



Comment les avancées de la génomique nous affectent-elles ?

Génomique du cancer, biopsies liquides et médecine personnalisée : l'impact sur l'assurance vie

Introduction

Depuis la réalisation du séquençage complet du génome humain en 2003¹, on constate un intérêt grandissant pour la génétique dans le secteur de l'assurance vie. La génomique du cancer, tout particulièrement, c'est-à-dire l'étude des caractéristiques génétiques spécifiques des cellules tumorales par rapport à des cellules hôtes saines², révolutionne notre philosophie du risque.

En « regardant sous le capot » d'une tumeur, les chercheurs, et par conséquent les assureurs, sont en mesure de mieux comprendre la nature d'un problème et les raisons pour lesquelles un tissu jusque-là normal est devenu cancéreux. Comprendre les mécanismes profonds d'une tumeur permet ainsi de mettre au point des traitements personnalisés. Grâce à ces thérapies ciblées, nous pouvons en quelque sorte « couper le moteur » de la tumeur, entraînant ainsi sa destruction définitive par le système immunitaire du patient. En conséquence, les patients pourraient bénéficier d'une espérance de vie plus longue et d'une diminution des effets indésirables, raison pour laquelle les données actuelles justifient leur utilisation face aux chimiothérapies traditionnelles.

Comment ces avancées dans le domaine de la génomique nous affectent-elles ? Quel effet pourraient-elles avoir sur l'anti-sélection ? Dans cet article, nous vous présentons les

systèmes de classification des cancers, les nouveaux tests et traitement ciblés qui influencent la prise en charge des cancers, par les professionnels de santé comme par les assureurs.

Classification des cancers

Les cancers sont généralement classés en fonction de leur type histologique et à l'aide de différents systèmes de stadification, le plus courant étant le système TNM, mis au point à la fin des années 1940.³

Cependant, l'analyse de la génétique des cancers crée un nouveau paradigme de classification des cancers. L'une des méthodes utilisées est le profilage de l'expression génique.

Le séquençage génomique est une méthode de laboratoire permettant d'identifier le patrimoine génétique d'un type de cellule. Il peut être utilisé pour détecter toute modification de l'ADN d'un tissu sain à l'origine d'une tumeur.⁴

Le profilage de l'expression génique (moléculaire) est une méthode de laboratoire qui identifie les gènes nécessaires à la fabrication des protéines jouant un rôle

¹ National Human Genome Research Institute; The Human Genome Project; retrieved on 22/06/2022

² Nature Portfolio; Cancer Genomics; retrieved on 22/06/2022

³ Brierley J; National Cancer Institute of Canada Committee on Cancer Staging. The evolving TNM cancer staging system: an essential component of cancer care. CMAJ. 2006;174(2):155-156.

⁴ National Cancer Institute; NCI Dictionaries, Genomic Sequencing; retrieved on 22/06/2022

essentiel dans l'apparition de maladies, comme le comportement tumoral.⁵

Le profilage de l'expression génique permet d'intégrer la « médecine de précision » dans les soins aux patients. La possibilité de tester certains gènes permet le développement de traitements très spécifiques ciblant les mécanismes défectueux de la tumeur. C'est beaucoup plus complexe qu'il n'y paraît au premier abord, car de nombreuses anomalies peuvent être présentes simultanément et l'action thérapeutique sur une voie ciblée entraîne souvent l'activation d'autres voies synergiques. Cela explique au moins en partie la résistance qui survient après une période initiale de réponse positive au traitement.

Pour prendre l'exemple du cancer du sein, les tumeurs ont toujours été classées comme étant des carcinomes canaux ou lobulaires avec des caractéristiques de haut ou de bas grade, sur la base de résultats histopathologiques. Le profilage génique a permis d'améliorer la classification des cancers du sein avec les sous-types Luminal A, Luminal B, HER2/NEU et « triple négatif », caractérisé par l'absence de ces trois types de marqueurs.⁶ Cette classification peut être utilisée pour orienter la prise en charge et évaluer le pronostic du patient avec plus de précision.

Le sous-type « Luminal A » par exemple, touche principalement les femmes de plus de 50 ans dont les tumeurs mesurent moins de 2 cm, tandis que le sous-type « Triple négatif » touche principalement les femmes de moins de 50 ans dont les tumeurs mesurent entre 2 et 5 cm.⁷ Par conséquent, il existe bel et bien une corrélation entre le sous-type d'expression génique, le traitement administré et le pronostic global.

Les profils d'expression génique basés sur les tumeurs peuvent permettre de prédire les résultats cliniques et donc de guider la prise en charge.⁸ Grâce à des profils géniques spécifiques, il est possible d'utiliser des scores de récurrence pour identifier les femmes atteintes d'un cancer du sein de stade précoce (sans envahissement ganglionnaire, avec récepteurs hormonaux positifs) qui pourraient bénéficier de l'ajout d'une chimiothérapie à un traitement à base de tamoxifène.⁹ De même, ces scores

peuvent aider à prédire le risque de métastases à distance à dix ans chez les patientes atteintes d'un cancer du sein sans envahissement ganglionnaire, ce qui permet d'identifier les patientes qui pourraient bénéficier d'une chimiothérapie systémique.¹⁰ Ces tests d'expression génique, bien qu'ils soient pour l'instant assez coûteux, sont devenus l'un des piliers des thérapies dites « personnalisées ».

Biopsies liquides

Bien qu'il semble tout à fait logique de diagnostiquer les cancers au stade le plus précoce possible, cela reste un défi sur le plan clinique. Comment concevoir un test de dépistage à haute sensibilité et spécificité capable de détecter tous les cancers, qui soit abordable, accessible, sûr, facile à analyser et qui puisse être réalisé régulièrement sur la population tout au long de la vie des patients ? Répondre à toutes ces exigences est extrêmement difficile.

La biopsie liquide remplit toutefois nombre de ces critères et peut détecter les éléments suivants :

- Les cellules – tant les cellules sanguines que les cellules tumorales circulantes (CTC)
- L'ADN libre circulant (ADNlc) – à la fois l'ADN tumoral circulant (ADNtc) et l'ADN du tissu hôte de type sauvage
- Les vésicules extracellulaires
- Les protéines extracellulaires

L'appellation « biopsie » implique des résultats comparables à ceux d'une biopsie de tissu solide. Les biopsies liquides détectent des mutations spécifiques dans l'ADNlc et, bien qu'elles aient été commercialisées pour la première fois au début des années 2000, elles sont possibles depuis 1994. En juin 2016, la FDA (Agence fédérale américaine des produits alimentaires et médicamenteux) a approuvé l'utilisation de la biopsie liquide comme test compagnon de l'ADNlc pour détecter le gène du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) l'ADN dérivé du plasma ou du tissu tumoral chez les patients atteints de cancer du poumon.¹¹ Les patients porteurs du gène EGFR sont alors éligibles à un traitement par de nouveaux inhibiteurs de tyrosine kinase qui

⁵ National Cancer Institute; NCI Dictionaries, Gene Expression Profile retrieved on 22/06/2022

⁶ Al-Thoubaity FK. Molecular classification of breast cancer: A retrospective cohort study. *Ann Med Surg (Lond)*. 2019; 49:44-48.

⁷ Hamdan D, Nguyen TT, Leboeuf C, Meles S, Janin A, Bousquet G. Genomics applied to the treatment of breast cancer. *Oncotarget*. 2019; 10(46):4786-4801

⁸ Bao T, Davidson NE. Gene expression profiling of breast cancer. *Adv Surg*. 2008; 42:249-260.

⁹ Breastcancer.org; Oncotype DX Tests; retrieved on 22/06/2022

¹⁰ Breastcancer.org; MammaPrint Test; retrieved on 22/06/2022

¹¹ LabCE; The History of Liquid Biopsy Assays; retrieved on 22/06/2022

prolongent la survie. Depuis, plusieurs autres tests compagnons ont été approuvés. Le tableau 1 présente une comparaison entre les biopsies tissulaires et les biopsies liquides.¹²

Tableau 1

Biopsie tissulaire	Biopsie liquide
<ul style="list-style-type: none"> • Ne peut pas être effectuée avant la formation de la tumeur • Évalue le site focal de la tumeur • Utilisé pour le diagnostic initial • Guide le choix du traitement • Guide l'évaluation du pronostic 	<ul style="list-style-type: none"> • Reflète mieux l'hétérogénéité • Évalue les tumeurs focales et métastatiques • Tableau clinique « en temps réel » ; peut évoluer • Utilisée pour l'évaluation de la maladie résiduelle • Utilisée pour déterminer le risque de récurrence • Moins invasive

L'application clinique des biopsies liquides est triple : détecter la présence d'une récurrence tumorale, évaluer le risque de récurrence d'un individu et identifier les cibles du traitement (et en surveiller les effets). À terme, les chercheurs espèrent pouvoir les utiliser pour la détection précoce du cancer.

SNG (séquençage de nouvelle génération) – technologie de séquençage à très haut débit permettant de déterminer une partie de la séquence de nucléotides du génome d'un individu, avec la possibilité de traiter plusieurs séquences d'ADN en parallèle.¹³

PCR (Réaction en chaîne par polymérase) – technique utilisée pour « amplifier » de petits segments spécifiques d'ADN.¹⁴

La détection de l'ADNc permet d'effectuer d'autres tests SNG ou PCR afin d'identifier des anomalies génétiques telles que des délétions ou insertions génétiques, des translocations, des mutations ponctuelles, des amplifications de gènes et l'épigénétique.¹⁵ Ces éléments

représentent les moteurs de la tumeur et leurs caractéristiques dépassent le cadre de cet article.

Un test en particulier, visant à détecter la présence d'une tumeur à un stade précoce, avant qu'elle ne se propage, est en cours de développement depuis plus de 10 ans. Ce test permet d'évaluer 8 cancers différents avec une grande précision et de détecter des cancers à un stade précoce dans 70 % des cas en moyenne.¹⁶ Bien qu'il soit peu probable que des tests sanguins remplacent les méthodes de dépistage actuelles, ils présentent un intérêt tout particulier : celui de détecter de manière précoce les cancers du pancréas, des ovaires, du foie, de l'estomac et de l'œsophage, qui se présentent généralement à un stade avancé.

Un vaste essai exploratoire prospectif mené en 2020 a évalué l'intérêt d'un test sanguin initial pour le dépistage de plus de 10 000 femmes âgées de 65 à 75 ans sans antécédents de cancer. Outre les femmes chez qui un cancer a été détecté par les méthodes de dépistage standard, 26 femmes ont reçu un diagnostic de cancer détecté pour la première fois par test sanguin. Les auteurs de l'étude ont déclaré : « Tout ce que nous pouvons conclure avec certitude à l'heure actuelle, c'est qu'un test sanguin peu invasif peut être utilisé en toute sécurité pour détecter plusieurs types de cancers chez des patients dont on ignorait auparavant qu'ils en étaient atteints ».¹⁷

Un autre test sanguin permettant d'identifier l'ADNc grâce au séquençage de nouvelle génération fait actuellement l'objet de divers essais visant à déterminer sa capacité à détecter un certain nombre de cancers. Les résultats préliminaires ont démontré une spécificité de plus de 99 %, mais les taux de détection pour 12 types de cancers à différents stades étaient beaucoup plus faibles.¹⁸

De même, un test visant à détecter les schémas de méthylation de l'ADN et conçu pour identifier des cancers chez des personnes asymptomatiques a été testé au cours d'une étude menée pendant dix ans sur des sujets dont les échantillons de plasma et de tissus étaient prélevés tous les trois ans. Le test a démontré une spécificité de 96 % pour 5 types de cancers différents. Le taux de détection des

¹² Chen, M., Zhao, H. Next-generation sequencing in liquid biopsy: cancer screening and early detection. *Hum Genomics* 13, 34 (2019).

¹³ National Cancer Institute; NCI Dictionaries; Next-generation Sequencing; retrieved on 22/06/2022

¹⁴ National Human Genome Research Institute; Fact Sheets about Genomics; retrieved on 22/06/2022

¹⁵ Heidrich, I et al. Liquid Biopsies: Potential and challenges. *International Journal of Cancer*. 2021; 2021; 148(3): 528-545.

¹⁶ Cohen JD, Li L, Wang Y, Thoburn C, et al. Papadopoulos N. Detection and localization of surgically resectable cancers with a multi-analyte blood test. *Science*. 2018 Feb 23;359(6378):926-930. doi: 10.1126/science.aar3247. Epub 2018 Jan 18. PMID: 29348365; PMCID: PMC6080308

¹⁷ Lennon, A. M., et al. Feasibility of blood testing combined with PET-CT to screen for cancer and guide intervention. *Science*. 2020. 3;369(6499), eabb9601.

¹⁸ Beer, T.M. Novel Blood-Based Early Cancer Detection: Diagnostics in Development. *Am J Manag Care*. 2020; 26:S292-S299.

participants asymptomatiques chez qui un cancer a été diagnostiqué dans les quatre ans suivant leur inscription est tout particulièrement significatif (95 %). Bien que ce test ne permette pas de localiser le cancer de manière précise, il pourrait constituer une première étape de dépistage, suivie d'autres tests si nécessaire.¹⁸

Thérapie génique

La thérapie génique consiste à traiter ou prévenir une maladie par la correction de l'anomalie génétique sous-jacente.¹⁹ Deux thérapies géniques majeures ont récemment fait la une des journaux : le tisagenlecleucel et l'axicabtagène ciloleucel. Le tisagenlecleucel est une immunothérapie par cellules CAR-T qui fonctionne comme une thérapie immunocellulaire unique et est fabriquée individuellement pour chaque patient. Les cellules T sont extraites par un processus de filtration du sang appelé leucaphérèse, puis génétiquement modifiées et programmées pour reconnaître et détruire les cellules cancéreuses avant d'être réinjectées au patient, entraînant la mort des cellules tumorales. Ce traitement révolutionnaire a reçu l'autorisation de la Therapeutic Goods Administration (TGA) australienne en 2018 pour le traitement de deux cancers du sang particulièrement agressifs :

1. La leucémie lymphoblastique aiguë (LLA) à cellules précurseurs B chez les patients pédiatriques et jeunes adultes jusqu'à 25 ans, autrement réfractaires avec récurrence clinique,
2. Le lymphome diffus à grandes cellules B chez les patients adultes en récurrence ou réfractaires après au moins deux lignes de traitement systémique.

L'autorisation de la TGA se fonde sur deux essais cliniques révolutionnaires ayant démontré que ce traitement permettait d'obtenir des taux de réponse complète et durable chez des patients dont les chances de rémission étaient jusque-là limitées.²⁰

L'axicabtagène ciloleucel est utilisé dans le traitement des lymphomes à grandes cellules B, ou folliculaires, chez des patients en récurrence ou ayant présenté une réponse insuffisante après un traitement initial avec au moins deux autres types de thérapies systémiques.²¹ Cette thérapie a également donné des résultats remarquables en termes de

survie, suggérant même un caractère potentiellement curatif chez certains patients n'ayant pas eu besoin de traitement supplémentaire.²²

Conclusion

Les progrès de la recherche en génétique permettront un diagnostic de plus en plus précoce des cancers, et les patients auront plus facilement accès aux tests commerciaux. Les inégalités en matière de santé risquent ainsi de s'en retrouver exacerbées, tant au sein d'un même pays qu'entre les pays développés et en développement. On peut espérer toutefois une meilleure prise en charge des cancers.

Bien que les leaders des systèmes de stadification du cancer tels que l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) s'appuient toujours sur le système TNM, il est probable que la génétique moléculaire conduise à remanier les méthodes de classification, ce qui pourrait même aboutir à la généralisation de la génétique moléculaire dans différents systèmes organiques.

Toutefois, les assureurs sont eux liés par diverses obligations législatives et réglementaires telles que les moratoires génétiques et pourraient ne pas être en mesure d'utiliser les résultats de ce type de tests ou de profilage moléculaire lors du processus de tarification. Dans l'éventualité où cela serait autorisé, les assureurs devront réfléchir à la manière la plus appropriée d'acquiescer ces informations afin qu'elles puissent être utilisées dans le cadre réglementaire applicable.

Il est probable que moins de cancers rempliront les critères d'une maladie en phase terminale à 12 mois avec le développement de la médecine personnalisée et des thérapies médicamenteuses ciblées qui démontrent des résultats de survie prolongés. Bien que les définitions actuelles du cancer dans les produits d'assurance « maladies graves » reposent généralement sur des preuves histologiques pour confirmer le diagnostic, la commercialisation des biopsies liquides pourrait entraîner un comportement anti-sélectif suivi d'une demande d'indemnisation précoce. Toutefois, des résultats plus favorables ainsi qu'une réduction des durées d'invalidité sont à prévoir chez les survivants du cancer. Les assureurs devraient être en mesure de tirer parti des progrès de la

¹⁹ National Library of Medicine; MedlinePlus; What is gene therapy?; retrieved on 22/06/2022

²⁰ Novartis Media Relations (Novartis Pharmaceuticals); PeterMac Callum Cancer Centre; Novartis Media Release; retrieved on 22/06/2022

²¹ Kite Pharma; Yescarta; retrieved on 22/06/2022

²² Sattva S, et al. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2017; 377:2531-2544.

génétiq ue pour concevoir des produits innovants et avantageux pour les clients, que ce soit avant ou après la souscription, voire au moment de la demande d'indemnisation.

Auteur



Monique Esterhuizen
Chief Medical Officer
Tel. +612 9251 6911
monique.esterhuizen@hlra.com.au



Suivez-nous sur **LinkedIn** pour vous tenir au courant des dernières actualités en matière d'assurance vie et santé.

hr | equarium

[Retrouvez les solutions hr | equarium axées sur la génétique.](#)

Autres parutions de Recent Medical News en relation avec ce sujet :

- [Utilité clinique des scores de risque](#)
- [Tests génétiques : sont-ils tous équivalents ?](#)
- [Cancer de la prostate à faible risque : une maladie « redoutée »](#)
- [L'immunothérapie anticancéreuse va-t-elle vraiment « changer la donne » ?](#)
- [Génomique personnelle](#)

Références

- (1) National Human Genome Research Institute; Date of Retrieval 22/06/2022; The Human Genome Project; Retrieved from: <https://www.genome.gov/human-genome-project>
- (2) Nature Portfolio; Nature; Date of Retrieval 22/06/2022; Cancer Genomics; Retrieved from: <https://www.nature.com/subjects/cancer-genomics#:~:text=Cancer%20genomics%20is%20the%20study,cells%20and%20normal%20host%20cells.>
- (3) Brierley J; National Cancer Institute of Canada Committee on Cancer Staging. The evolving TNM cancer staging system: an essential component of cancer care. CMAJ. 2006;174(2):155-156. doi:10.1503/cmaj.045113 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1329448/>)
- (4) National Cancer Institute; NCI Dictionaries; Date of Retrieval 22/06/2022; Genomic Sequencing; Retrieved from: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/genomic-sequencing>
- (5) National Cancer Institute; NCI Dictionaries; Date of Retrieval 22/06/2022; Gene Expression Profile; Retrieved from: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/gene-expression-profile>
- (6) Al-Thoubaity FK. Molecular classification of breast cancer: A retrospective cohort study. Ann Med Surg (Lond). 2019;49:44-48. Published 2019 Dec 6. doi:10.1016/j.amsu.2019.11.021
- (7) Hamdan D, Nguyen TT, Leboeuf C, Meles S, Janin A, Bousquet G. Genomics applied to the treatment of breast cancer. Oncotarget. 2019;10(46):4786-4801. Published 2019 Jul 30. doi:10.18632/oncotarget.27102
- (8) Bao T, Davidson NE. Gene expression profiling of breast cancer. Adv Surg. 2008;42:249-260. doi:10.1016/j.yasu.2008.03.002 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2775529/>
- (9) Breastcancer.org; Date of Retrieval 22/06/2022; Oncotype DX Tests; Retrieved from: <https://www.breastcancer.org/screening-testing/oncotypedx>
- (10) Breastcancer.org; Date of Retrieval 22/06/2022; MammaPrint Test; Retrieved from: <https://www.breastcancer.org/screening-testing/mammaprint-test>
- (11) LabCE; Date of Retrieval 22/06/2022; The History of Liquid Biopsy Assays; Retrieved from: https://www.labce.com/spg1560905_the_history_of_liquid_biopsy_assays.aspx#:~:text=It%20was%20in%201994%20that,the%20CELLSEARCH%20AE%20CTC%20test.
- (12) Chen, M., Zhao, H. Next-generation sequencing in liquid biopsy: cancer screening and early detection. Hum Genomics 13, 34 (2019). <https://doi.org/10.1186/s40246-019-0220-8>
- (13) National Cancer Institute; NCI Dictionaries; Date of Retrieval 22/06/2022; Next-generation Sequencing; Retrieved from: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/genetics-dictionary/def/next-generation-sequencing>
- (14) National Human Genome Research Institute; Fact Sheets about Genomics; Date of Retrieval 22/06/2022; Polymerase Chain Reaction (PCR) Fact Sheet; Retrieved from: <https://www.genome.gov/about-genomics/fact-sheets/Polymerase-Chain-Reaction-Fact-Sheet>
- (15) Heidrich I et al. Liquid Biopsies: Potential and challenges. International Journal of Cancer. 2021; 148(3): 528-545. <https://doi.org/10.1002/ijc.33217>

(16) Cohen JD, Li L, Wang Y, Thoburn C, et al. Papadopoulos N. Detection and localization of surgically resectable cancers with a multi-analyte blood test. *Science*. 2018 Feb 23;359(6378):926-930. doi: 10.1126/science.aar3247. Epub 2018 Jan 18. PMID: 29348365; PMCID: PMC6080308

(17) Lennon, A. M., et al. Feasibility of blood testing combined with PET-CT to screen for cancer and guide intervention. *Science*. 2020. 3;369(6499), eabb9601. <https://doi.org/10.1126/science.abb9601>

(18) Beer, T.M. Novel Blood-Based Early Cancer Detection: Diagnostics in Development. *Am J Manag Care*. 2020; 26:S292-S299.

(19) National Library of Medicine; MedlinePlus; Date of Retrieval 22/06/2022; What is Gene Therapy?; Retrieved from: <https://medlineplus.gov/genetics/understanding/therapy/genetherapy/#:~:text=Gene%20therapy%20is%20a%20medical,of%20using%20drugs%20or%20surgery>.

(20) Novartis Media Relations (Novartis Pharmaceuticals); PeterMac Callum Cancer Centre; Novartis Media Release; Date of Retrieval 22/06/2022; Kymriah® (tisagenlecleucel), CAR-T therapy from Novartis, receives TGA approval for treating two aggressive blood cancers; Retrieved from: https://www.petermac.org/sites/default/files/media-uploads/Kymriah_TGA_0.pdf

(21) Kite Pharma; Date of Retrieval 22/06/2022; Yescarta; Retrieved from: <https://www.yescarta.com/>

(22) Sattva S, et al. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2017; 377:2531-2544. DOI: 10.1056/NEJMoa1707447

Les informations contenues dans le présent document ne constituent en aucun cas des conseils professionnels de nature juridique, comptable, fiscale ou autre. Bien que Hannover Rück SE se soit efforcée de présenter dans ce document des informations qu'elle juge fiables, complètes et actualisées, la société n'émet aucune déclaration ou garantie, explicite ou implicite, concernant l'exactitude, le caractère complet ou l'actualité de ces informations. Par conséquent, Hannover Rück SE et ses filiales, administrateurs, dirigeants ou collaborateurs ne seront en aucun cas tenus responsables à l'égard de qui que ce soit concernant toute décision ou mesure prise à la lumière des informations fournies dans ce document ou concernant tous dommages qui y seraient liés.

© Hannover Rück SE. Tous droits réservés. Hannover Re est la marque de service déposée de Hannover Rück SE.