

# Inégalité d'accès à la médecine personnalisée en France: preuves issues de l'analyse des géo-variations d'accès au profilage moléculaire chez les patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules avancé: résultats de l'étude IFCT Biomarkers France

Samuel Kembou Nzale, William B. Weeks, L'Houcine Ouafik, Isabelle Rouquette, Michèle Beau-Faller, Antoinette Lemoine, Pierre-Paul Bringuier, Anne-Gaëlle Le Coroller Soriano, Fabrice Barlesi, Bruno Ventelou

Publié: 1 juillet 2020 • <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0234387>

## Abstrait

Dans cet article, nous avons étudié la variation géographique dans l'utilisation des tests génétiques personnalisés pour le cancer du poumon non à petites cellules avancé (NSCLC) et nous avons évalué la relation entre les taux de tests génétiques et les variables socio-économiques et écologiques locales. Nous avons utilisé des données sur tous les patients atteints de CPNPC avancé ayant subi un test génétique entre avril 2012 et avril 2013 en France dans le cadre de l'étude IFCT Biomarqueurs-France (n = 15814). Nous avons calculé quatre mesures établies de la variation géographique des taux d'utilisation des tests génétiques ajustés selon le sexe au « département » (le territoire français est divisé en 94 unités administratives appelées « départements») niveau. Nous avons également réalisé un modèle de régression spatiale pour déterminer la relation entre les taux d'utilisation des tests génétiques ajustés selon le sexe au niveau du département et les variables économiques et écologiques. Nos résultats sont les suivants: (i) Dans l'ensemble, 46,87% des patients admis pour un cancer du poumon ont subi des tests génétiques pour le CPNPC; les taux d'utilisation au niveau départemental ont varié plus de 3,2 fois. Les mesures de la variation géographique ont indiqué un degré relativement élevé de variation géographique. (ii) il existait une relation statistiquement significative entre les taux de tests génétiques et l'offre par habitant de médecins généralistes, radiothérapeutes et chirurgiens (corrélations négatives pour ces derniers); des taux de tests génétiques plus faibles étaient également associés à des taux de pauvreté locaux plus élevés.

**Référence:** Kembou Nzale S, Weeks WB, Ouafik L, Rouquette I, Beau-Faller M, Lemoine A, et al. (2020) Inégalités d'accès à la médecine personnalisée en France: preuves issues de l'analyse des géo variations de l'accès au profilage moléculaire chez les patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules avancé: résultats de l'étude IFCT Biomarkers France. PLoS ONE 15 (7): e0234387. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0234387>

**Editeur:** Alberto d'Onofrio, Institut international de recherche en prévention, FRANCE

**Reçu:** 7 août 2019; **Accepté:** 26 mai 2020; **Publié:** 1 juillet 2020

**Copyright:** © 2020 Kembou Nzale et al. Il s'agit d'un article en libre accès distribué sous les termes de la [licence d'attribution Creative Commons](#), qui permet une utilisation, une distribution et une reproduction sans restriction sur tout support, à condition que l'auteur et la source d'origine soient crédités.

**Disponibilité des données:** Toutes les données pertinentes se trouvent dans le manuscrit et ses fichiers d'informations complémentaires.

**Financement:** Les auteurs n'ont reçu aucun financement spécifique pour ce travail.

**Intérêts concurrents:** les auteurs ont déclaré qu'il n'y avait pas d'intérêts concurrents.

## 1. Introduction

La médecine personnalisée représente une opportunité d'améliorer les résultats des patients en permettant aux médecins d'utiliser des outils technologiques qui déterminent si les patients sont susceptibles de bénéficier de traitements spécifiques [ 1 ]. Un obstacle potentiel au traitement personnalisé repose sur l'accès aux tests génétiques, qui doivent informer ce traitement. Afin d'améliorer les résultats des soins, la France s'est engagée à mettre systématiquement les tests génétiques à la disposition des patients et des médecins qui les traitent.

En 2006, l'Institut national français du cancer (INCa) a financé 28 centres régionaux de génétique destinés à faciliter l'accès au profilage moléculaire des patients cancéreux [ 2 ]. Le profilage moléculaire est particulièrement important pour les patients atteints de cancer du poumon en raison des taux très élevés d'altérations génétiques dans le cancer du poumon, par rapport à d'autres cancers [ 3 ]. En France, au moins une altération moléculaire a été retrouvée dans 43,2% des cancers du poumon chez les fumeurs actuels ou antérieurs et 74,8% des cancers du poumon chez les non-fumeurs et des lignes directrices ont été développées pour garantir l'utilisation systématique du profil moléculaire chez les patients atteints de cancer du poumon [ 4 ]. Le dépistage génétique du cancer du poumon entre dans la catégorie des soins essentiels dont les difficultés d'accès peuvent être préjudiciables aux patients.

L'INCa et l'Intergroupe Coopérative Thoracique (IFCT) ont collecté des données auprès de 28 centres régionaux pour déterminer quel type de mutations génétiques les patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules avancé (CPNPC) - un cancer pour lequel le profilage moléculaire est recommandé - avaient et quels leurs résultats cliniques étaient; ils ont conclu que le profilage de routine à l'échelle nationale est faisable et offre aux patients un avantage clinique bien qu'à un «coût financier non négligeable» [ 4 ]. Cependant, cette étude n'a pas déterminé si l'adoption de cette technologie variait en fonction de différents facteurs écologiques susceptibles d'influencer l'utilisation locale des tests génétiques, tels que le statut socio-économique, l'offre locale de centres de test génétique ou l'offre locale de médecins. Pour examiner ces relations, nous avons effectué une analyse de

la variation géographique des taux d'utilisation du profilage génétique au niveau des départements français pour le CPNPC et exploré les associations entre ces taux et les variables écologiques départementales qui pourraient expliquer les différences de taux d'utilisation, avec un œil pour comprendre l'iniquité d'accès.

## 2. Matériels et méthodes

### 2.1. Sources de données, exemples de définitions et descriptions de variables

Nous avons utilisé des données sur tous les patients atteints de CPNPC avancé ayant subi un test génétique entre avril 2012 et avril 2013 en France dans le cadre de l'étude IFCT Biomarqueurs-France. L'étude Biomarqueurs-France a été approuvée par un comité national d'éthique des études observationnelles (Comité d'Evaluation des Protocoles de Recherche Observationnelle), par le Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information dans la Recherche Matérielle dans le Domaine de la Santé (Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en Matière de Recherche dans le Domaine de la Santé), et par la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL), conformément aux lois françaises.

L'étude Biomarqueurs-France a cherché à calculer l'incidence et les conséquences des altérations moléculaires chez les patients atteints de CPNPC avancé [ 5 ]. Pour ce faire, entre avril 2012 et avril 2013, le projet a collecté des données sur des patients diagnostiqués avec un CPNPC avancé qui ont été référés par leur médecin pour des tests génétiques; hypothétiquement, tous les patients atteints de CPNPC avancé auraient dû être identifiés car le profilage génétique est recommandé pour leur évaluation lors des soins de routine.

Au cours de cette période, les données de 15 814 patients uniques atteints de NSCLC ont été collectées [ 4 ]. Ces données comprenaient un identifiant unique de médecin prescripteur indiquant le département dans lequel travaillait le médecin qui a commandé le test génétique (la France métropolitaine est divisée en 94 unités administratives appelées `` départements'; ces unités administratives sont à la base de l'organisation de la plupart des services sociaux). En France, les patients ne sont pas limités à l'utilisation des services de santé du département où ils résident. Pour estimer le nombre de tests fournis aux patients résidant dans un département donné, nous avons supposé que les patients ayant obtenu ces tests le faisaient en utilisant les mêmes schémas à l'intérieur et à l'extérieur du département que les patients admis pour cancer du poumon. Ainsi, de l'Agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH) [ 6 ], nous avons obtenu des données sur les admissions qui avaient un diagnostic primaire de cancer du poumon (défini par la CIM 10 codes C34) [ 7 ], au cours de la même période; ces données incluent à la fois le département dans lequel le patient a vécu et le département dans lequel le patient a été admis. Pour chaque département, nous avons déterminé où des patients uniques vivant dans ce département ont été admis pour un cancer du poumon. Pour l'ensemble du pays, nous avons trouvé 33 740 patients diagnostiqués et admis pour un cancer du poumon dont 80% (26 900) sont vraisemblablement classés comme patients NSCLC. Un calcul des taux de couverture précis des tests génétiques aurait dû avoir la population de CPNPC avancé dans le dénominateur pour tous les départements, car il s'agit de la population pour laquelle le test est médicalement recommandé lors des soins de routine. Nos données ne permettent pas d'estimer ces taux de tests (la proportion de «avancés» au sous-niveau est manquante);

Pour réattribuer l'utilisation des soins de santé dans le département de résidence du patient, nous avons utilisé la méthode indirecte du Dartmouth Atlas Project et le nombre départemental d'admissions pour cancer du poumon [ 6 ] chez les hommes et les femmes âgés de 20 à 99 ans en 2012-2013. Cette méthode (non inventée à l'origine pour le projet Dartmouth Atlas) est une standardisation indirecte classique qui consiste à corriger les ratios épidémiologiques mesurés sur une zone donnée par les caractéristiques démographiques de cette zone [ 8 ]. Nous avons ensuite été en mesure de générer des taux ajustés selon le sexe de patients ayant subi des tests génétiques pour 100 admissions de cancer du poumon pour chaque département, avec une réattribution des tests au niveau départemental dans le numérateur et la population de patients atteints de cancer du poumon par sexe au niveau du département dans le dénominateur [ 8 ]. Nous avons exclu la Somme (département 80) et la Corse (départements 20A, 20B) car il semble y avoir une erreur dans la collecte des données sur le nombre de patients qui y ont subi des tests génétiques. Ainsi, pour 93 départements de France métropolitaine, nous avons utilisé des méthodes établies pour calculer 4 mesures communes de la variation géographique de l'utilisation par habitant des tests génétiques: (1) le rapport extrême, (2) le rapport interquartile, (3) le coefficient de variation et la composante systématique de variation (SCV) [ 9 - 11 ].

A partir de l'ATIH [ 6 ], de l'Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques (INSEE) [ 12 ] et du Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM) [ 13 ], nous avons obtenu 2 types de variables écologiques qui nous pensions pouvoir influencer l'utilisation des tests moléculaires (voir l' [annexe S1](#) pour des informations détaillées sur nos différentes sources de données). Premièrement, nous avons émis l'hypothèse que l'utilisation globale par habitant au niveau départemental du système de santé ou l'offre de ressources de santé qui pourraient être consommées dans le diagnostic et le traitement du CPNPC pourraient influencer les taux d'utilisation des tests. Par conséquent, nous avons obtenu le taux global d'hospitalisation par habitant et le nombre par habitant de médecins généralistes, chirurgiens, oncologues, pathologistes et radiothérapeutes à partir de bases de données nationales [ 13 ] et les a inclus dans la modélisation. Nous avons inclus les radiothérapeutes car leur offre pourrait être un indicateur de la technologie de pointe disponible dans un département particulier. Nous avons également inclus des variables fictives pour rendre compte de la présence d'un hôpital de référence en cancérologie et de la présence d'un centre de tests génétiques dans chaque département. En second lieu, parce que plusieurs études ont montré que le statut socio-économique du patient est un déterminant important des soins du cancer de haute qualité [ 14 , 15 ] et le type de soins reçus par les non-petits patients atteints de cancer du poumon à petites cellules [ 14 - 19 ], de la mêmes sources [ 12 , 13 ] nous avons obtenu des mesures départementales de la détresse économique locale: le taux de pauvreté (un mannequin a été créé pour les *départements* ayant des taux de pauvreté supérieurs à 15%), et la proportion de personnes bénéficiant de la «Couverture Maladie Universelle Complémentaire» (CMU-C), a une assurance maladie complémentaire offerte uniquement à ceux dont le revenu est inférieur à un certain niveau. Nous fournissons des résultats pour les patients âgés de 18 à 99 ans et pour le groupe spécifique de patients âgés de 60 ans et plus. Les 60 ans et plus avaient la grande majorité des admissions pour cancer du poumon (72,2%) et des tests génétiques (65,9%).

Nous avons utilisé 2 méthodes pour déterminer si ces variables écologiques expliquaient les différences géographiques dans les taux d'utilisation des tests génétiques par habitant ajustés selon le sexe au niveau départemental. Tout d'abord, nous avons utilisé l'analyse de régression des moindres carrés ordinaires (MCO) pour modéliser la relation entre les taux ajustés selon le sexe de tests génétiques pour le CPNPC et les facteurs écologiques que nous avons pris en compte. Deuxièmement, nous avons testé l'autocorrélation spatiale en calculant la statistique I globale de Moran. Puisque l'autocorrélation spatiale était évidente (c.-à-d.  $I$  de Moran = 0,28 et la valeur  $p$  associée <0,001), nous avons utilisé un modèle de régression d'erreur-retard spatiale (pondération des résultats ministériels à l'aide d'un critère de Rook pour la matrice de contingence). Voir l' [annexe S3](#) pour les nuages de points de Moran et les cartes des indicateurs locaux de l'association spatiale. Une modélisation d'autocorrélation spatiale permet la correction de liens plausibles entre les termes d'erreur de deux régions adjacentes. Nous avons modélisé l'utilisation par habitant des tests génétiques comme variable dépendante pour tous les patients, et nous avons effectué une analyse de sensibilité en

utilisant uniquement les patients âgés de 60 ans et plus. Pour chaque échantillon, une version parcimonieuse de la régression est donnée - avec 10% comme critère de sélection de la variable. Nous montrons des résultats qui tiennent compte de la correction de l'autocorrélation spatiale.

Nous avons utilisé R © version 3.6.1 pour réaliser toutes les analyses économétriques et GeoDa © 1.14 pour réaliser nos analyses spatiales.

### 3. Résultats

#### 3.1. Variation géographique des taux d'utilisation des tests génétiques

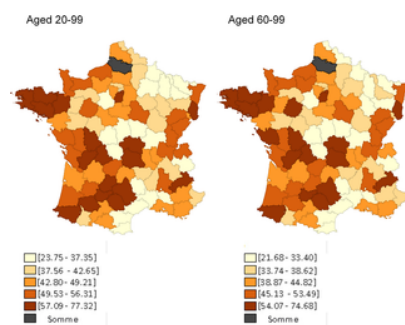
En France métropolitaine, entre avril 2012 et avril 2013, pour 100 admissions de cancer du poumon, 46,87 patients âgés de 20 à 99 ans (et 42,82 patients âgés de 60 à 99 ans) ont subi des tests génétiques de CPNPC ( **tableau 1** ). Les taux de tests génétiques pour 100 admissions pour un cancer du poumon étaient plus de 3 fois plus élevés pour les deux groupes d'âge: de 23,75 à 77,32 pour les patients âgés de 20 à 99 ans (et de 21,68 à 74,68 pour les patients plus âgés). La Nièvre (département 58) a les taux les plus bas et les Côtes-d'Armor (département 22) les taux les plus élevés pour les deux tranches d'âge. Les ratios extrêmes et inter-quartiles étaient similaires pour les deux groupes d'âge, tout comme le coefficient de variation et la composante systématique de variation (qui, étant supérieur à 5, indiquait un degré élevé de variation géographique) [ 20 ].

|  | Age 20-99 | Age 60-99 |
|--|-----------|-----------|
| National rate                          | 46.87     | 42.82     |
| Minimum rate                           | 23.75     | 21.68     |
| Maximum rate                           | 77.32     | 74.68     |
| Extreme ratio                          | 3.25      | 3.43      |
| Inter-quartile ratio                   | 1.60      | 1.44      |
| Standard deviation                     | 12.08     | 11.89     |
| Coefficient of variation               | 0.25      | 0.27      |
| Systematic component of variation x 10 | 5.49      | 6.02      |

Rates are presented per 100 advanced non-small cell lung cancer admission aged 20-99 or 60-99  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0234387.t001>

**Tableau 1. Taux nationaux d'utilisation du profilage moléculaire en France pour le cancer du poumon non à petites cellules avancé et mesures communes des variations géographiques, avril 2012-avril 2013.**  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0234387.t001>

La **figure 1** présente une carte montrant les quintiles de taux d'utilisation des tests génétiques pour le CPNPC chez les personnes âgées de 20 à 99 ans (à gauche) et celles âgées de 60 à 99 ans (à droite). Pour les deux tranches d'âge, les taux étaient généralement les plus bas pour le département des régions Champagne-Ardenne-Lorraine et Languedoc-Roussillon et dans le centre de la France (nos tarifs individuels calculés ainsi qu'une carte numérotée des départements français sont fournis en annexes **S4** et **S5** ).



**Fig 1. Quintiles départementaux des taux de tests génétiques du CPNPC en France chez les habitants âgés de 20 à 99 ans (à gauche) et ceux âgés de 60 à 99 ans (à droite), avril 2012-avril 2013.**

Pour chaque département, nous savons où des patients uniques vivant dans ce département ont été admis pour un cancer du poumon. À partir de ces informations, nous avons calculé la proportion départementale de séjours hospitaliers (hommes et femmes, séparément) qui ont été fournis aux patients résidant dans ce département et dans tout autre département. Par exemple, au cours de la période de l'étude, parmi les hommes, il y a eu 68 admissions de cancer du poumon dans le Loir-et-Cher (département 41): 96% de ces admissions concernaient des patients résidant dans le Loir-et-Cher, mais 2,5% les patients résidant en Indre-et-Loire (département 36) et 1,5% étaient des patients résidant dans le Loiret (département 45). Pour estimer le nombre de tests génétiques effectués sur des patients résidant dans un département particulier, nous avons ensuite attribué des tests obtenus dans un département en fonction de l'admission des patients pour cancer du poumon. Ainsi, poursuivant notre exemple, nous avons réparti en conséquence les 30 tests génétiques commandés sur les hommes par les médecins du Loir-et-Cher: 28,78 (96%) au Loir-et-Cher, 0,77 (2,5%) à l'Indre-et-Cher, Loire, et 0,44 (1,5%) au Loiret. Nous avons ensuite ajouté tous les tests alloués censés avoir été reçus par les hommes et les femmes, séparément, qui vivaient dans chaque département. Les données des départements «Somme» et «Corse (Nord et Sud)» sont manquantes. Nous avons ensuite ajouté tous les tests alloués censés avoir été reçus par les hommes et les femmes, séparément, qui vivaient dans chaque département. Les données des départements «Somme» et «Corse (Nord et Sud)» sont manquantes. Nous avons ensuite ajouté tous les tests alloués censés avoir été reçus par les hommes et les femmes, séparément, qui vivaient dans chaque département. Les données des départements «Somme» et «Corse (Nord et Sud)» sont manquantes.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0234387.g001>

#### 3.2. Résultats des analyses de régression

Nos modèles de régression spatiale ont indiqué que l'offre par habitant de chirurgiens, de médecins généralistes et de radiothérapeutes était le plus fortement associée (la première négativement) à l'utilisation des tests génétiques ( **tableau 2** ). Nous avons également constaté que ni le mannequin «vivant dans un département avec un centre de test génétique» ni le mannequin

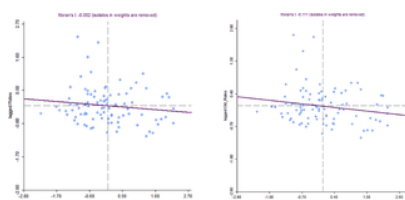
«vivant dans un service possédant un hôpital de référence pour le cancer» n'étaient associés à l'utilisation départementale des tests génétiques. Nous avons également constaté que le taux de pauvreté local était associé négativement aux taux d'utilisation: pour la population de 20 à 99 patients, les services défavorisés sont associés à une proportion inférieure de 10% d'utilisation des technologies de test génétique sur la période (cette proportion est de 8% pour le 60–99). Pour mieux évaluer la robustesse de notre résultat principal et tenir compte de la colinéarité possible entre nos variables capturant les densités de médecins, nous avons estimé 5 modèles différents, la densité de généraliste étant la variable pivot (les autres densités sont progressivement prises en compte du modèle 1 à 5). Les résultats sont en [Annexe S2](#) ; nos principales observations tiennent toujours.

| Age of population included and models          | Spatial regression models    |                              |                              |                              |
|--|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
|  | 20-99                        | 20-99 (generalists model)    | 60-99                        | 60-99 (generalists model)    |
| Mean (SD) income in 10 <sup>3</sup> euro (179) | -2.54 <sup>***</sup> (-0.84) | -0.97 <sup>***</sup> (-0.99) | -4.98 <sup>***</sup> (-1.33) | -6.84 <sup>***</sup> (-1.63) |
| Per capita supply of                           |                              |                              |                              |                              |
| - General practitioners (per 100,000)          | 0.11 <sup>***</sup> (0.03)   | 0.08 <sup>***</sup> (0.03)   | 0.11 <sup>***</sup> (0.03)   | 0.08 <sup>***</sup> (0.03)   |
| - Surgeons (per 100,000)                       | -1.37 <sup>***</sup> (-0.91) | -1.36 <sup>***</sup> (-0.91) | -1.87 <sup>***</sup> (-0.96) | -2.24 <sup>***</sup> (-0.93) |
| - Radiologists (per 100,000)                   | 0.47 <sup>***</sup> (0.01)   | 0.39 <sup>***</sup> (0.01)   | 0.79 <sup>***</sup> (0.01)   | 0.12 <sup>***</sup> (0.01)   |
| - Pathologists (per 100,000)                   | -0.40 <sup>***</sup> (-0.01) | -0.40 <sup>***</sup> (-0.01) | -0.31 <sup>***</sup> (-0.01) | -0.31 <sup>***</sup> (-0.01) |
| - Oncologists (per 100,000)                    | 0.35 <sup>***</sup> (0.01)   | 0.35 <sup>***</sup> (0.01)   | 0.77 <sup>***</sup> (0.01)   | 0.35 <sup>***</sup> (0.01)   |
| - Nephrologists (per 100,000)                  | -0.10 <sup>***</sup> (-0.01) | -0.10 <sup>***</sup> (-0.01) | -0.10 <sup>***</sup> (-0.01) | -0.10 <sup>***</sup> (-0.01) |
| Per capita admission rate (per 100,000)        | -1.13 <sup>***</sup> (-0.06) | -1.13 <sup>***</sup> (-0.06) | -1.57 <sup>***</sup> (-0.07) | -0.89 <sup>***</sup> (-0.05) |
| Presence of a genetic testing center (dummy)   | 2.20 <sup>***</sup> (0.11)   | 2.20 <sup>***</sup> (0.11)   | 3.10 <sup>***</sup> (0.16)   | 2.20 <sup>***</sup> (0.11)   |
| Presence of a cancer hospital (dummy)          | 2.11 <sup>***</sup> (0.15)   | 2.11 <sup>***</sup> (0.15)   | 2.81 <sup>***</sup> (0.18)   | 2.11 <sup>***</sup> (0.15)   |
| Proportion receiving CHEC (per 100,000)        | 0.48 <sup>***</sup> (0.01)   | 0.48 <sup>***</sup> (0.01)   | 0.79 <sup>***</sup> (0.01)   | 0.48 <sup>***</sup> (0.01)   |
| Constant                                       | 46.97 <sup>***</sup> (14.85) | 45.19 <sup>***</sup> (12.85) | 63.38 <sup>***</sup> (14.52) | 54.24 <sup>***</sup> (13.86) |
| Observations                                   | 93                           | 93                           | 93                           | 93                           |
| F(1,92)  | 169.36                       | 169.33                       | 261.71                       | 169.37                       |
| R <sup>2</sup>                                 | 0.91                         | 0.91                         | 0.91                         | 0.91                         |
| Adjusted R <sup>2</sup>                        | 0.90                         | 0.90                         | 0.90                         | 0.90                         |
| Mean of Y                                      | 7.90                         | 7.90                         | 7.90                         | 7.90                         |
| Mean of X                                      | 13.67                        | 13.67                        | 13.67                        | 13.67                        |
| SE Error                                       | 0.42                         | 0.42                         | 0.42                         | 0.42                         |
| F Test (F = 1)                                 | 0.00                         | 0.00                         | 0.00                         | 0.00                         |

**Tableau 2. Analyse multivariée de la variation géographique de l'utilisation du profilage moléculaire en France pour le cancer du poumon non à petites cellules avancé.**  
 Avril 2012 - avril 2013.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0234387.t002>

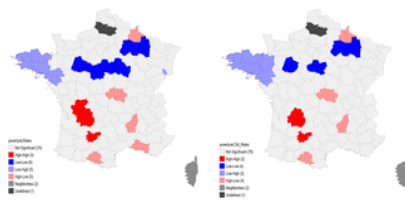
L'interprétation habituelle des coefficients reste dans le modèle d'erreur spatiale: 0,11 par exemple capture la pente (en supposant la linéarité) du taux de test génétique à la densité des médecins généralistes.

Outre les analyses de régression, on pourrait également utiliser des outils d'analyse spatiale pour visualiser les relations entre nos taux calculés de tests génétiques et nos variables écologiques [ 21 - 23 ]. Nous avons utilisé les nuages de points bivariés de Moran ainsi que les cartes des indicateurs locaux de l'association spatiale (LISA) pour mieux saisir ce que nous visons à représenter. Dans l'ensemble, ces cartes ne valident pas seulement notre hypothèse de corrélation spatiale entre nos variables, mais elles nous permettent également de visualiser les zones où nous avons les clusters les plus significatifs (d'autres cartes et résultats sont relégués à l' [annexe S3](#) ). Par exemple, nous fournissons ci-dessous, dans la [figure 2](#), le diagramme de dispersion bivarié de Moran entre nos taux calculés et le taux de pauvreté. Le graphique confirme l'association négative entre les taux de pauvreté et les taux de tests génétiques (déjà observée dans nos analyses de régression). Tel qu'affiché sur les cartes, pour l'ensemble de l'échantillon, le I de Moran est égal à -0,082 (significatif à 5%) et pour le sous-échantillon des anciens seulement, il est égal à -0,11 (significatif à 1%). La relation entre le taux de pauvreté et les taux calculés de tests génétiques semble plus forte pour les groupes de personnes âgées.



**Fig 2.**  
 Diagrammes de dispersion bivariés de Moran entre le taux de pauvreté et les taux de tests génétiques pour le CPNPC en France parmi les habitants âgés de 20 à 99 ans (à gauche) et ceux âgés de 60 à 99 ans (à droite), avril 2012-avril 2013.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0234387.g002>

La carte LISA, sur la [figure 3](#), montre les clusters les plus significatifs qui animent cette relation. Dans 5 départements de l'Est, des taux de pauvreté faibles vont de pair avec des taux de dépistage relativement élevés. Les 4 départements à fort taux de pauvreté et à faible taux de dépistage ne sont cependant pas regroupés. Les cartes sont visuellement similaires pour l'ensemble de l'échantillon et pour le groupe plus âgé.



**Fig 3.**  
 Cartes LISA bivariées entre le taux de pauvreté et les taux de tests génétiques pour le CPNPC en France parmi les habitants de 20 à 99 ans (à gauche) et ceux de 60 à 99 ans (à droite), avril 2012 - avril 2013.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0234387.g003>

## 4. Discussion

Nous avons étudié la variation géographique des taux d'utilisation de la médecine personnalisée pour le CPNPC avancé en France. Une valeur ajoutée de ce travail est de rassembler différentes sources de données pour démontrer et expliquer les différences géographiques dans l'utilisation des tests génétiques. Nous avons constaté des variations importantes d'un *département* à l'autre et plusieurs corrélats avec des variables écologiques. Les taux d'utilisation des technologies de médecine personnalisée ont été affectés par l'offre de professionnels de la santé ainsi que par la privation de la surface habitable du patient. Nous avons d'abord été surpris de découvrir une relation inverse entre l'offre de chirurgiens par habitant et l'utilisation des tests génétiques; cependant, il est possible que les chirurgiens influencent le choix thérapeutique en faveur d'une intervention chirurgicale rapide et utilisent alors moins fréquemment les tests génétiques. Une offre plus élevée de radiothérapeutes par habitant reflétait peut-être une offre globale plus importante de services de soins avancés contre le cancer dans le contexte local. Cependant, le fait que la présence d'un centre de tests génétiques ou d'un hôpital de référence en oncologie dans le département ne soit pas un prédicteur statistiquement significatif des taux de tests génétiques fournit un résultat intéressant. Il tend en effet à valider le maillage territorial des centres génétiques et hôpitaux de référence en oncologie en France et leur communication efficace avec les hôpitaux décentralisés.

Nous avons également constaté que les patients vivant dans les *départements* à forte pauvreté étaient moins susceptibles de subir des tests génétiques après correction d'autres facteurs explicatifs. Cette inégalité d'accès constatée est un enjeu pour le système de santé français qui prétend offrir un accès gratuit et équitable aux soins pour tous les patients atteints de cancer. Il existe des études américaines récentes qui ont documenté le lien entre le lieu de résidence des patients atteints de CPNPC et leur accès aux traitements: [ 17 , 19 ]. Yorio et coll. [ 17 ] ont montré dans une étude réalisée dans un seul centre médical universitaire au Texas que les patients défavorisés sur le plan socio-économique avec un CPNPC de stade I-III étaient moins susceptibles de recevoir une thérapie «standard»; tandis que Jiang et al. [ 17 ] a montré que les patients du Nebraska NSCLC résidant dans des quartiers à forte pauvreté étaient deux fois moins susceptibles de subir une intervention chirurgicale que ceux des quartiers à faible pauvreté. Dans notre étude, nous complétons les travaux antérieurs en démontrant que l'accès à la médecine personnalisée pour les patients atteints de CPNPC est influencé par le gradient social du service dans lequel vit le patient. Bien que les autorités françaises aient déterminé que le profilage génétique de routine à l'échelle nationale est faisable, nos résultats suggèrent qu'il est actuellement inéquitable et qu'une concentration sur les *départements* à haut niveau de pauvreté réduirait cette inégalité.

Notre analyse a plusieurs limites. Premièrement, dans le cadre du processus de réaffectation, nous avons utilisé des données administratives sur les admissions pour cancer du poumon de 2012 à 2013 pour estimer le lieu de résidence des patients ayant subi des tests génétiques. Les patients peuvent utiliser différents modèles d'utilisation des soins de santé pour les tests génétiques et l'hospitalisation pour cancer du poumon, et les futures études devraient collecter des données sur la résidence des patients afin d'évaluer plus précisément leur accès aux tests génétiques. Deuxièmement, nous n'avons pas pu observer la proportion précise de cancer du poumon non à petites cellules avancé parmi l'ensemble des cancers du poumon de chaque *département*, ce qui serait un meilleur dénominateur pour les taux d'utilisation. Nous pensons cependant que les écarts attendus entre *départements* dans cette proportion ne peut pas expliquer des variations aussi élevées des taux d'utilisation (de toute façon, dans la littérature, nous ne connaissons aucune relation prouvée entre le taux de pauvreté et la proportion de CPNPC). Enfin, l'utilisation des tests génétiques pour le CPNPC avancé en 2012-2013 pourrait ne pas refléter les modèles d'utilisation actuels; on espère que l'égalité d'accès s'est améliorée ces dernières années [ 24 ].

## 5. Conclusion

Notre étude suggère que la détresse économique *départementale* pourrait avoir un impact négatif sur l'utilisation systématique des tests génétiques. Côté offre, les raisons potentielles de la baisse des tarifs dans certains *départements* peut être le fait que, pour les médecins prescripteurs, il faut du temps pour exiger ces tests (coûts administratifs et de coordination des soins). De plus, toutes les plates-formes génétiques ne sont pas équipées pour fournir tous les tests, ce qui limite probablement a priori les décisions des médecins d'exiger un test génétique. Les recherches futures devraient explorer les raisons de ce faible accès et chercher à mieux expliquer les variations de taux que nous avons trouvées. Ce que nous considérons cependant comme une recommandation politique clé pour cette étude, c'est que les décideurs politiques français devraient cibler les zones défavorisées pour offrir un accès égal à la médecine personnalisée aux patients atteints de CPNPC avancé. Un autre levier de politique publique pourrait être de renforcer l'accès territorial à des personnels de santé spécialisés, ce qui implique de relever les défis d'attractivité et de rétention dans les zones mal desservies en France.

## Renseignements à l'appui

### **Annexe S1. Résumé de notre source de données.**

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0234387.s001>  
(DOCX)

### **Annexe S2. Modèles de régression spatiale pour tester la stabilité de nos résultats.**

Les niveaux de signification sont les mêmes que ceux indiqués dans le [tableau 2](#) ci-dessus.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0234387.s002>  
(DOCX)

### **Annexe S3. Diagrammes de dispersion de Moran et cartes LISA.**

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0234387.s003>  
(DOCX)

### **Annexe S4. Carte numérotée des départements français.**

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0234387.s004>  
(DOCX)

### **Annexe S5.**

Taux de tests génétiques du CPNPC en France chez les habitants âgés de 20 à 99 ans (à gauche) et ceux âgés de 60 à 99 ans (à droite), avril 2012-avril 2013.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0234387.s005>  
(DOCX)

### **Données S1.**

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0234387.s006>

(XLSX)

## Références

1. Whitcomb DC, «Qu'est-ce que la médecine personnalisée et que doit-elle remplacer? », *Nat . Rév . Gastroentérol . Hepatol .*, Vol. 9, n<sup>o</sup> 7, p. 418-424, mai 2012, pmid: 22614753  
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
2. Institut National du Cancer, «Plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers: faits marquants et synthèse d'activité 2013.», Collection Bilans d'activité et d'évaluation, Boulogne-Billancourt, Ouvrage collectif édité par l'INCa, nov. 2014.
3. Alexandrov LB et al., «Signatures des processus de mutation dans le cancer humain», *Nature*, vol. 500, n<sup>o</sup> 7463, p. 415–421, 2013. pmid: 23945592  
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
4. Barlesi F. et al., «Profil moléculaire de routine des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules avancé: résultats d'un programme national d'un an de l'Intergroupe Coopérative Thoracique (IFCT)», *The Lancet*, vol. 387, n<sup>o</sup> 10026, p. 1415–1426, 2016.  
[Voir l'article](#) • [Google Scholar](#)
5. Institut National du Cancer, «Synthèse de l'activité des plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers en 2012, en vue d'optimiser leur évolution», Institut National du Cancer, Boulogne-Billancourt, Collection Bilans d'activité et d'évaluation, janv. 2014.
6. ATIH, «ATIH: Agence technique de l'information sur l'hospitalisation», 2012. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.atih.sante.fr/> . [Consulté le: 22-janv-2018].
- sept.** Codes CIM-10 CM, «2018 CIM-10-CM Codes C34 \*: Tumeur maligne des bronches et des poumons», 2015. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.icd10data.com/ICD10CM/Codes/C00-D49/C30-C39/C34-> . [Consulté le: 22-janv-2018].
8. Dartmouth Institute, «An Example of *Indirect Adjustment*», *Indirect Adjustment: The Dartmouth Atlas of Health Care*, janv-2018. [En ligne]. Disponible sur: [http://www.dartmouthatlas.org/downloads/methods/indirect\\_adjustment.pdf](http://www.dartmouthatlas.org/downloads/methods/indirect_adjustment.pdf) . [Consulté le: 22-janv-2018].
9. Wennberg J. et Gittelsohn A., «Petites variations régionales dans la prestation des soins de santé: un système d'information sanitaire basé sur la population peut guider la planification et la prise de décision réglementaire», *Science*, vol. 182, n<sup>o</sup> 4117, p. 1102–1108, 1973. pmid: 4750608  
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
- dix.** Semaines WB, Paraponaris A., et Ventelou B., «Variation géographique des taux d'interventions chirurgicales courantes en France en 2008-2010, et comparaison avec les États-Unis et la Grande-Bretagne», *Health Policy*, vol. 118, n<sup>o</sup> 2, p. 215–221, 2014. pmid: 25260910  
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
11. Semaines WB, Ventelou B., et Paraponaris A., «Taux d'admission pour les conditions sensibles aux soins ambulatoires en France en 2009-2010: tendances, variation géographique, coûts et comparaison internationale», *Eur . J . Health Econ .*, Vol. 17, n<sup>o</sup> 4, p. 453–470, 2016. pmid: 25951924  
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
12. «Populations légales 2013 - Populations légales 2013 | Insee », 2013. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2119468?sommaire=2119504> . [Consulté le: 22-janv-2018].
13. SNIIRAM, «ameli.fr - Sniiram», *Système National d'Information Interrégimes de l'Assurance Maladie*, nov-2016. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/sniiram/finalites-du-sniiram.php> . [Consulté le: 06-févr-2018].
14. Lejeune C. et al., «Les disparités socio-économiques d'accès au traitement et leur impact sur la survie au cancer colorectal», *Int . J . Epidemiol .*, Vol. 39, n<sup>o</sup> 3, p. 710–717, 2010. pmid: 20378687  
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
15. Woods LM, Rachet B., et Coleman MP, «Origines des inégalités socio-économiques dans la survie au cancer: un bilan», *Ann . Oncol .*, Vol. 17, n<sup>o</sup> 1, p. 5-19, 2005. pmid: 16143594  
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
16. Greenwald HP, Polissar NL, Borgatta EF, McCorkle R., et Goodman G., «Facteurs sociaux, traitement et survie dans le cancer du poumon non à petites cellules de stade précoce. », *Am . J . Santé publique*, vol. 88, n<sup>o</sup> 11, p. 1681–1684, 1998. pmid: 9807536  
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
17. Jiang X., Lin G., et Islam KMM, «Facteurs socio-économiques liés au traitement chirurgical du cancer du poumon localisé non à petites cellules», *Soc . Sci . Med .*, Vol. 175, p. 52-57, févr. 2017, pmid: 28056383  
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
18. Pollock AM et Vickers N., «Privation et admissions d'urgence pour les cancers du rectum, du poumon et du sein dans le sud-est de l'Angleterre: étude écologique», *BMJ*, vol. 317, n<sup>o</sup> 7153, p. 245-252, juill. 1998, pmid: 9677214  
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
19. Yorio JT, Yan J., Xie Y., et Gerber DE, «Les disparités socio-économiques dans le traitement du cancer du poumon et les résultats persistent dans un seul centre médical universitaire», *Clin . Cancer du poumon*, vol. 13, n<sup>o</sup> 6, p. 448-457, nov. 2012, pmid: 22512997  
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
20. McPherson K., Wennberg JE, Hovind OB, et Clifford P., «variations de petite surface dans l'utilisation des interventions chirurgicales communes: une comparaison internationale de la Nouvelle - Angleterre, l' Angleterre et la Norvège», *N . Engl . J . Med .*, Vol. 307, n<sup>o</sup> 21, p. 1310–1314, 1982. pmid:

7133068

[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)

21. Robertson C., Mazzetta C., et D'Onofrio A., «Variation régionale et corrélation spatiale», *Chapitre 5 P Boyle M Smans Eds Atlas Cancer Mortal . Eur . Union Eur . Econ . Zone 1993–1997* , p. 91–113, 2008.  
[Voir l'article](#) • [Google Scholar](#)
22. d'Onofrio A., Mazzetta C., Robertson C., Smans M., Boyle P., et Boniol M., «Cartes et atlas de la mortalité par cancer: une revue d'un outil utile pour susciter de nouvelles questions», *ecancermedicalscience* , vol . 10, 2016.  
[Voir l'article](#) • [Google Scholar](#)
23. Anselin L., «Indicateurs locaux d'association spatiale - LISA», *Geogr . Anal .* , Vol. 27, n ° 2, p. 93–115, 1995.  
[Voir l'article](#) • [Google Scholar](#)
24. Nay O., Béjean S., Benamouzig D., Bergeron H., Castel P., et B. Ventelou, «Atteindre la couverture sanitaire universelle en France: réformes politiques et défi des inégalités», *Lancet Lond . Angl .* , Vol. 387, n ° 10034, p. 2236-2249, mai 2016,  
[Voir l'article](#) • [Google Scholar](#)