculaire* ». Cet engagement répond à un vieux souhait des centres anti cancéreux et des cancérologues de reprendre « la main » par rapport aux cliniciens d'organe.

Tout aussi significatif est le titre de l'éditorial de « *Journal of Pathology* » (2013/02/21) : « *Will pathology go the way of Kodak ?* »

Enfin, les publications sur la « *médecine personnalisée* » se succèdent offrant peu d'espace à notre spécialité :

- Ainsi, l'Assemblée nationale a commandé un rapport sur « *les enjeux*

AU SOMMAIRE

UNE SPÉCIALITÉ INTERPELLÉE

ANTICIPER LES MUTATIONS DE LA MÉDECINE

INTÉGRER LES TECHNOLOGIES NOUVELLES EN ACP

LA PATHOLOGIE INTÉGRATIVE

scientifiques, technologiques et éthiques de la médecine personnalisée » consultable à l'adresse : [http://www.assemblee-nationale.fr/opecest/faisabilite medecine personnalisee.pdf](http://www.assemblee-nationale.fr/opecest/faisabilite%20medecine%20personnalisee.pdf)

Avec une audition publique le 27 mars 2013 également enregistrée à [http://www.assemblee-nationale.fr/14/cr-oecest/Programme AP medecine personnalisee.pdf](http://www.assemblee-nationale.fr/14/cr-oecest/Programme%20AP%20medecine%20personnalisee.pdf)

et : <http://videos.assemblee-nationale.fr/chaines.html?media=4111&synchro=1835567&dossier=12>

- l'IGR sous la plume d'A. Paci vient de publier un important document sur « Médecine Personnalisée et cancer » téléchargeable à l'adresse : [http://www.smpf.info/telecharge/upload/IgrPress2013 Paci MedecinePersonnalisee \(4\).pdf](http://www.smpf.info/telecharge/upload/IgrPress2013_Paci_MedecinePersonnalisee%20(4).pdf)

Ces articles imaginent le pathologiste noyé dans un déluge d'informations ou l'analyse biomoléculaire prenant totalement le pas sur l'examen histologique. Demain, les « signatures moléculaires », vont-elles remplacer le diagnostic ACP et la classification TNM ?

Il est certain qu'à la fin de la décennie, le génome d'un être humain sera disponible pour 100 € et un milliard d'individus auront le leur. Qu'en feront-ils individuellement et collectivement ? Notre spécialité est-elle dépassée ?

L'oubli presque total du rôle du pathologiste dans la réflexion sur la médecine personnalisée interroge. On réserve cette notion aux caractéristiques moléculaires et génétiques du patient. En fait, n'est-ce pas l'ACP qui est à l'origine de cette personnalisation du traitement ?

Comme Monsieur Jourdain qui faisait de la prose sans le savoir, le pathologiste faisait depuis longtemps de la médecine

personnalisée sans l'imaginer. Il porte un diagnostic de cancer, le nomme, le type, détermine son grade, son stade, les marqueurs tissulaires pronostiques et prédictifs propres à chaque individu, ... Tous ces éléments sont indispensables pour décider d'un traitement adapté. L'étape moléculaire et génétique n'est qu'une nouvelle évolution de l'arsenal diagnostique du pathologiste. Ces techniques complètent le diagnostic ACP et ne le remplacent pas. En fait, la médecine a toujours été personnalisée mais avec les marqueurs de son époque !

Enfin, élément essentiel, le pathologiste reste le responsable et le gestionnaire du tissu tumoral (tumorothèques en paraffine et en congélation) sur lequel sont recherchées les signatures moléculaires.

Pourquoi cet oubli ? De manière nette, il y a derrière un lobby sachant très bien utiliser les "éléments de langage". L'absence du mot ACP dans le champ lexical de la "médecine personnalisée" en fait partie, le discours sur la pseudo-pénurie de pathologistes signalé dans le document de l'IGR aussi. Le document de l'IGR propose « d'ouvrir la formation au métiers de biologie moléculaire à d'autres professionnels de santé » court-circuitant ainsi les pathologistes.

Enfin certaines analyses paraissent très approximatives ; Celle de l'IGR, à nouveau, attribuant l'amélioration du taux de prévalence de la surexpression d'HER2 chez les pathologistes aux plateformes de génétique moléculaire (elles n'y sont pour rien) alors qu'elle est consécutive, avec quatre années de retard, à la prise en charge du test par l'assurance maladie et à l'amélioration de la qualité en ACP (rôle de la formation et de l'AFAQAP).

Un précédent Actu-Path insistait sur la mutation actuelle de l'ACP comme de la médecine. Notre

spécialité ne doit pas manquer le train de cette (r) évolution car elle dispose de très nombreux atouts.

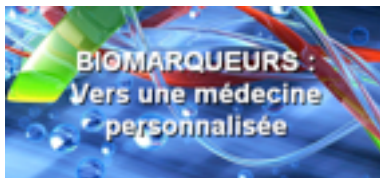
Pour garder un rôle central, elle doit se positionner à deux niveaux :

- d'une part, sur un plan organisationnel, en anticipant les mutations à venir et en privilégiant son rôle d'interface et d'intégration de données autour du diagnostic ACP,
- d'autre part, sur un plan technique, dans l'appropriation de techniques nouvelles, aujourd'hui moléculaires.

¹ « Ces derniers (les pathologistes) ont un rôle méconnu mais important. En observant la tumeur au microscope, ils déterminent les caractéristiques des cellules et les limites du tissu cancéreux. Ce classement est capital pour les choix thérapeutiques. Nous observons en ce moment la mutation ce métier. Les anatomopathologistes qui ont passé leur vie, penchés sur leur microscope, à observer les cellules doivent affronter le déferlement des données génétiques sur les tumeurs ». L'auteur évoque ensuite « Cette métamorphose de l'anatomo-pathologie » et considère que « la tendance à classer les tumeurs davantage en fonction de leur profil génétique que de leur aspect au microscope s'accroît avec la démocratisation du séquençage de l'ADN »...« Demain une carte d'identité génétique synthétisera les milliers de mutations de l'ADN tumoral pour sélectionner des cocktails sur mesure de médicaments. ».. « Cette révolution est le fruit du croisement de la génomique et de l'informatique »...« Les pathologistes sont confrontés à une véritable « tempête numérique ; ils doivent interpréter des milliards de milliards d'information pour classer chaque tumeur. »...« Les pathologistes et les oncologues vont-ils devoir outsourcer (externaliser) leur cerveau dans ce qu'on nomme le cloud computing, c'est-à-dire confier la décision aux gigantesques bases de données installées dans l'informatique dématérialisée ? »... « Sinon le pouvoir médical risque de changer de mains »

2- Anticiper les mutations de la médecine

- **La pratique de la médecine change** : médecine personnalisée, biologie des systèmes, biologie intégrative, voire pathologie intégrative, les terminologies fleurissent ; On assiste, par ailleurs, à une **mutation du modèle économique de la médecine et de la pharmacie mondiale.**

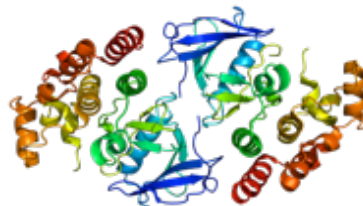


La médecine personnalisée, concerne tous les acteurs : patients, cliniciens, biologistes, pathologistes, payeurs (assurance maladie), agences réglementaires, industrie du diagnostic, industrie pharmaceutique. Elle impose le développement d'un environnement réglementaire et la maîtrise des informations pour les patients et les cliniciens tout en entraînant de nouvelles problématiques financières pour les industriels. Cette évolution va transformer le rôle des médecins, pathologistes inclus, et conduire à de nouvelles structurations, à des opportunités voire à des révolutions dans le champ de la médecine (économique, technologique ...) avec l'apparition de nouveaux acteurs dans certaines disciplines. Les techniques dites « omiques » (génomique, protéomique, métabolomique, transcriptomique, épigénomique, ...) amènent les entreprises pharmaceutiques à abandonner graduellement la fabrication de médicaments à large spectre (déchéance du modèle blockbuster), pour les remplacer par des médicaments sensés être conçus sur mesure pour chaque patient. Le marché est évalué à des centaines de milliards de dollars. L'attitude des sociétés pharmaceutiques vis-à-vis de l'ACP détenteur des prélèvements tumoraux a ainsi

profondément changé en quelques années. Les fonds d'investissement en biologie voient également des relais de croissance dans cette spécialité qui contrôle le diagnostic de cancer et qui archive les prélèvements tumoraux.



La médecine étant appelée à devenir toujours plus prédictive et personnalisée, Leroy Hood, biologiste canadien a intégré la science et la technologie dans le concept de Médecine « P4 » (Prédictive, Personnalisée, Préventive et Participative). Tout un programme ! Hood prédit ainsi que dans 10 ans, chaque individu sera entouré par un « cloud » de données virtuelles provenant de différents types de réseaux (génomique, protéomique, transcriptome, épigénome, cellules individuelles, télésanté, médias sociaux).



- Demain, le médecin noyé dans un océan de données à gérer

Le séquençage à haut débit a permis d'identifier des centaines de milliers de mutations différentes dont les implications dans l'oncogénèse sont loin d'être établies car le plus souvent passagères. On assiste à une production massive de données hétérogènes rendant incontournable l'utilisation de l'informatique (biostatistiques, bio-informatique). L'ADN seul d'une cellule n'est rien pris isolément et le décryptage de la

totalité des séquences d'ADN pour chaque type tumoral très en vogue actuellement ne suffira pas. L'ADN est toujours en interaction avec d'autres protéines et plusieurs altérations moléculaires interviennent. L'identification des mutations « pilotes », véritables responsables du développement du cancer constitue un grand défi.

Parallèlement, on observe un changement de concept où l'on passe d'une approche analytique à une approche synthétique. Le changement consiste à envisager les constituants moléculaires, non plus isolément, mais dans leur contexte, au sein d'un micro-environnement. Il s'agit d'intégrer tous les acteurs (tissus, organes, individus, voire groupes sociaux) dans le « système » auquel ils appartiennent : réseaux de gènes, réseaux d'interactions protéine-protéine, ...



« Intégrer », « intégration » deviennent ainsi les maîtres mots et l'ACP peut y jouer un rôle essentiel.

La cancérologie comme l'ensemble de la médecine nécessite une vision transversale et pluridisciplinaire. L'ACP occupant une place centrale et transversale devra travailler avec la biologie, la biostatistique, la bioinformatique. Les technologies de l'information deviennent parties intégrantes des soins et le cohabitera probablement avec des ingénieurs en informatique et en biologie. En intégrant les données cliniques, biologiques et ACP, on favorisera les approches thérapeutiques basées à la fois sur la constitution génétique du patient et sur celle de la tumeur. L'ACP ayant ouvert la voie à la médecine personnalisée y jouera un rôle essentiel.

3- Intégrer les technologies nouvelles en ACP

« Projet Pathologie 2008 » évoquant les défis à relever pour l'ACP considérait que la spécialité devait s'appropriier toute technique nouvelle, en particulier moléculaire, susceptibles de compléter son expertise diagnostique. Il insistait également sur le rôle intégrateur de l'ACP. Récemment, un éditorial des Annales de Pathologie parlait de « Pathologie intégrative ».

Techniques moléculaires : vers de nouvelles frontières diagnostiques pour l'ACP

Pour le syndicat, la priorité est donc l'introduction de toute technique nouvelle sur tissu et en particulier les nouveaux « tests compagnons » à la CCAM-ACP.

L'utilisation de biomarqueurs permet de choisir le bon traitement qui se fonde sur une altération moléculaire spécifique (mutation pilote, amplification, translocation génique, modification épigénétique, ...). A côté des techniques IHC exclusivement ACP, les pathologistes doivent, demain, avoir accès aux techniques moléculaires (diagnostiques, pronostiques et prédictives) réalisées sur le tissu dont le pathologiste est dépositaire. Ces techniques de détection et d'amplification qui ont fortement progressé continueront à se simplifier et à s'automatiser. Leur industrialisation permet l'effondrement des prix de l'analyse génétique. Les pathologistes doivent être ainsi capables d'intégrer ces données dans le diagnostic ACP car, au-delà de l'information génétique, de nombreuses « signatures » leur deviennent accessibles. A la suite du séquençage de l'ADN, les technologies se sont rapidement développées et de nouveaux marqueurs ont fait leur apparition : amplification d'HER2, mutation de KRAS dans le cancer colo-rectal, mutations de BRAF dans le

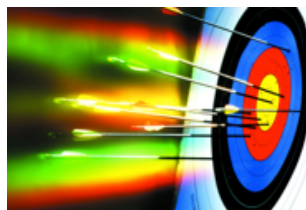
mélanome ou de l'EGFR dans le CPNPC.

Un certain nombre de techniques moléculaires et génétiques passées en routine peuvent déjà être intégrées en ACP.

Démystifions les techniques moléculaires. Dans « Carnet de santé de la France 2012 », Jean de Kervasdoué, directeur de CNAM Santé publique, écrit : « La génétique est devenue la génomique. A la génomique est associé la protéinomie. Les très nombreuses innovations technologiques sont intégrées par l'industriel et non par l'utilisateur, qu'il soit radiologue ou biologiste. Elles sont présentes dans la machine, les mêmes pour tous et ne dépendent pas de la compétence de l'utilisateur. Ces éléments sont favorables à leur diffusion »... nous ajouterons : à leur intégration en ACP et à leur appropriation par les pathologistes.

Il est évident que la validation clinique des différentes signatures moléculaires doit être réalisée et chaque biomarqueur devra être standardisé : type de prélèvement, type de fixation, protocoles d'extraction de l'ADN et de l'ARN, mise en évidence des protéines, stockage des échantillons, choix des gènes et des protéines à tester.

Il faudra également faire la distinction entre la recherche (réservée à quelques plateformes) et le soin (pris en charge par l'Assurance Maladie) et assurer la qualité prouvée dans la pratique des techniques moléculaires.



Attention de ne pas réduire la médecine personnalisée à la mode de la molécule pourvoyeuse de vérité absolue. Le pathologiste libéral comme hospitalier risque de

se faire déposséder de son diagnostic au profit du diagnostic dit "moléculaire", ce qui est un abus de langage car, aujourd'hui, dans la quasi-totalité des cas, les techniques moléculaires ne permettent aucun diagnostic, elles ne font que le compléter. Si la spécialité ne réagit pas, le moléculariste, aujourd'hui, le biostatisticien demain à travers un diagnostic automatisé vont s'approprier le contrôle du diagnostic ACP.

Un autre sujet sensible pour l'ACP est le développement éventuel de l'analyse des CTC (cellules Tumorales Circulantes), véritables « biopsies liquides », et de leurs caractéristiques moléculaires, étude qui peut être répétée mais dont la sensibilité, spécificité, VPP, VPN ne sont pas encore établies.



Evaluation des actes par la HAS avant leur inscription à la CCAM par l'assurance maladie

Pour inscrire un acte à la nomenclature, il faut auparavant faire évaluer cet acte par une commission ad hoc de la Haute Autorité de Santé (HAS).

Malheureusement, l'HAS poussée par l'INCa pour des raisons idéologiques et l'Assurance Maladies pour des raisons économiques ont retardé l'inscription des tests à la nomenclature. En 2012, sous la pression du SMPF, l'Assurance Maladie a renouvelé auprès de la HAS sa demande d'évaluation des techniques moléculaires. Cette étude sera donc réalisée cette année mais avec deux ans de retard. Selon

la HAS, il s'agit d'« une démarche dont l'objet est d'examiner les conséquences, à court et à long terme, de l'usage d'une technologie particulière sur *les individus et sur la société dans son ensemble. Elle prend en compte la sécurité, l'efficacité expérimentale et pragmatique d'une technologie, ainsi que son impact économique (coût, rapport coûts/résultats et implications budgétaires) ; elle analyse également ses implications sociales et éthiques et met à jour les*

points à approfondir en terme de direction de recherche. » .

La HAS évalue, ainsi, le service attendu des actes professionnels, puis rend un avis sur leur inscription aux nomenclatures des actes pris en charge par l'Assurance Maladie (NGAP, CCAM, NABM), sur les conditions de leur inscription et, le cas échéant, sur leur radiation de cette liste. L'évaluation du service attendu prend en compte :

- l'intérêt diagnostique ou thérapeutique (efficacité, sécurité et place de l'acte

dans la stratégie diagnostique ou thérapeutique)

- l'intérêt de santé publique (impact de l'acte sur la santé de la population et sur le système de soins).

Une fois évalué, de nouvelles négociations débiteront entre SMPF et assurance maladie pour déterminer les conditions d'inscription à la CCAM-ACP et le tarif de ces actes.

4- La pathologie intégrative

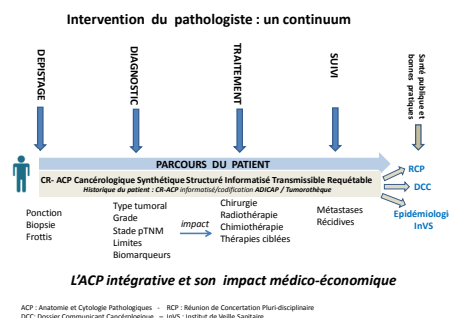
L'organisation, l'articulation et l'évolution des métiers sont des questions centrales pour le développement de la médecine personnalisée et pour son articulation avec la recherche y compris quand elle est "translationnelle".

Aujourd'hui, la réflexion doit porter sur la question de savoir par qui et comment se fera l'intégration des données principales concernant le patient.

C'est le rôle des pathologistes tout autant que celui du biologiste, du biostatisticien ou du cancérologue qui est posé. Il est indispensable de produire les synthèses compréhensibles par tous et nécessaires à une bonne et efficace prise en charge.

Comme l'écrivait récemment un pathologiste à son député : "*Le pathologiste, situé à l'interface entre la clinique, la radiologie et la biologie, est au centre du diagnostic et des décisions thérapeutiques. Dans le cadre du futur DCC, une synthèse diagnostique semble indispensable pour éviter des données médicales éclatées entre de multiples intervenants. Il est souhaitable que se développe ainsi le concept de « pathologie intégrative » permettant un diagnostic cancérologique intégré (regroupant, dans un même compte rendu synthétique,*

structuré, informatisé, transmissible et requetable : identifiant patient, éléments cliniques, étude macroscopique, histologique, immunohistochimique et aujourd'hui moléculaire)."



Pour poser son diagnostic, l'ACP doit donc intégrer les techniques moléculaires comme elle l'a fait autrefois avec l'IHC. Le but n'est pas d'engager la profession dans la génétique, la bio-informatique ou dans la bio-statistique mais de finaliser notre diagnostic ACP et de participer à la production d'une synthèse compréhensible pour tous en intégrant les données issues de nos propres actes et de l'informatique.

L'ACP peut ainsi défendre, dans un souci d'efficacité un « **diagnostic cancérologique intégré** » dans le cadre d'un **CR-ACP synthétique, structuré, informatisé, requetable, transmissible,**

colonne vertébrale du futur DCC mis en place par l'ASIP et de toute étude épidémiologique.

Clé de voûte du futur DCC (grâce à l'informatisation précoce et généralisée de la profession), l'ACP doit rester un axe diagnostique, centralisateur et intégrateur. Dans le cas contraire, elle sera réduite au statut de discipline « pré-analytique » (selon la terminologie utilisée pour l'accréditation), productrice de blocs tissulaires à adresser aux molécularistes. Ce statut de « technicien-postier » dépossédé de toute responsabilité diagnostique est déjà expérimenté par beaucoup de pathologistes avec les plateformes de génétique moléculaire, la double lecture systématique, les tumorothèques, les réseaux diagnostiques auto-proclamés, ...

L'ACP n'est qu'une histoire de poupées russes : macroscopie, histologie, cytologie, molécules, protéines, gènes, ... tout s'emboîte parfaitement à condition d'avoir un lieu, une capacité d'intégration. Aucune pratique médicale (clinique, radiologie, biologie, ACP) ne remplace l'autre, elle la complète. Bien prétentieux est celui qui prédit que la clinique ou la morphologie vont rapidement disparaître au profit d'un simple séquençage d'ADN tumoral. On est encore dans de la science fiction.

En réalité, plus on avance dans les recherches, plus on en mesure l'extrême complexité. De la même manière qu'un individu ne saurait se résumer à son génome, un cancer ne peut être réduit à sa classification moléculaire. Ses caractéristiques cliniques et anatomo-pathologiques doivent rester à la base du projet thérapeutique.



Les forces de l'ACP sont multiples :

Certains éléments plaident pour garder à l'ACP un statut particulier. C'est le fait, en particulier, de la complexité et de l'hétérogénéité du tissu tumoral qui contient à la fois les cellules tumorales et le micro-

environnement péri-tumoral traduisant des caractéristiques moléculaires différentes et débouchant sur des différences de progression tumorale et de sensibilité aux thérapies ciblées.

Les raisons pour donner à l'ACP ce rôle de synthèse sont nombreuses :

- Diagnostic, classifications, pTNM, marges d'exérèse, hétérogénéité tumorale, environnement péri-tumoral
- Facteurs pronostiques et prédictifs immunohistochimiques
- Corrélation entre la clinique, la morphologie et la génétique
- Réponse à l'hétérogénéité du tissu tumoral : choix du site de prélèvement (étude macroscopique et tests moléculaires)
- Gestion des prélèvements (Etape pré-analytique, blocs de paraffine, matériel en congélation) étant donné la proximité entre préleveur et ACP et la tradition d'archivage de la profession
- Centralisation et gestion des données obtenues à partir du prélèvement et du diagnostic ACP

- Informatisation de la spécialité et importance du CR-ACP structuré, transmissible pour le DCC
- Rapidité de réalisation des tests compagnons tissulaires utilisés en pratique courante et en développement accélérant la mise en place du traitement
- Gestion des doublons sur un plan statistiques et financier
- Faible coût

Quelle autre spécialité médicale peut-prétendre à cette position intégrative avec un coût financier aussi faible ?



Il est urgent de positionner l'ACP avec cette nouvelle donne...

Ne ratons pas le dernier train.

L'ACP à l'heure du choix

Actu-Path précédents à consulter sur le site du syndicat : smpf.info

- **Editorial**
- **Statut juridique et réglementaire de l'ACP en 2013**
Loi sur la biologie et ACP : l'indépendance
Accréditation en ACP

Actu-Path à venir

- **Financement et Nomenclature : Peut-on faire confiance à l'assurance maladie ?**
La CCAM-V2 : Sortie en 2013
Contrat d'accès aux soins (avenant 8 de la convention médicale)
Rémunération sur objectifs de Santé Publique (ROSP) sur le volet organisation du cabinet
- **La place de l'ACP libérale**
Les inégalités de moyens entre secteurs d'activité
Les leçons des plateformes de génétique moléculaire
L'ACP résistera-t-elle à l'affaiblissement du secteur libéral ?
La coopération public-privé est-elle possible ?

