

FRANCE MÉDECINE
GÉNOMIQUE 2025

aviesan

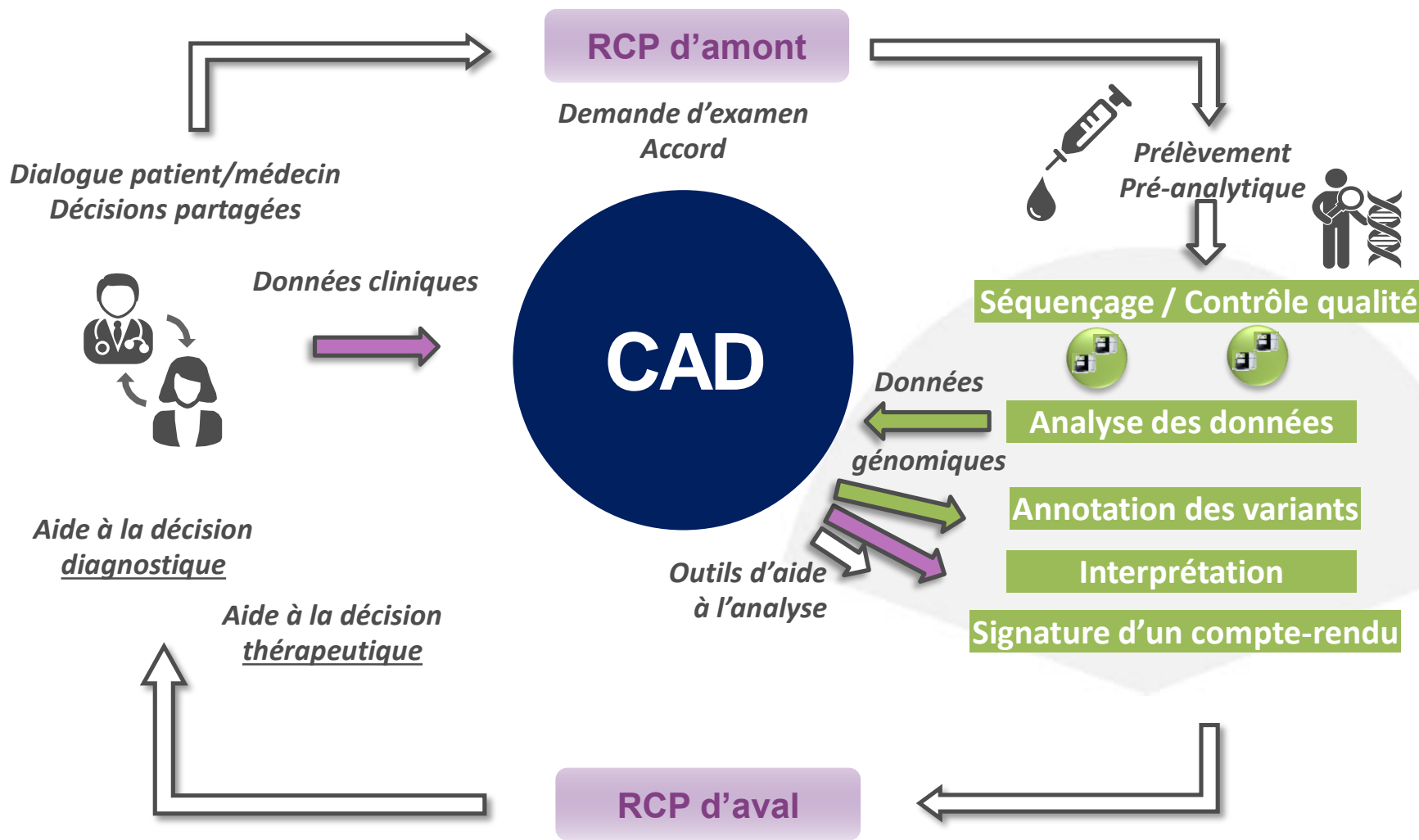
PLAN FRANCE MÉDECINE GÉNOMIQUE 2025

7 FÉVRIER
LANCEMENT DES PRÉ-INDICATIONS

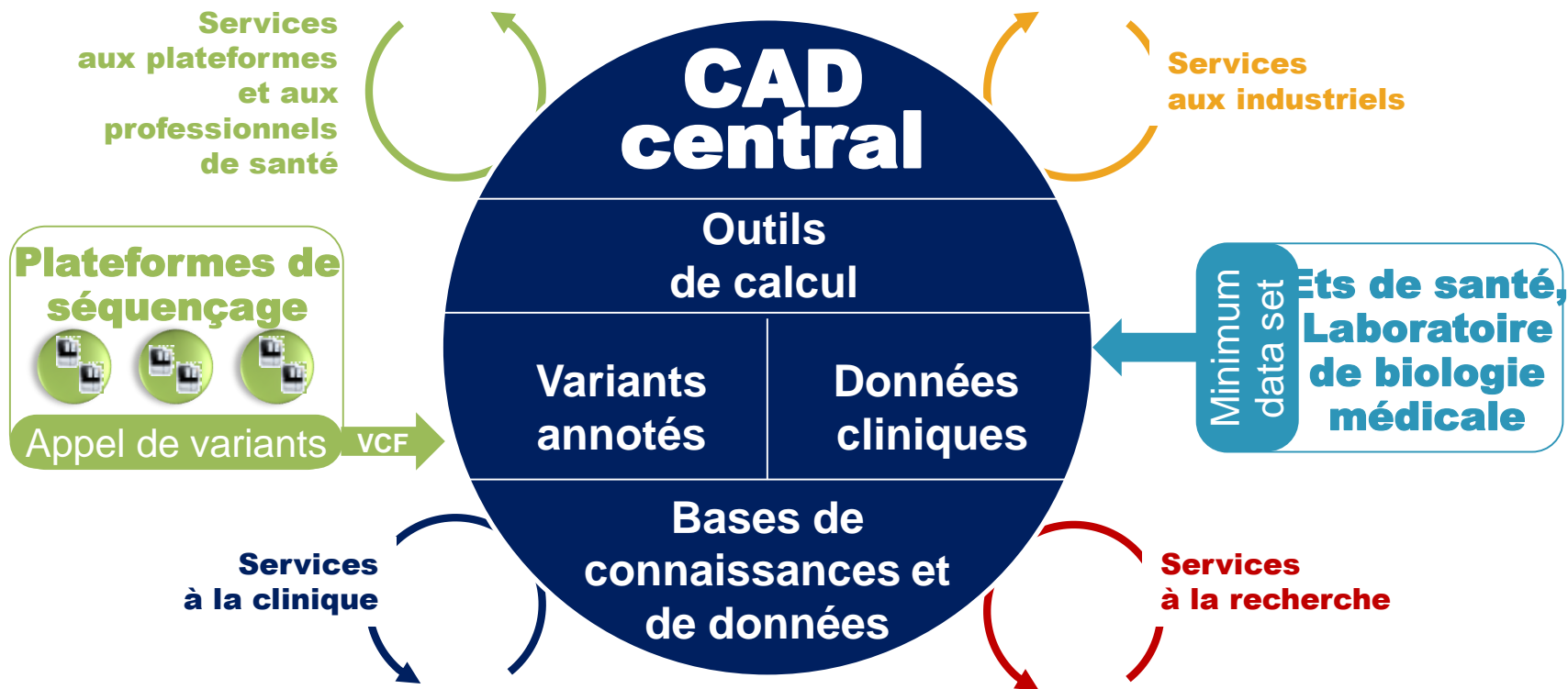
FRANCK LETHIMONNIER

AMBITION DU PLAN

- Intégrer le séquençage du génome complet dans un parcours de soin générique
- Développer une filière nationale de la médecine génomique



- **Collecte et annotations des données génomiques**
- **Association avec les données cliniques**
- **Méthodes d'analyses, calcul associé aux grands volumes**
- **Constitution et gestion de bases de connaissances soin-recherche**



Qu'est-ce qu'une pré-indication ?



Pré-indication (validée par GT6 du PFMG 2025)

*Indicateurs de suivi
(dont tableau de bord transmis
aux filières et plateformes)*

Evaluation par la HAS en vue de l'inscription à la nomenclature

- Eléments cliniques (valeur ajoutée du WGS par rapport à prise en charge de référence)
- Fiabilité de l'organisation

Indication (validée par la HAS)

- Les pré-indications retenues ont vocation à être évaluées dans un 2^{ème} temps par la HAS en vue de leur inscription à la nomenclature.
- A cet effet, il est indispensable que :
 - le GT 6 de la HAS précise les données nécessaires en vue de l'évaluation de ces actes par la HAS
 - pour chaque pré-indication, un nombre suffisant de patients soit adressé aux plateformes de séquençage pour permettre le recueil de ces données.
- Le PFMG2025 accompagnera les pré-indications retenues pour accélérer et faciliter leur mise en œuvre.



GT 6 de la
HAS

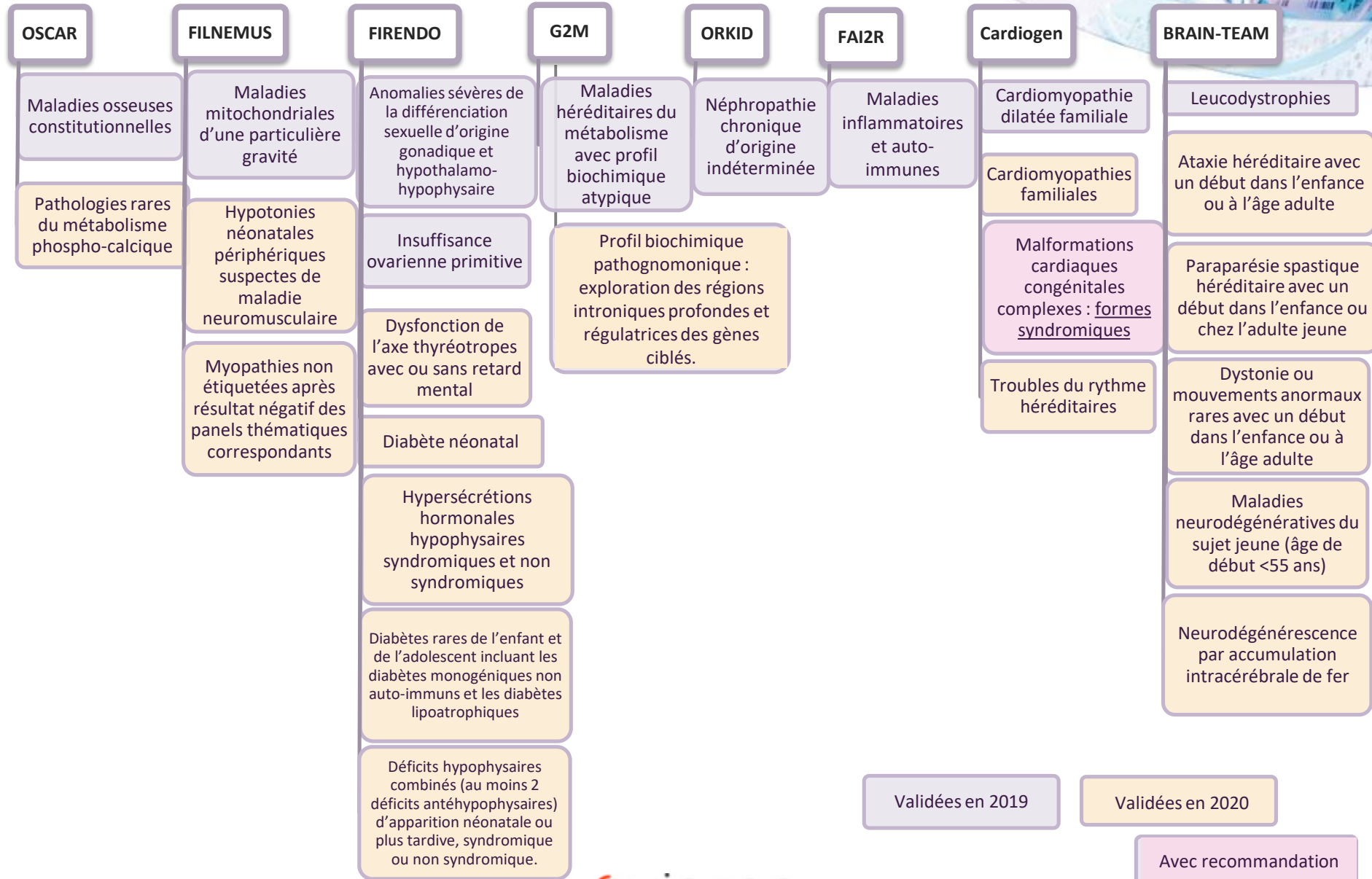
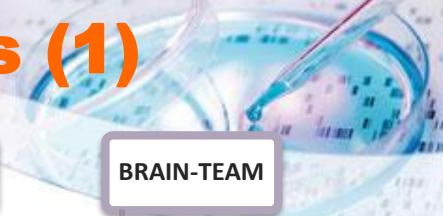


Comité
opérationnel du
PFMG 2025



dont 11 avec recommandation
et 3 sous réserve

Pré-indications maladies rares (1)

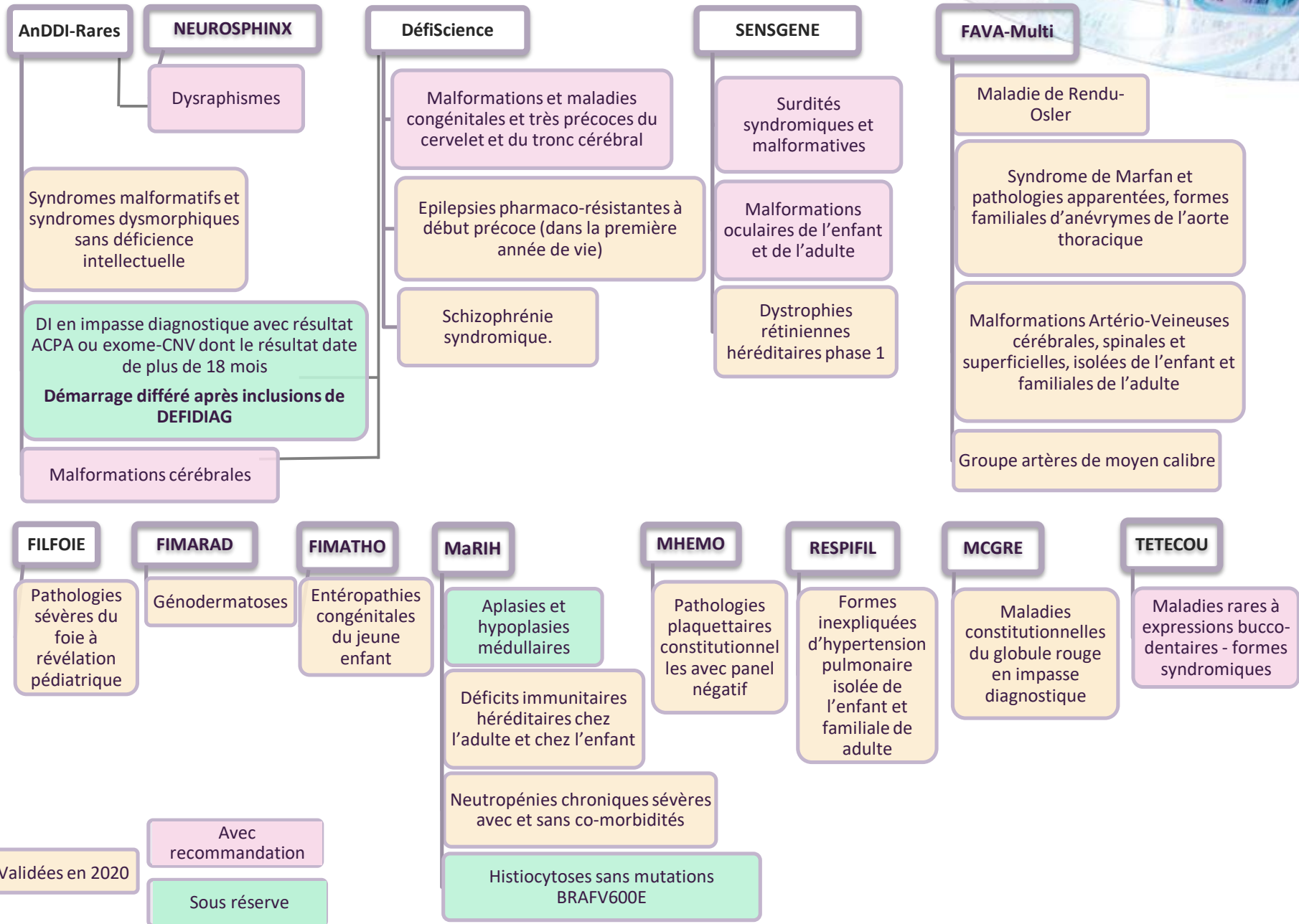


Validées en 2019

Validées en 2020

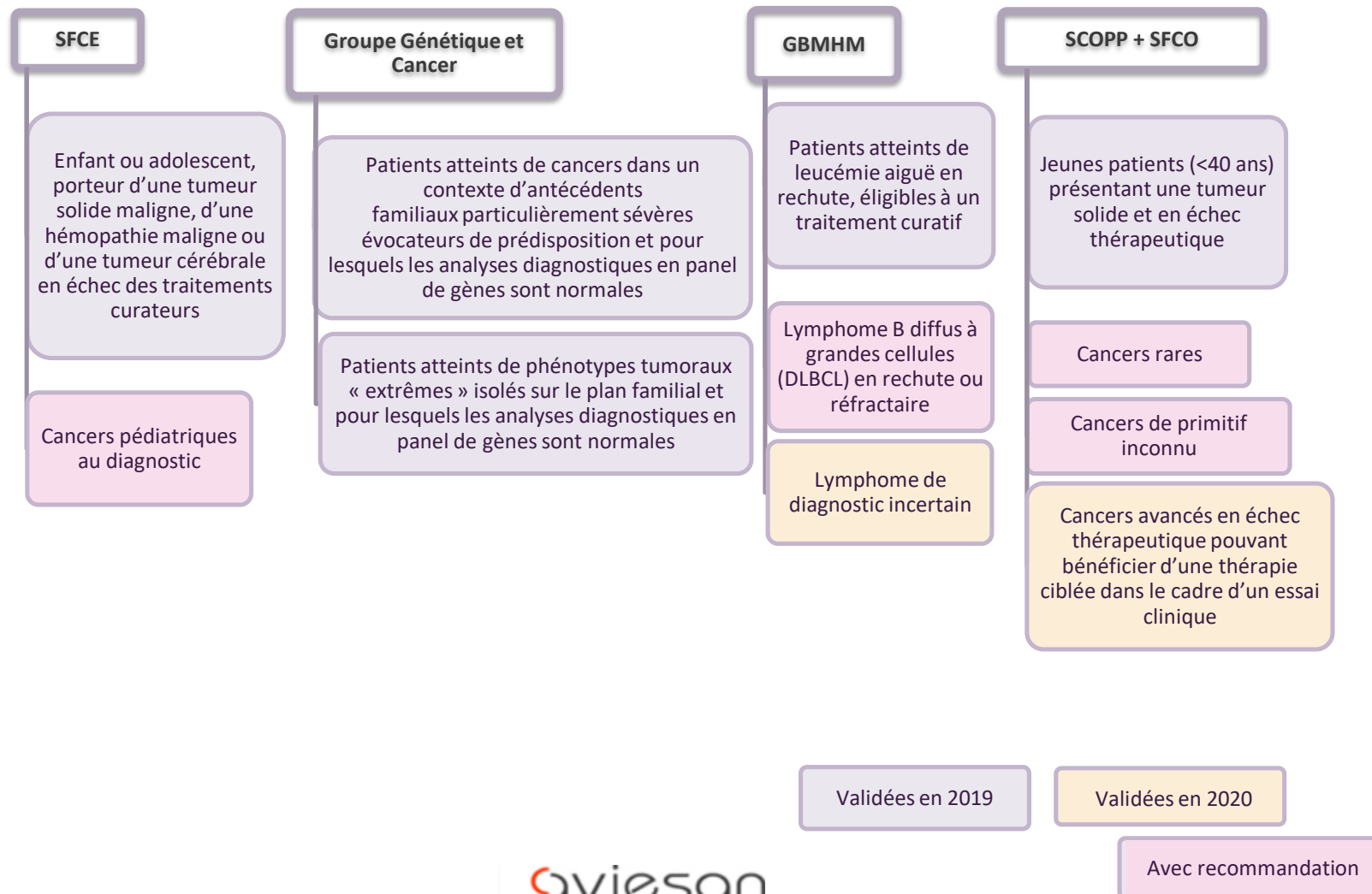
Avec recommandation

Pré-indications maladies rares (2)





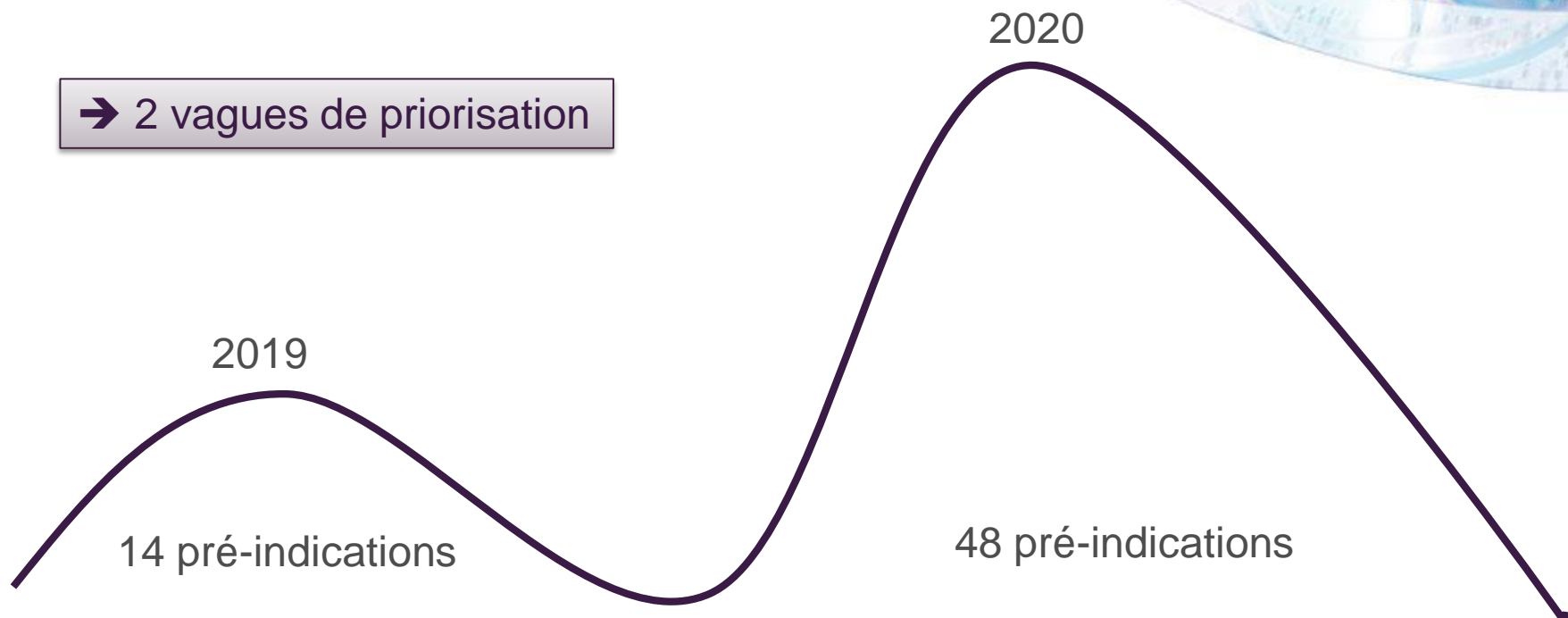
8 FRANCE MÉDECINE GÉNOMIQUE DE D... Pré-indications oncogénétique et cancer



Conclusion sur les pré-indications



→ 2 vagues de priorisation



- 51 pré-indications maladies rares (impliquant 21 FSMR)
- 11 pré-indications cancer et oncogénétique

FRANCE MÉDECINE
GÉNOMIQUE 2025

aviesan

PLAN FRANCE MÉDECINE GÉNOMIQUE 2025

**7 FÉVRIER
LANCEMENT DES PRÉ-INDICATIONS**

FRÉDÉRIQUE NOWAK & CHRISTEL THAUVIN

10

CADRAGE PRÉALABLE DE LA PRÉ-INDICATION

Pour chaque pré-indication retenue :

- Le porteur de la pré-indication doit définir :
 - Critères d'éligibilité des patients à la pré-indication
 - Arbre décisionnel de recours au STHD

- Possibilité de WGS en première intention avec panels *in silico* dans certaines pré-indications :
 - **Affiner l'arbre décisionnel du recours au STHD**

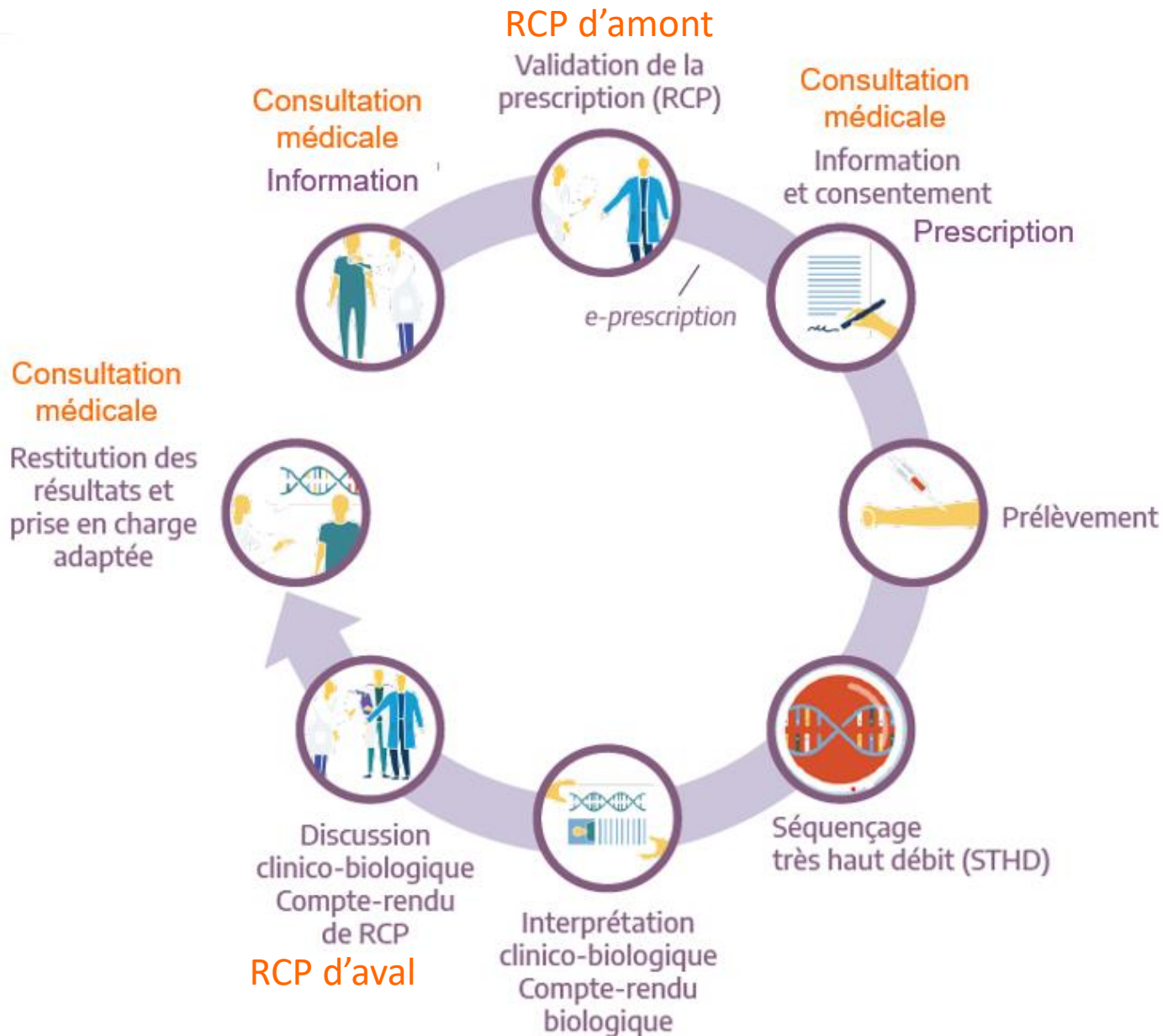
RCP d'amont



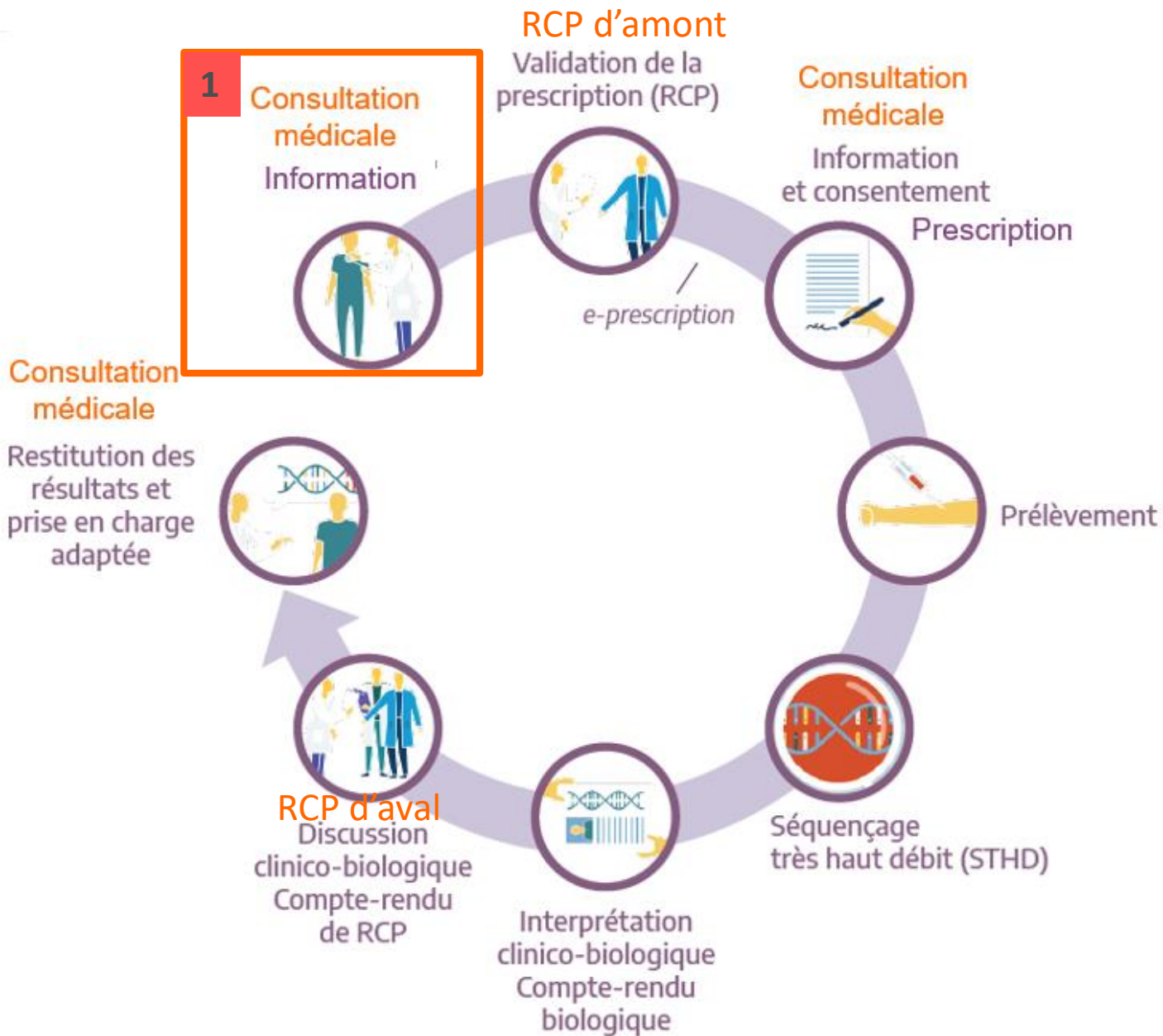
Ppt à remplir pour la page internet (+ calendrier RCP)

RCP	Type de la RCP (nationale, régionale, locale...)	Ville du coordinateur	Nom, prénom, et mail du contact

PARCOURS D'UNE PRÉ-INDICATION



PARCOURS D'UNE PRÉ-INDICATION



1ÈRE CONSULTATION MÉDICALE : INFORMATION DU PATIENT

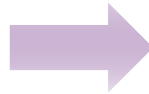


Patient

- *Eligible à une pré-indication*



Consulte



Notice d'information

Clinicien

- *Le prescripteur se rapproche du responsable de RCP pour la pré-indication pour connaître les critères de prescription (info sur le site du PFMG2025 prochainement)*

Prescripteur :

- ✓ fait partie d'un établissement de santé, privé ou public
- ✓ est rattaché à un CCMR, CRMR ou
- ✓ est habilité par une RCP

PAGE INTERNET : ORGANISATION D'UNE PRÉ-INDICATION



Accueil / Cardiomyopathies familiales

CARDIOMYOPATHIES FAMILIALES

Porté par la filière CARDIOGEN

Les cardiomyopathies constituent des causes majeures d'insuffisance cardiaque et de mort subite chez le sujet jeune.

Ces maladies du myocarde sont fréquemment d'origine génétique avec une transmission le plus souvent autosomique dominante, et plus de 70 gènes impliqués.

Après analyse par panel large, environ 50% des familles restent en impasse diagnostique.

Référents

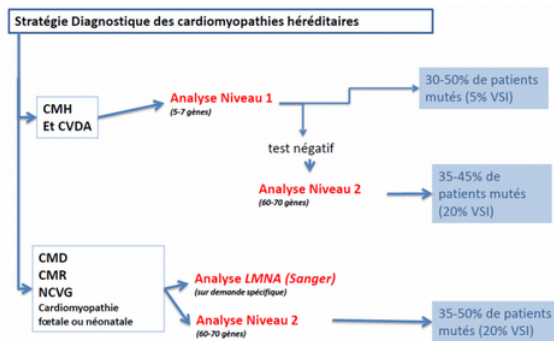
Clinicien : CHARRON Philippe & GANDJBAKHCH Estelle

Biologiste : RICHARD Pascale

Site internet du PFMG 2025 : 1 page par pré-indication

→ [Exemple](#)

PAGE INTERNET : ORGANISATION D'UNE PRÉ-INDICATION



Place du STHD dans la stratégie diagnostique

- *Forme familiale de cardiomyopathie (au moins deux atteints vivants).*
- *Panel diagnostique négatif (niveau 1 pour CMH & CVDA, niveau 2 pour les autres cardiomyopathies). La réalisation et l'exclusion des panels en amont reste nécessaire de par leur rendement diagnostique important.*
- **Le séquençage très haut débit (STHD) est ensuite décidé en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).**

La stratégie diagnostique a été formalisée sous forme d'arbres décisionnels dans le cadre de la Filière Nationale de Santé CARDIOGEN (et transmis/endossés par ANPGM 030)

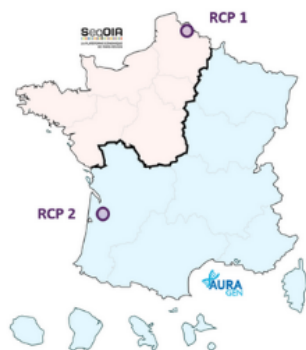
Critères avant d'envisager une discussion en RCP :

- *Forme familiale de cardiomyopathie (au moins deux atteints vivants): cardiomyopathie dilatée (CMD) ou hypertrophique (CMH) ou ventriculaire droite (CVDA) ou restrictive (CMR) ou Non compaction du VG (NCVG).*
- *Inclusion possible de 3 ou 4 sujets vivants de la famille incluant au moins 2 atteints avec cardiomyopathie (configuration variable avec possibilité d'inclure de 2 à 4 atteints, sujet sain possible si est parent non transmetteur ou si autre apparenté avec échocardiographie normale et âgé d'au moins 50 ans).*
- *Données disponibles pour les sujets atteints: histoire clinique, co-morbidités ne rendant pas compte de la maladie (HTA pour CMH, coronaropathie pour CMD etc), CR échocardiographie (et IRM si disponible), critères diagnostiques usuels présents –Panel diagnostique négatif (niveau 1 pour CMH & CVDA, niveau 2 pour les autres cardiomyopathies).*
- *Inclusion envisageable (consultation & prélèvement sanguin) dans l'un des centres de compétence ou de référence de la Filière nationale Cardiogen (www.filiere-cardiogen.fr) –En cas de famille incluible merci de contacter l'un des responsables RCP.*

PAGE INTERNET : ORGANISATION D'UNE PRÉ-INDICATION

Critères avant d'envisager une discussion en RCP :

- *Forme familiale de cardiomyopathie (au moins deux atteints vivants): cardiomyopathie dilatée (CMD) ou hypertrophique (CMH) ou ventriculaire droite (CVDA) ou restrictive (CMR) ou Non compaction du VG (NCVG).*
- *Inclusion possible de 3 ou 4 sujets vivants de la famille incluant au moins 2 atteints avec cardiomyopathie (configuration variable avec possibilité d'inclure de 2 à 4 atteints, sujet sain possible si est parent non transmetteur ou si autre apparenté avec échocardiographie normale et âgé d'au moins 50 ans).*
- *Données disponibles pour les sujets atteints: histoire clinique, co-morbidités ne rendant pas compte de la maladie (HTA pour CMH, coronaropathie pour CMD etc), CR échocardiographie (et IRM si disponible), critères diagnostiques usuels présents –Panel diagnostique négatif (niveau 1 pour CMH & CVDA, niveau 2 pour les autres cardiomyopathies).*
- *Inclusion envisageable (consultation & prélèvement sanguin) dans l'un des centres de compétence ou de référence de la Filière nationale Cardiogen (www.filiere-cardiogen.fr) –En cas de famille induable merci de contacter l'un des responsables RCP.*



RCP	Type de la RCP	Ville du coordinateur	Contact
1	Semi-national (Nord-Ouest/SeqOIA)	Lille	Pascal De Grootle (cardiologue) et Luisa Marsili (généticienne) pascal.degrootle@chu-lille.fr luisa.marsili@chu-lille.fr
2	Semi-national (Sud-Est/Auragen)	Bordeaux	Patricia Réant (cardiologue) et Caroline Thambo (généticienne) patricia.reant@chu-bordeaux.fr caroline.rooryck-thambo@chu-bordeaux.fr
	Coordination nationale (homogénéise et supervise les RCP 1 & 2)	Paris (la Pitié-Salpêtrière)	Philippe Charron, Estelle Gandjbakhch et Pascale Richard philippe.charron@aphp.fr estelle.gandjbakhch@aphp.fr pascale.richard@aphp.fr

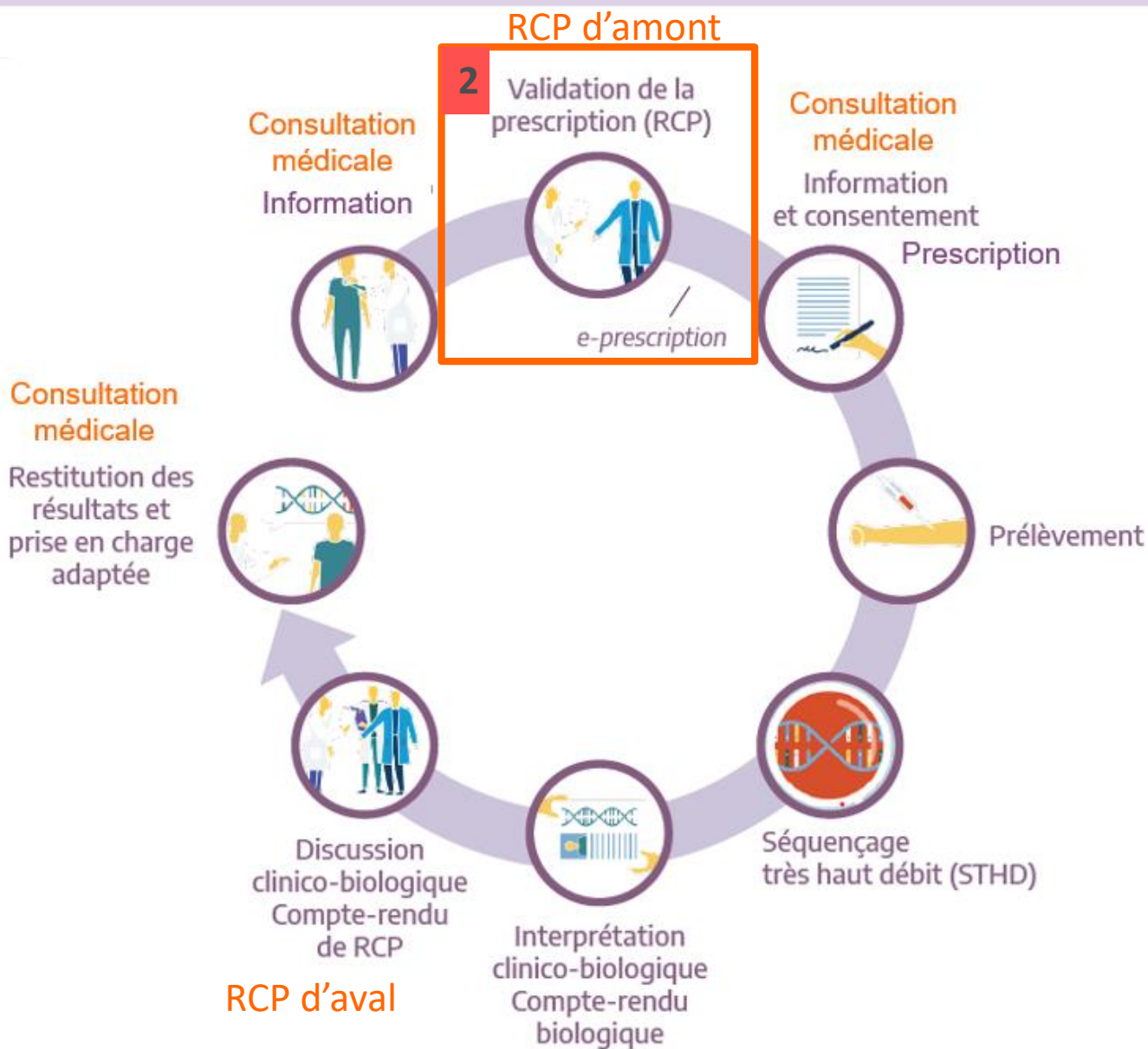
EN LIEN

PLAN DU SITE

CONTACT

MENTIONS LÉGALES

PARCOURS D'UNE PRÉ-INDICATION



Chaque prescription d'un STHD doit être validée par une RCP

Patient

- *Eligible à une pré-indication*

RCP d'amont



Consulte

Clinicien

Inscrit

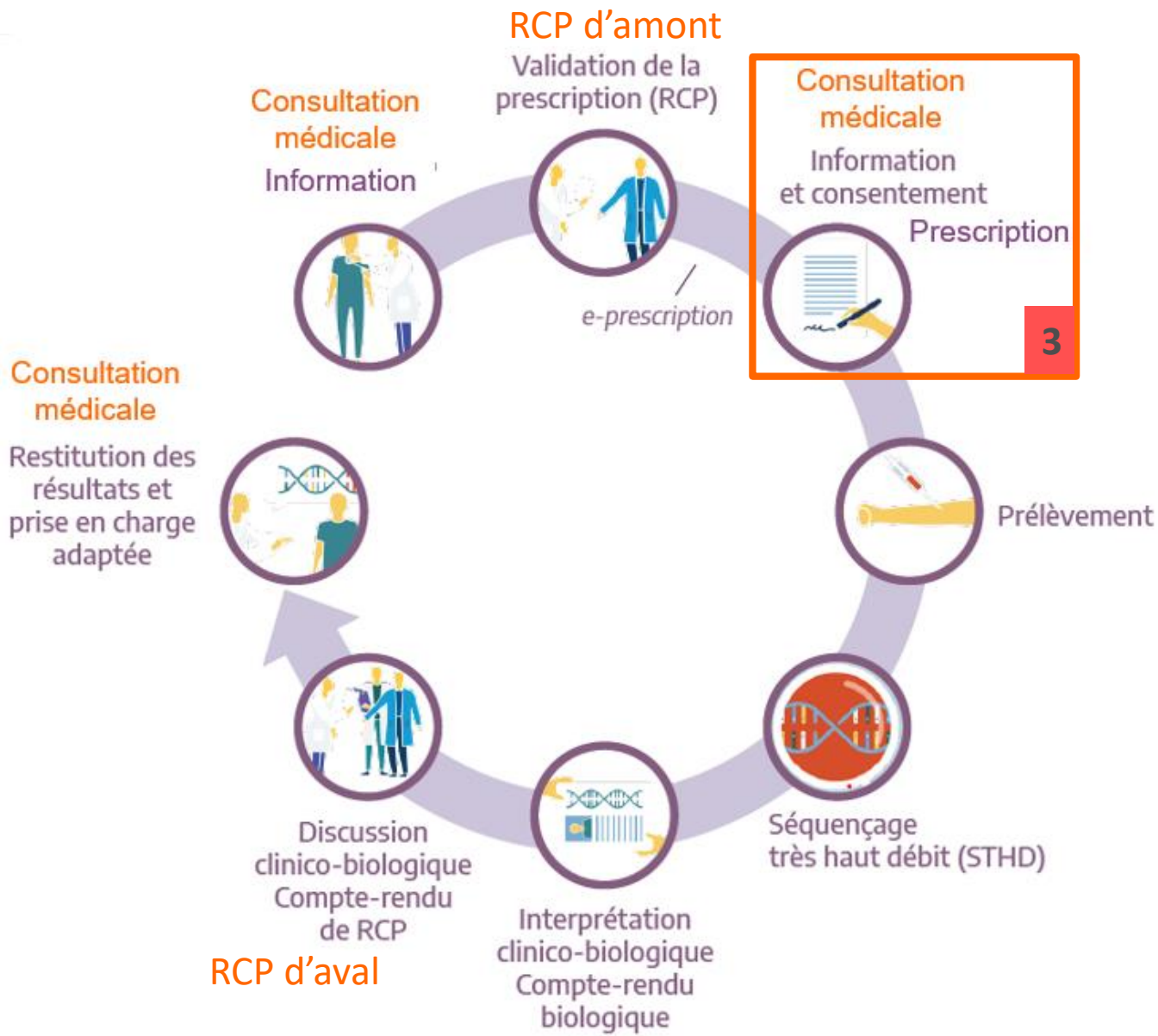
RCP d'amont

Possibilité de mettre en place :

- ✓ RCP nationales
- ✓ RCP (inter)régionales
- ✓ RCP locales, de proximité

Les RCP interrégionales et nationales pourront être sollicitées d'emblée ou en deuxième intention, comme RCP « de recours »

PARCOURS D'UNE PRÉ-INDICATION



2ÈME CONSULTATION : PRESCRIPTION



- 2^{ème} consultation :
 - **Consentement**
 - **Prescription**
 - **Prélèvement**

Patient

Clinicien

RCP d'amont

Formation *ad hoc* par
SeqOIA et AURAGEN
Lien vers tutoriel
→ s'inscrire

- Si dossier validé en RCP :
 - Le clinicien crée le dossier patient dans l'outil de e-prescription.
 - Le coordonnateur de la RCP valide dans l'outil de e-prescription*.

* Si RCP nationale, le coordonnateur de RCP devra se connecter aux 2 outils de e-prescription SPICE et AURAGEN en attendant l'outil national unique.



Tableau dynamique : actualisable

Déclaration des RCP dans SPICE et HYGEN :

RCP pré-test	Nom de la RCP	Nationale / Interrégionale / locale	CHU Coordonnateur	Liste des CHU participant à la RCP	Plateforme : AURAGEN ou SeqOIA	Contact / Coordonnateur(s) Nom, Prénom	Mail
RCP 1							
RCP 2							
RCP 3							

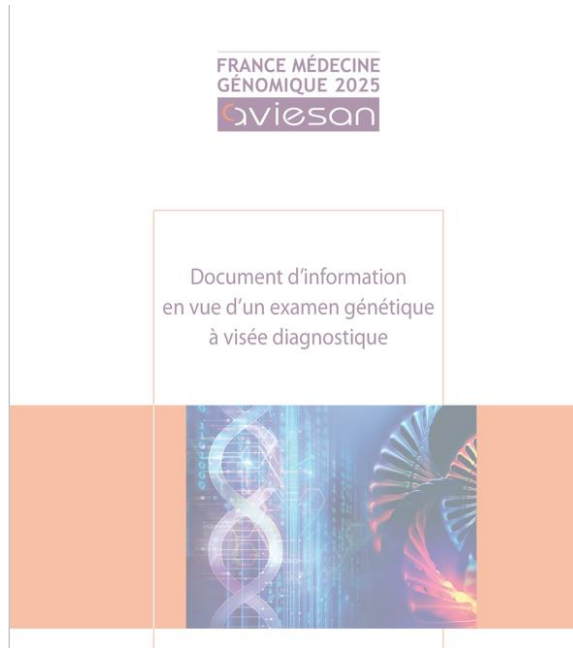
Déclaration des prescripteurs et des coordonnateurs de RCP dans SPICE et HYGEN :

ID	RPPS (ou ADELI à défaut)	Nom	Prénom	Spécialité / Fonction	Téléphone portable (nécessaire pour les personnes devant se connecter à l'outil RCP)	Email	CRM/CCMR/CHU	Rôle dans la RCP (coordonnateur, suppléant, prescripteur (demandeur), autre participant)
1								Coordonnateur, prescripteur
2								Coordonnateur, prescripteur
3								Prescripteur

NOTES D'INFORMATION ET CONSETEMENTS

Disponibles en ligne : pfm2025.aviesan.fr

Note d'information
A transmettre au patient



Consentement
Pré-rempli par les outils
de e-prescription
A télécharger et imprimer

Plan France Médecine Génomique 2025 Consentement pour l'examen à finalité médicale des caractéristiques génétiques d'une personne majeure¹

IDENTITE de la personne (étiquette ou nom, prénom et date de naissance)

Je [soussigné(e)] reconnais avoir été informé(e) par le : Dr. (tel / / / /)
 Conseiller en génétique (tel / / / /) sous la responsabilité du
Dr. (tel / / / /)

Sur l'examen des caractéristiques génétiques qui m'a été proposé

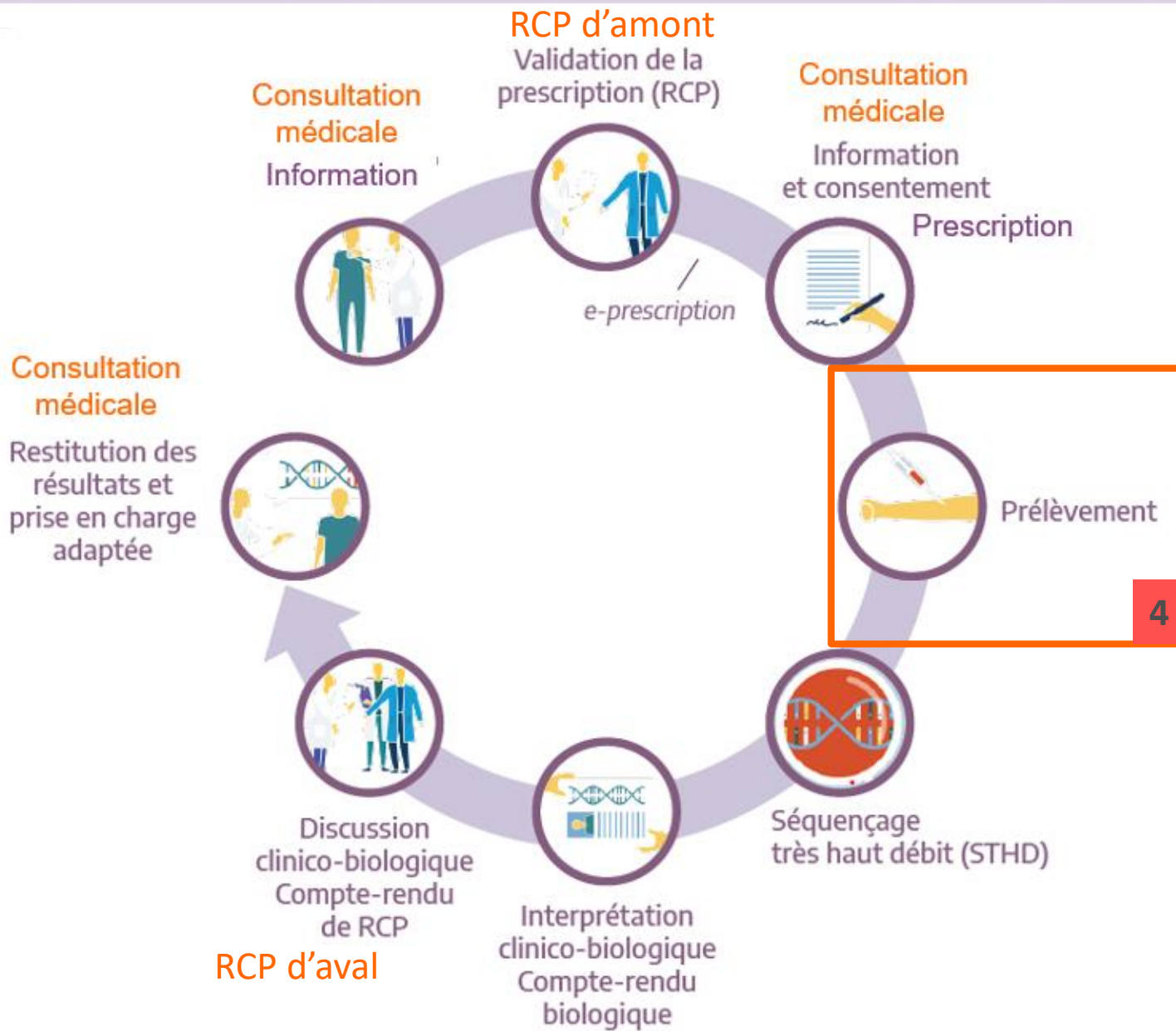
Pour l'examen diagnostique de (préciser obligatoirement le nom de la maladie ou groupe de maladies recherchées ou l'indication de l'examen prescrit):

J'ai reçu les informations portant notamment sur :

- La maladie recherchée, les moyens de la détecter, le degré de fiabilité des examens, les possibilités de prévention et de traitement, ainsi que les risques de transmission génétique de cette maladie, les conséquences possibles pour d'autres membres de ma famille, la nécessité de les informer et les modalités possibles de leur information ;
- La conservation et l'utilisation ultérieure possible de mes échantillons biologiques et des données issues de l'examen.

- ✓ Consentements pour les examens de génétique constitutionnelle disponibles
- ✓ Consentements cancer disponibles
- ✓ Consentement pour les fœtus et adultes sous tutelle : en cours d'élaboration

PARCOURS D'UNE PRÉ-INDICATION





Privilégier une zone de ramassage unique
Transporteur dédié à prévenir du ramassage

Sang périphérique: tubes EDTA
avec étiquettes nominatives de
l'établissement de santé

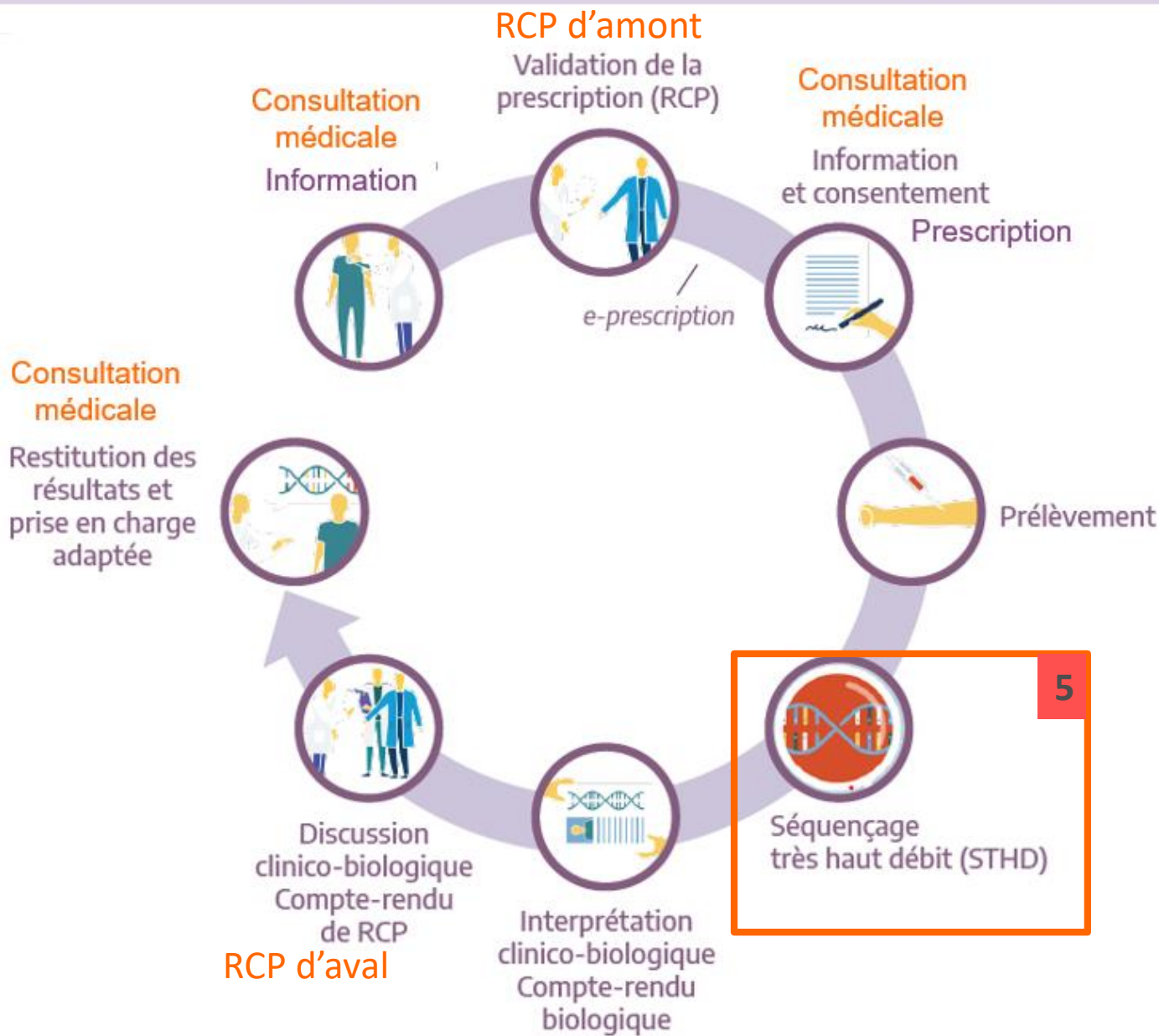
Cancer : prélèvement congelé
uniquement
(paraffine en cours de réflexion
par le CRefiX)

Fœtus : tissu fœtal congelé ou
ADN extrait (minimum 2 µg)

- Pas de liquide amniotique
- Pas de trophoblastes
- Pas de sang fœtal

Peut être envoyé avant les prélèvements
parentaux pour pré-analytique

PARCOURS D'UNE PRÉ-INDICATION





Maladies rares : analyse par trio à privilégier systématiquement*

* - Pour les enfants (<18 ans), trio avec prélèvements parentaux obligatoire, à l'exception des enfants adoptés, de parent(s) décédés, ou de couple mono/homoparental pour lesquels une analyse en solo ou en duo pourra être réalisée.

- Pour les adultes (>18 ans):

- trio avec prélèvements parentaux systématiquement privilégié pour les maladies sporadiques
- Formes familiales (jusqu'à 4 échantillons possibles)

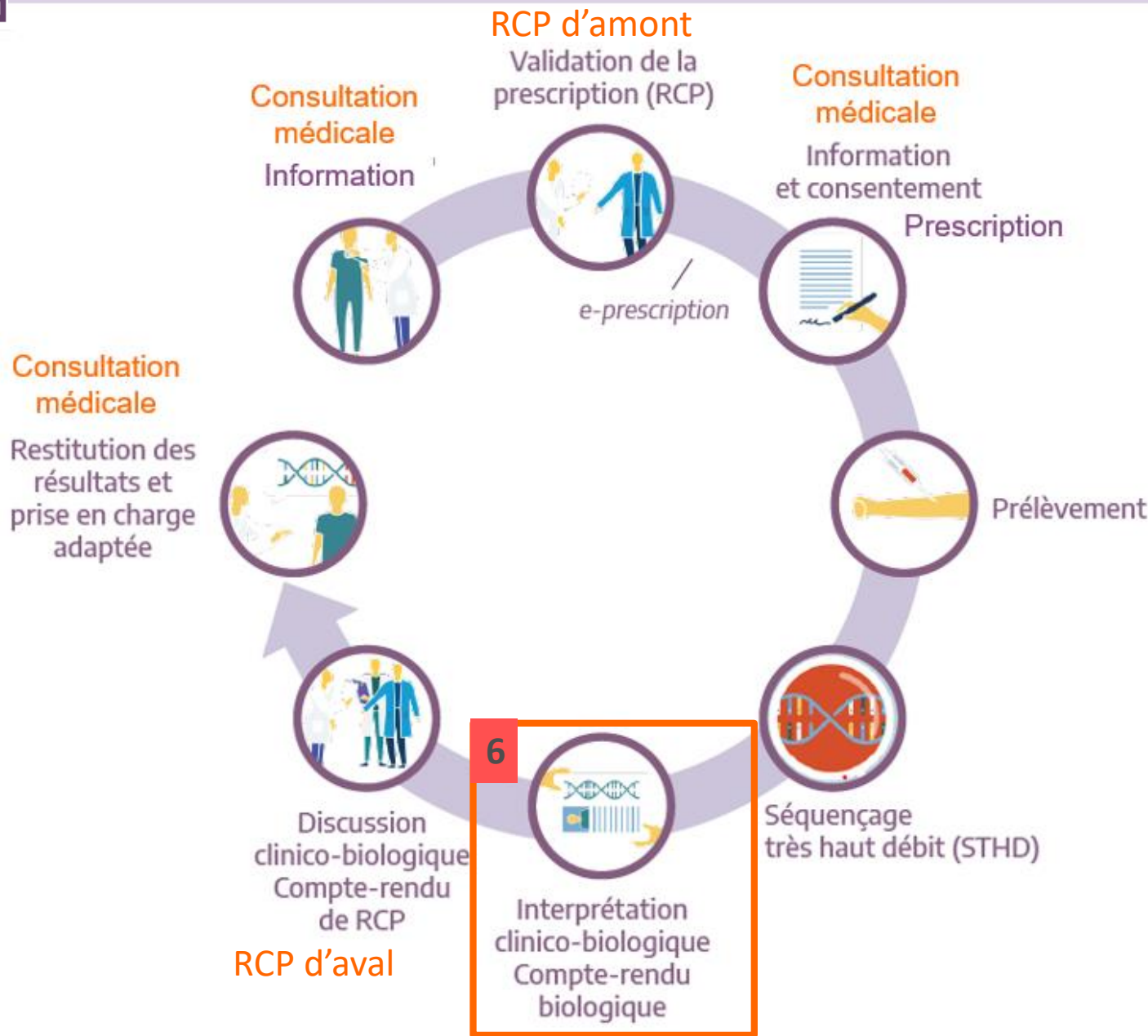
Cancer

- ✓ WGS tumoral entre 60X et 80X
- ✓ WGS constitutionnel entre 30X et 40X
- ✓ WES tumoral entre 150X et 200X
- ✓ RNASeq : 64 millions de paires de reads

Maladies rares

- ✓ WGS constitutionnel à 30X

PARCOURS D'UNE PRÉ-INDICATION



Types de variations génomiques rendues par les plateformes pour les maladies rares



SNV, INDELS, CNV et SV

Analyse par palier :

1. Transcrits de référence des gènes codant les protéines connus pour être impliqués dans la pré-indication
 2. Gènes connus pour être impliqués dans la pré-indication : analyse des *transcrits alternatifs, régions introniques, 5'UTR, 3'UTR et éventuellement régulatrices*
 3. Gènes codant les protéines et connus pour être impliqués en pathologie mendélienne: analyse du transcrit canonique, des transcrits alternatifs, des régions introniques, 5'UTR et 3'UTR et éventuellement régulatrices
- 3'** : A ce palier, l'analyse peut être complétée par une approche fondée sur la priorisation des gènes en fonction des anomalies phénotypiques référencées dans Human Phenotype Ontology (HPO)

Si nécessaire pour le diagnostic, l'analyse pourra être étendue aux gènes codant les protéines non connues pour être impliquées en pathologie humaine et les régions intergéniques.

Le rendu des résultats dépendra de la pré-indication et tiendra compte des recommandations des filières.

Possibilité de panels *in silico* sur liste de gènes limités pour palier 1

Types de variations génomiques rendues par les plateformes pour les cancers



> Analyse focalisée sur 3 types de variations actionnables (SNV, CNV (incluant les LOH) et transcrits de fusion (FT)), ainsi que sur les gènes connus de prédisposition au cancer.

> Liste des altérations somatiques concernant en priorité les régions géniques (incluant UTR et jonctions intron-exon), prioritisées par source de connaissances préalables (e.g. Census List, Cosmic) et par effet fonctionnel de l'altération.

> D'autres informations génomiques (évaluation de la charge mutationnelle, instabilité microsatellitaire) pourront également être fournies.

> Les FTs seront détectés à partir des données RNASeq et confirmés sur les données génomiques (WGS).



Interprétation par biologiste agréé par l'ABM

Biologistes intra + extra GCS participant à l'interprétation

→ possibilité de recours à experts externes

Suivi de la préindication :

- 1 biologiste national référent
- 2 biologistes en charge du suivi
 - 1 biologiste au sein du GCS AURAGEN,
 - 1 biologiste au sein du GCS SeqOIA



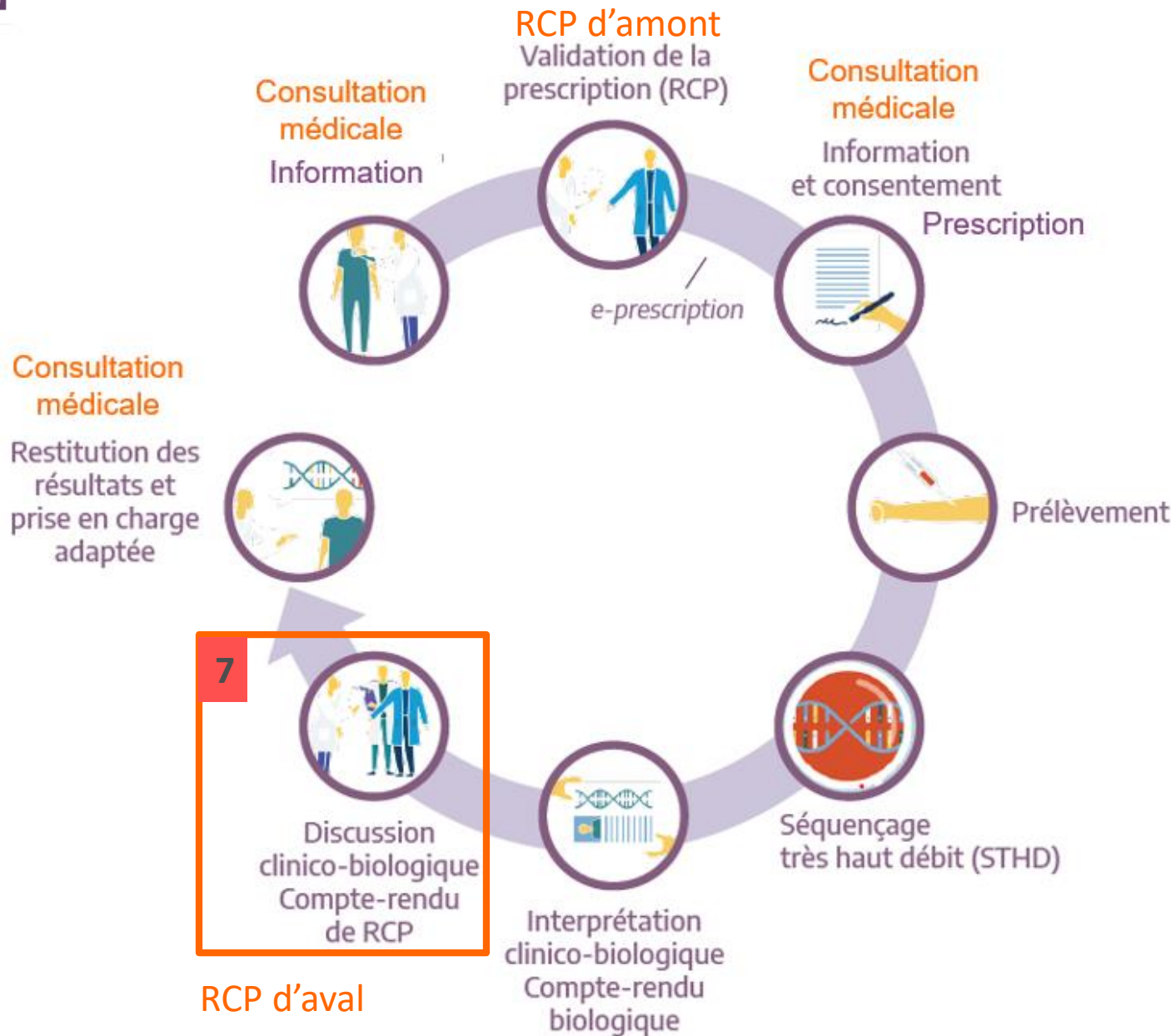
CR d'examen biologique pour discussion clinico-biologique

Interpréteurs externes : réflexion en cours



- La loi sur la biologie médicale (LBM) n'empêche pas le recours à un expert d'un autre laboratoire accrédité.
- L'interpréteur externe doit être formé aux outils des plateformes.
- Le Ministère en charge de la Santé expertise un modèle dans lequel les CHU employant des interpréteurs externes aux GCS des plateformes sont « membres associés » :
 - statut de membres associé à définir (i.e. pas d'association à la gouvernance);
 - rend possible la mise à disposition et la rémunération au premier euro;
 - mise en œuvre à définir dans un GT (modèle de convention, modalités de rémunération, etc.) piloté par le ministère.

PARCOURS D'UNE PRÉ-INDICATION





Maladies rares et oncogénétique

Cancer

Modifications du CR clinico-biologique ?

Oui

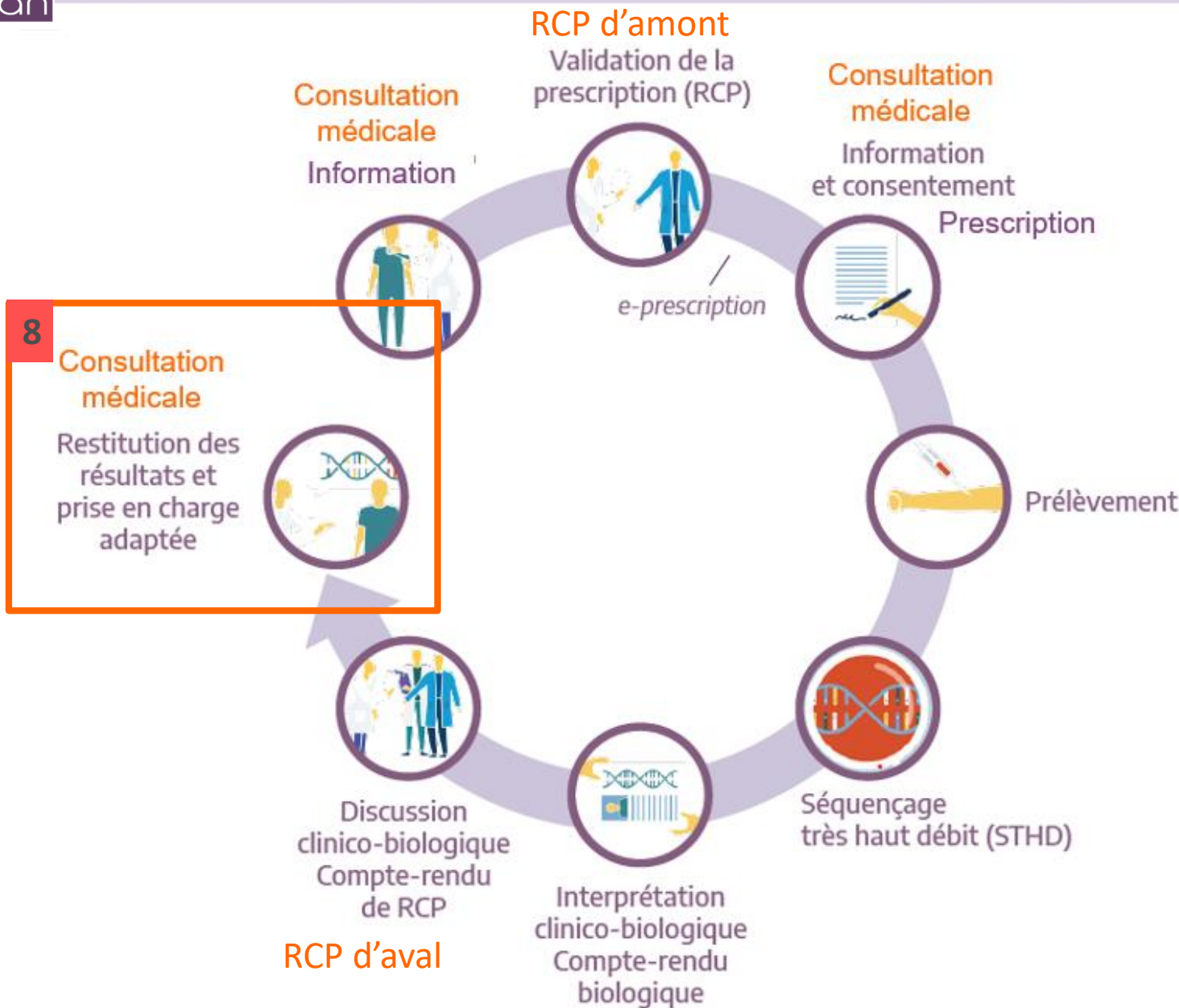
Non

Rédaction d'un 2^{ème} CR

Transmission
au prescripteur

Rédaction du CR de RCP et
envoi au prescripteur

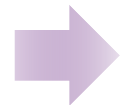
PARCOURS D'UNE PRÉ-INDICATION



RESTITUTION DES RÉSULTATS AU PATIENT



- Restitution du résultat par le médecin prescripteur
- Conseil génétique
- Prescription d'un traitement
- (Accompagnement psychologique)



Adapter la prise en charge

FRANCE MÉDECINE
GÉNOMIQUE 2025

aviesan

MISE EN PLACE

37

AU DEMARRAGE :

- Clinicien référent et biologiste référent pour la pré-indication
- 2 biologistes en charge du suivi
 - 1 biologiste au sein du GCS AURAGEN,
 - 1 biologiste au sein du GCS SeqOIA
- **Le fichier Excel pour déclarer les RCP**, les prescripteurs et les coordonnateurs de RCP dans SPICE et AURAGEN
- **Le fichier PPT de présentation de la pré-indication** pour mise en ligne sur le site PFMG2025
 - Présentation synthétique de la pré-indication
 - Critères d'éligibilité des patients à la pré-indication
 - Arbre décisionnel de recours au STHD
 - Liste des RCP d'amont
- **La liste des gènes :**
 - Panel de première intention
 - Des gènes connus hors panel

ENSUITE :

- Bilan d'activité trimestriel

FRANCE MÉDECINE
GÉNOMIQUE 2025

aviesan

SUIVI

- La HAS suit les pré-indications en vue de leur évaluation ultérieure.
- Pour identifier les freins et accompagner les pré-indications :

Tableau d'activité trimestriel

FRANCE MÉDECINE GÉNOMIQUE 2025 viesan		Rapport d'activité des pré-indications 2019 n°1 Activité effectuée jusqu'au 31 décembre 2019													
Nom de la pré-indication															
Nombre de patients annoncés par an															
Filière	RCP						Nb de patients inscrits à une RCP d'amont en moyenne	Nb de dossiers examinés			Nb de dossiers déposés dans l'outil de e-prescription		Nb de prélèvements envoyés		
	Organisation	Nb sur le territoire	Fréquence	Nb d'ETP impliqués pour chaque RCP	Type de professionnels impliqués			Acceptés	Refusés	Nb de patients en attente de consultation	SPICE (SeqDIA)	HYGEN (AURAGEN)	SeqDIA	AURAGEN	
	Nationale														
	Interrégionale														
	locale														
Avez-vous rencontré des difficultés à mettre en place la pré-indication ?		OUI/NON													
Si oui, quels en sont à votre avis la(les) raison(s) ?															
Commentaires libres															

TABLEAU D'ACTIVITÉ

Nom de la pré-indication						
Nombre de patients annoncés par an						
Filière	RCP					
	Organisation	Nb sur le territoire	Fréquence	Nb d'ETP impliqués pour chaque RCP	Type de professionnels impliqués	
	Nationale					
	Interrégionale					
	locale					

TABLEAU D'ACTIVITÉ

Nb de patients inscrits à une RCP d'amont	Nb de dossiers examinés		Nb de patients en attente de consultation	Nb de dossiers déposés dans l'outil de e-prescription		Nb de prélèvements		Nb de dossiers examinés en RCP d'aval	Prévisions d'activité	
	Acceptés	Refusés		SPICE (SeqOIA)	HYGEN (AURAGEN)	SeqOIA	AURAGEN		S1 2020	2020

Avez-vous rencontré des difficultés à mettre en place la pré-indication ?	
Si oui, quels en sont à votre avis la(les) raison(s) ?	
Commentaires libres	

- Recommandation RCP d'amont MR et cancer

.....
**Recommandations pour l'organisation des Réunions
de Concertation Pluridisciplinaire d'amont Maladies Rares et
Oncogénétique constitutionnelle.**
.....

- Recommandation RCP d'aval cancer (MR en cours)
 - Recommandations pour l'analyse TRIO
 - Consentements (5 modèles), en cours : foetus et majeur sous tutelle
 - Versions anglaises des documents de consentement et notices d'information
-
- Tutoriel SeqOIA et AURAGEN sur site internet :
<https://laboratoire-seqoia.fr/>
<https://www.auragen.fr/>

- Site internet du PFMG2025
 - documents de recommandations libres de téléchargement bientôt disponibles
 - 1 page web avec fiche technique téléchargeable par pré-indication

- Autres supports possibles à discuter
 - Diaporama disponible pour réunions de filières, d'information dans les établissements de santé
 - Abstracts (+/- poster +/- diaporama) pour congrès médicaux nationaux
 - Maladies rares à discuter avec chaque filière (Assises Françaises de Génétique Humaine, Rare, Fondation Maladies rares, JESFC, CMG, congrès urgences, journées scientifiques de l'AFEF, JFHOD, GFHGNP, ANGH, SFEIM, SFP, JNLF, ANLLF, SFNP,SFE, Séminaire d'Endocrinologie Pédiatrique , JSFM, JDP,)
 - Cancer : journées scientifiques des sociétés savantes

FRANCE MÉDECINE
GÉNOMIQUE 2025

aviesan

ÉVALUATION MÉDICO-ÉCONOMIQUE

45

EVALUATION DE L'IMPACT SUR LE PARCOURS DE SOINS

- On cherche à mesurer l'impact du séquençage sur les décisions prises pour le patient au moment de la RCP d'aval et à 1 an.
- **Exhaustif** (tous les patients cancer et maladies rares)
- **Socle commun**: pour toutes les indications il doit être possible de répondre oui à au moins 1 question
- **Non ambigu** (oui/non)
- Des données plus fines et adaptées aux pathologies, les données de consommation de soins précises seront recueillies par ailleurs avec une étude qualitative et le chaînage SNDS

■ RCP d'aval

1. mutation actionnable dans le cadre d'une AMM/ ATU
2. mutation actionnable dans le cadre d'une AMM dans une autre indication
3. mutation actionnable dans le cadre d'un essai clinique
4. identification des bases génétiques de la maladie
5. Patient décédé

■ 1 an

1. le patient a reçu ce traitement
2. le patient a reçu ce traitement
3. Patient inclus

■ RCP d'aval

1. identification des bases génétiques de la maladie ou diagnostic
2. information de la parentèle
3. projet parental/ conseil génétique
4. prise en charge thérapeutique en lien avec les anomalies génétiques identifiées
5. Modification de prise en charge indépendamment des anomalies génétiques identifiées
6. Patient décédé

A part:

- Données incidentes rendues
- les données incidentes ont entraîné une prise en charge spécifique
- variants pharmacogénétiques

■ 1 an

1. Diagnostic rendu
2. Information donnée
3. Consultation conseil génétique
4. Traitement de la maladie
5. Autres traitements



SAVE THE DATE 12 MAI APRÈS-MIDI



MERCI DE VOTRE ATTENTION

RETROUVEZ-NOUS SUR :

PFMG2025.AVIESAN.FR