

FRANCE MÉDECINE
GÉNOMIQUE 2025

aviesan

Réunion d'échanges PFMG 2025

14 septembre 2020

1

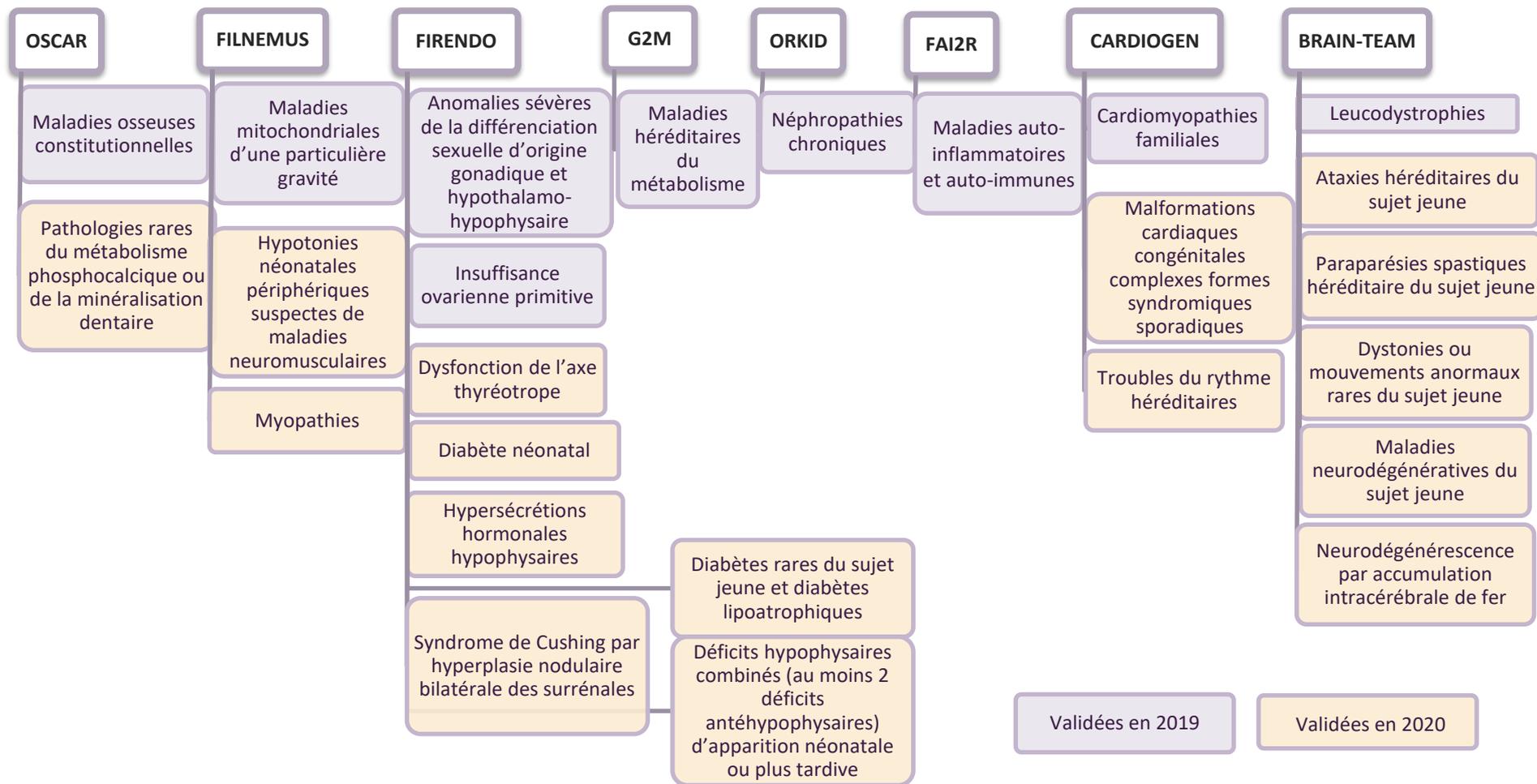
Introduction

14h-14h20	<p>Introduction</p> <ul style="list-style-type: none">- Les préindications 2019 et 2020- Les préindications 2020 sous réserve et avec recommandation de l'HAS
14h20-15h	<p>1. Laboratoires de biologie médicale</p> <ul style="list-style-type: none">- Bilan d'activité des LEM AURAGEN et SeqOIA <p><i>Questions/réponses</i></p>
15h-16h	<p>2. Avancées générales du plan</p> <ol style="list-style-type: none">Projets pilotesAccès aux données pour les projets de rechercheRecueil de donnéesImplication des patients <p><i>Questions/réponses</i></p>
16h-17h	<p>3. Mise en place des circuits</p> <ol style="list-style-type: none">Mise en commun des circuits amonts <p><i>Questions/réponses</i></p> <ol style="list-style-type: none">Assistants de e-prescription <p><i>Questions/réponses</i></p> <ol style="list-style-type: none">Circuits cancer <ul style="list-style-type: none">- FFPE/congelé- Gestion des données constitutionnelles pour les préindications de cancérologie <p><i>Questions/réponses</i></p> <ol style="list-style-type: none">Communication <ul style="list-style-type: none">- Pages préindications, kits, newsletter, plaquettes- Documents disponibles <p><i>Questions/réponses</i></p> <ol style="list-style-type: none">Accès aux interpréteurs externes (GT, recensement) <p><i>Questions/réponses</i></p>

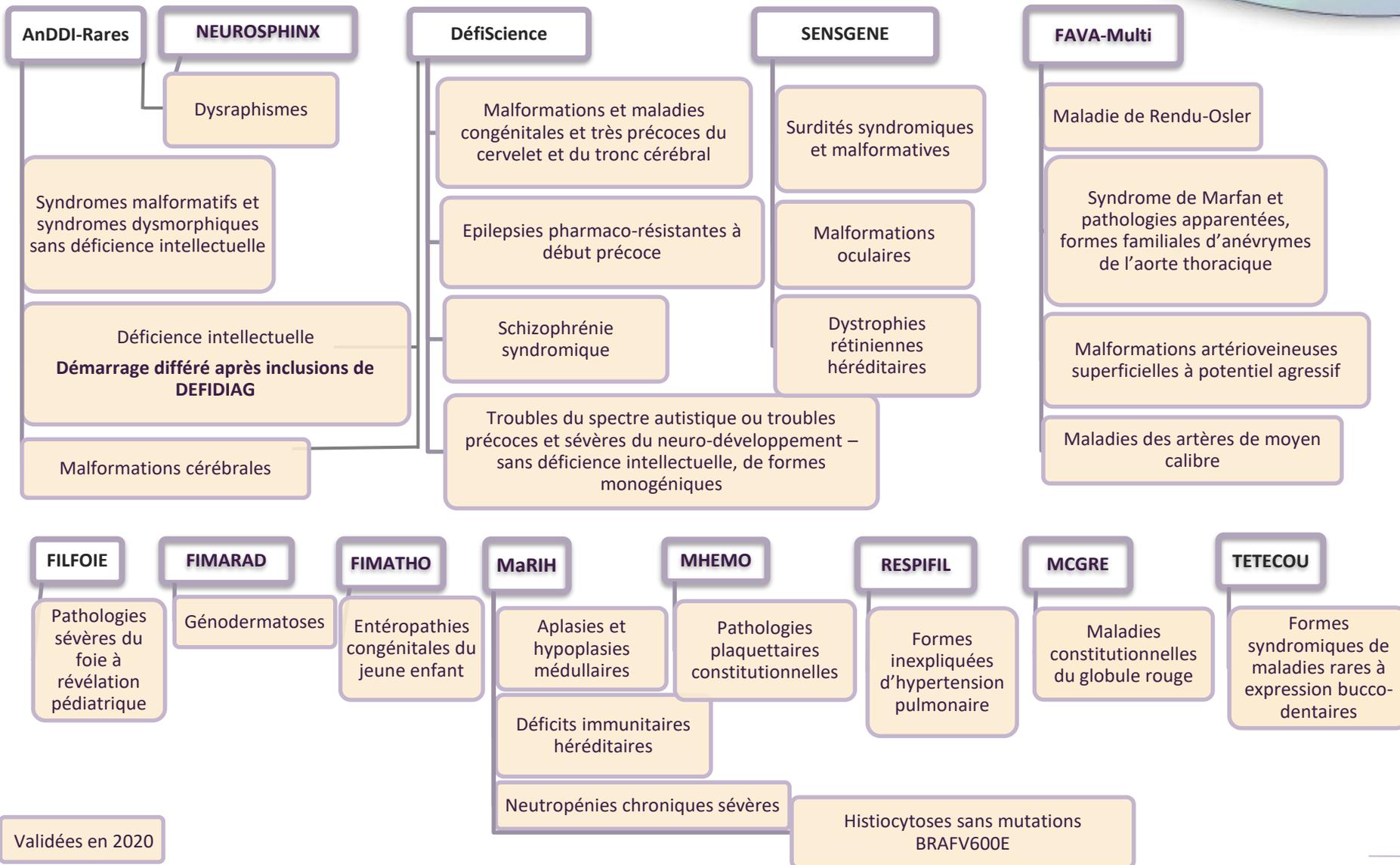
Les préindications 2019 et 2020

- 51 pré-indications pour les maladies rares
 - 2 pré-indications en oncogénétique
 - 8 pré-indications en cancérologie
- ⇒ **61 pré-indications PFMG2025**

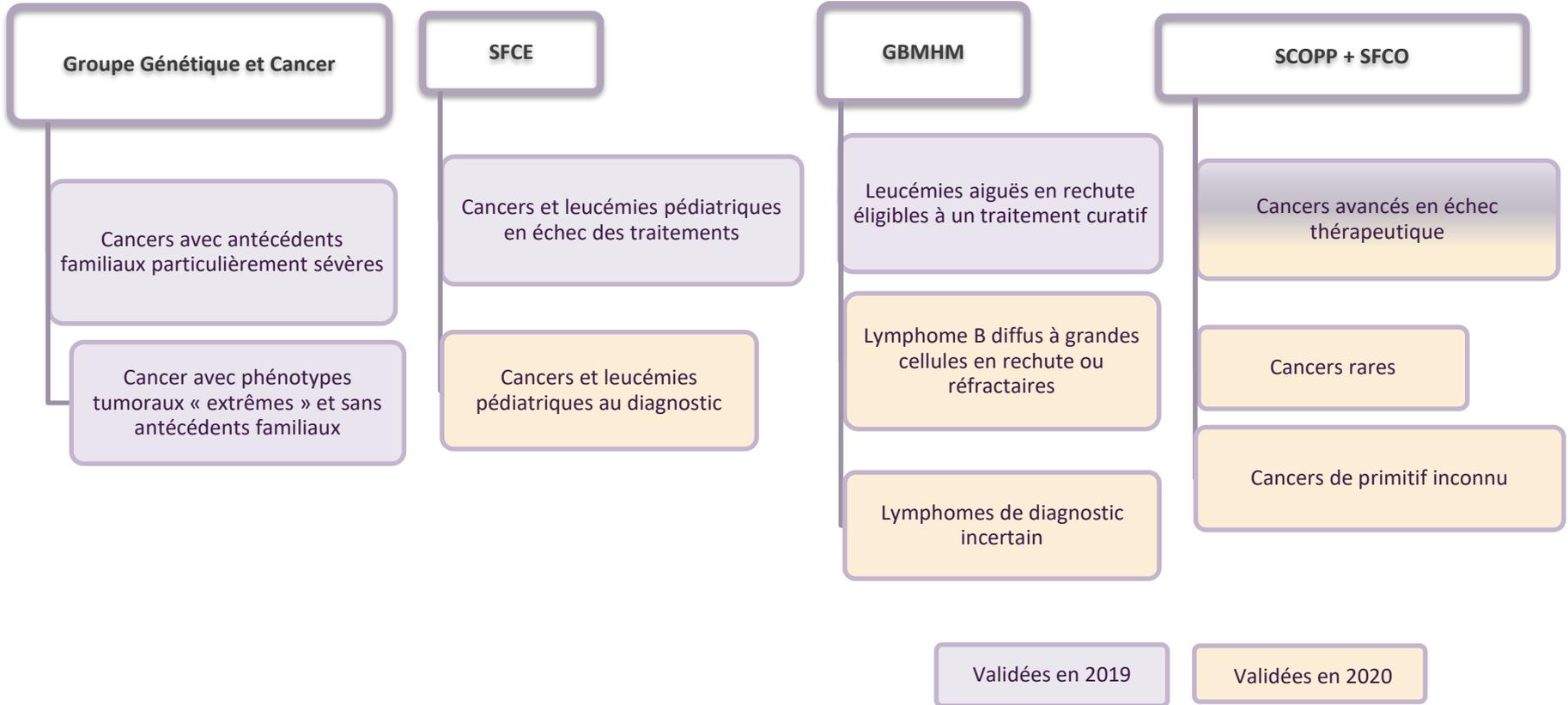
Pré-indications maladies rares (1)



Pré-indications maladies rares (2)



Pré-indications oncogénétique et cancer



- Troubles du spectre autistique ou troubles précoces et sévères du neuro-développement – sans déficience intellectuelle, de formes monogéniques
- Syndrome de Cushing par hyperplasie nodulaire bilatérale des surrénales

**2 préindications
validées au COMOP de juillet 2020**

Les préindications 2020 sous réserve ou avec recommandation de la HAS

Mutualisation des RCP amont avec RCP d'amont syndromes malformatifs

- Malformations cardiaques complexes
- Malformations oculaires
- Formes syndromiques de maladies rares à expression bucco-dentaires
- Dysraphismes
- Malformations cérébrales
- Déficience intellectuelle

Pré-indications avec recommandations & réserves d'ordre technique

- **Cancers primitifs inconnus** : recommandation de se rapprocher du CRefIX pour évaluer la faisabilité de rechercher des signatures transcriptionnelles
- **Histiocytoses sans mutations BRAFV600E** : sous réserve de faisabilité technique. Elaboration du pipeline bio-informatique pour l'analyse du RNAseq
- **Aplasies et hypoplasies médullaires** : sous réserve de faisabilité technique. Analyses WGS sur fibroblastes



Recommandations sur les pré-indications

Process

- sollicitation par le pilotage du plan - faisabilité/maturité technique (bioinfo)
- instruction du dossier avec les porteurs
- emission d'une recommandation sous forme de scénarii -> ne pas multiplier les cas particuliers sur les PF
 - modification de la proposition initiale pour entrer dans le cadre «standard»
 - projet exploratoire Crefix (+ PF)

Cas traités en 2020

- Variants SNV ab-initio en RNASeq (*Histiocytoses* (KC)) : -> taux de FP élevé
=> projet exploratoire pour établir un protocole -> données RNAseq standard des PF
(travail en cours avec DPO Inserm pour le transfert de données)
- RNASeq en expression (*Myopathies* (MR), *CUP* (Cancer)) : -> pas de RNASeq prévu (MR) ou en expression (KC)
(MR) => en instruction (partie WET (kits) et DRY (pipelines avec les bioinfos du domaine))
(KC) => projet en cours Curie/Sequoia - le Crefix formulera une recommandation au vu des résultats.
- WGS (MR) sur échantillons non-sanguins (*Aplasies médullaires*) : -> compatibilité ADN fibroblastes en culture
=> préfiltrage (panels profonds - hors FMG) et traitement «standard» trio des cas négatifs - réception ADN



Recommandations sur les pré-indications

Bilan sur les recommandations en lien avec les pré-indications MR et cancer:

Expression du besoin d'élargissement du « portefeuille de rendus »

Cancer: appel de variant & analyse quantitative de l'expression des gènes à partir de données de RNASeq ?

MR: implémentation du RNASeq ?

Cancer: Analyse des SVs (coll. en cours avec muGenomics (PCAWG & P. Campbell)

=> **points d'attention:**

- risque de surcharge des PFs (trop de cas particuliers = contradictoire avec un fonctionnement de production)
- limite soin versus recherche

CRefIX:

- collaboration avec les équipes de chaque domaine pour utiliser & évaluer les outils existants et permettre un transfert des protocoles et/ou pipelines logiciels vers les plateformes
- nécessité de transfert des données des plateformes vers le CRefIX pour évaluation

Aplasies

Pour le périmètre **AURAGEN** : envoi de la biopsie de peau au CBC, HCL (Dr Isabelle Rouvet) pour culture de fibroblastes

Pour le périmètre **SEGOIA** : envoi de la biopsie de peau au Service d'Hématologie de l'Hôpital Saint Louis (Pr Jean Soulier) pour culture de fibroblastes

Cancers et leucémies pédiatriques au diagnostic

- Regroupe plusieurs pathologies tumorales présentant des spécificités différentes en termes :
 - de bénéfice attendu du STHD
 - d'organisation du parcours de soins
 - Retenue en 2020 avec les recommandations suivantes :
 - transmettre préalablement l'ensemble des arbres diagnostiques intégrant la place du STHD pour chacune des pathologie tumorales concernées ;
 - définir préalablement les données à recueillir en vue de démontrer le bénéfice du STHD dans ces indications ;
 - définir des jalons pour la mise en œuvre de cette pré-indication.
- ⇒ Travail de la SFCE par comité de pathologie pour préciser la place des examens moléculaires et du STHD
- ⇒ Validation de la pré-indication au COMOP du mois de juillet
- ⇒ Organisation des circuits en cours et articulation avec le projet médico-économique Seqogen à mettre en place

Bilan

Pré-indications opérationnelles mais pas encore actives :

- Les circuits en amont ont été définis
- Les RCP d'amont ont été créées dans Spice et Hygen
- Pas de dossier patient dans Spice et Hygen

Pré-indications actives :

- Au moins un dossier patient est inscrit dans Spice ou Hygen

	Maladies rares	Oncogénétique	Cancers
Pré-indications opérationnelles non actives	6	0	1
Pré-indications actives	35	2	4

FRANCE MÉDECINE
GÉNOMIQUE 2025

aviesan

Réunion d'échanges PFMG 2025

14 septembre 2020

18

Laboratoires de
biologie médicale

Bilan d'activité des LBM AURAGEN et SeqOIA

Bilan d'activité global au 31 Août 2020

		SeqOIA	AURAGEN
Dossiers inscrits dans SPICE / HYGEN avec avis favorable de la RCP d'amont	Maladies rares	673	489
	Oncogénétique	34	35
	Cancer	64	158
	TOTAL	771	682
Séquençage	Dossiers complets séquencés	388	210
	Dossiers complets en attente de séquençage	31	137
	Dossiers validés en RCP et en attente de réception des échantillons	352	335
Rendu au Prescripteur	Dossiers Maladies rares et Oncogénétique avec CR rendu au prescripteur	16 positifs	2
	Dossiers Maladies rares et Oncogénétique avec CR en cours	78	39
	Dossiers Cancer avec CR en cours	12	8
	Dossiers Cancer avec CR rendu au prescripteur		25

Répartition des prescriptions par pré-indication

Maladies rares et oncogénétique :

- 50% des prescriptions = pré-indications 2019
- 33% des prescriptions = « syndromes malformatifs sans DI »
- 27% des prescriptions = 17 autres pré-indications actives

Cancers :

- 73% des prescriptions = « cancers avancés en échec thérapeutique »

RCP AURAGEN ET SEQOIA

- **Périmètre AURAGEN :**
 - 55 RCP maladies rares (259 profils RCP)
 - 11 RCP cancers (60 profils RCP)
 - 1 RCP oncogénétique nationale (3 profils RCP)

- **Périmètre SeqOIA :**
 - 60 RCP maladies rares
 - 8 RCP cancers (7 en cours)
 - 1 RCP oncogénétique nationale

Prescription par établissement

- **Périmètre AURAGEN** : établissements prescrivant le plus toutes pré indications confondues, top 3
 - CHU Montpellier 180
 - Hospices Civils de Lyon 152
 - CHU Dijon 100
 - Prélèvements provenant de 33 établissements
- **Périmètre SeqOIA** : établissements prescrivant le plus toutes pré indications confondues (total de 882), top 3
 - AP-HP 572
 - CHU Lille 80
 - CHU Angers 38
 - Prélèvements provenant de 28 établissements

Répartition des prescriptions par ville du prescripteur

Périmètre SeqOIA :

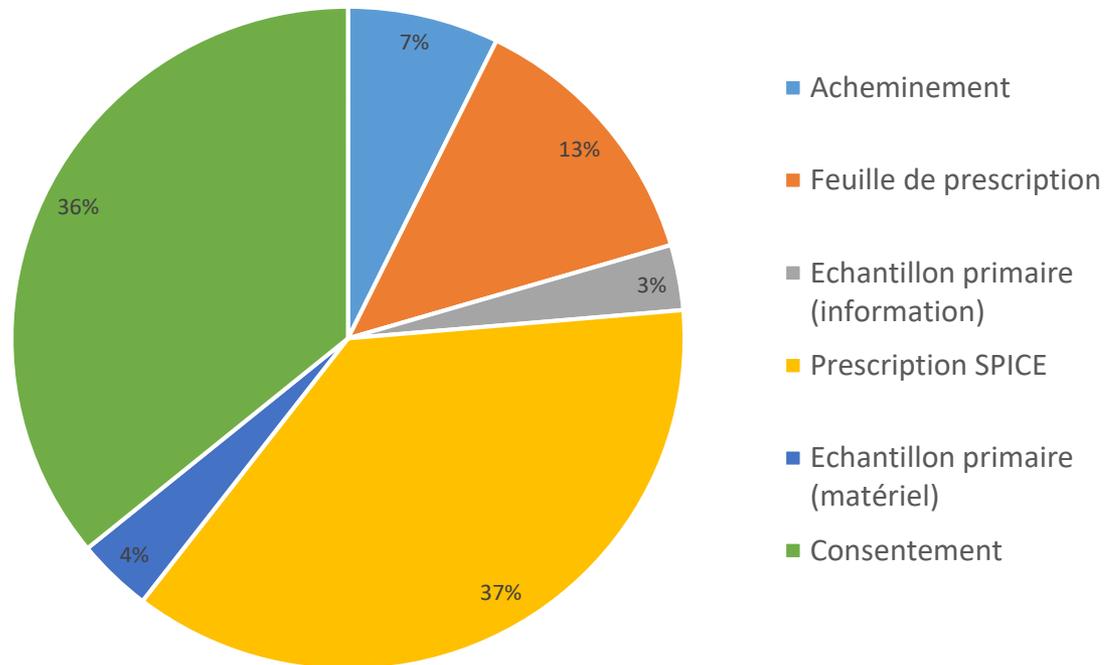
- 712 prescripteurs répartis dans 14 villes (27 établissements)
- Des prescriptions ont été enregistrées dans 11 villes (15 ETS)
- Paris = 70% des prescriptions

Périmètre AURAGEN :

- 714 prescripteurs répartis dans 21 villes (33 établissements)
- Des prescriptions ont été enregistrées dans 21 villes (33 ETS)
- 2 établissements d'Outre Mer ont prescrit
- 79 % des prescriptions hors le périmètre AURAGEN

NON CONFORMITES SeqOIA

- 31% de dossiers non conformes (138/444)
- Top 3 : Consentement, Spice et Feuille de prescription
- Amélioration par rapport à 2019



NON CONFORMITES AURAGEN

- Depuis janvier 2020
 - 64 % de dossiers avec une non conformité
 - 6,6 % de dossiers avec double non conformités
- Top 3 des non conformités
 - 41,6 % problème sur le consentement
 - 40,6 % problème sur la feuille de transfert
 - 13,5 % problème lors de la prescription

- **Périmètre AURAGEN** Maladies rares - Difficultés
 - Praticiens avec compte prescripteurs et RCP valident la RCP avant de l'avoir désignée.
 - Besoin encore de beaucoup d'assistance pour la prescription
 - Difficile parfois de savoir si nous avons le dossier (cas index et apparentés) complet : difficulté pour notre organisation
 - Les ADN extraits reçus nous posent plus de problèmes pour la préparation des librairies : moins bon rendement et hétérogénéité de profondeur (Protocole PCR Free)

● **Périmètre SeqOIA** Maladies rares

- Outils d'interprétation : GLEAVES constitutionnel (Groupe Bio-info SeqOIA Génétique constitutionnelle)
- 12 Sessions de formation ayant permis l'habilitation initiale de 82 Praticiens du GCS SeqOIA couvrant la quasi-totalité des pre-indications
- Tous les praticiens habilités SeqOIA ont un agrément ABM, ont été co-optés par le biologiste responsable de la pre-indication et ont accès aux données GLEAVES
- Prise en charge des dossiers par un biologiste expert de la pre-indication tracée dans GLEAVES
- Structuration des échanges entre les biologistes via un dispositif de type chat intégré à l'application GLEAVES et permettant de tracer les échanges
- 20 comptes-rendus signés et rendus au prescripteur
- Délai minimum entre réception des échantillons et interprétation : 3 semaines (validé dossier ID SPICE 1B027)

- **Périmètre AURAGEN** Maladies rares
 - Outils d'interprétation : Cutevariant utilisable uniquement par les biologistes AURA (question de sécurité d'accès aux données)
 - Organisation de réunions de validation internes (RVI) par pré indication avec un coordonnateur
 - 40 dossiers en cours
 - La signature de convention de mise à disposition est en attente de signatures dans les DAM
- **Point commun aux deux LBM**
 - Pour les biologistes non GCS SeqOIA ET AURAGEN : attente des discussions nationales

● **AURAGEN Cancer**

- Circuit de qualification des échantillons pas encore optimum
- Microbiopsie : très petite quantité d'acides nucléiques obtenus nous obligeant à passer en Nextera avec PCR. 50 % d'échec d'extraction.
- RVI fonctionnelles
- 25 dossiers rendus, 9 en cours

● **AURAGEN Oncogénétique**

- Demande récurrente de passer la tumeur
- Structuration du circuit post analytique en cours
- 8 dossiers en cours

● **SeqOIA Cancer**

- Circuit de qualification et d'extraction des échantillons opérationnel (exception deux pre-indications Lymphomes)
- Outils d'interprétation : GLEAVES Cancer (Groupe Bio-info SeqOIA Génétique tumorale)
- 4 Sessions de formation ayant permis l'habilitation initiale de 28 Praticiens du GCS SeqOIA couvrant la totalité des pre-indications
- Gestion des données constitutionnelles par GLEAVES constitutionnel
- 20 Dossiers en cours

● **SeqOIA Oncogénétique**

- RCP nationale avec demande récurrente de passer la tumeur

Questions

FRANCE MÉDECINE
GÉNOMIQUE 2025

aviesan

Réunion d'échanges PFMG 2025

14 septembre 2020

33

Avancées générales

Projets pilotes

Maladies rares : **DEFIDIAG** Déficience intellectuelle

- Comparer le pourcentage de diagnostic causal de déficience intellectuelle identifié par WGS et par la stratégie de référence (ACPA, X-Fra, DI44)

Population générale : **POPGEN**

- « Filtrer » le génome des patients afin d'éliminer les variants génétiques courants dans la population générale.
- Fournir une référence sur les fréquences des variants génétiques dans un panel d'individus représentatifs de la population française.

Cancer : **MULTIPLI** Sarcoma (Multisarc) ou cancers colorectaux métastatiques (Acompl)

- Évaluer la faisabilité du séquençage à haut débit dans un contexte clinique (WES).
- Évaluer si les traitements guidés par NGS améliorent la survie du patient.

Maladie commune : **GLUCOGEN** Formes atypiques du diabète

- Évaluer l'apport du WGS et d'une prise en charge multidisciplinaire coordonnée des patients pour le diagnostic et la prise en charge des formes atypiques du diabète.

Méthodologie et statistiques

Aspects
réglementairesInitiation de l'étude
clinique

Objectif
 Identification des chercheurs
 Critères d'inclusion
 Séquençage WES / WGS
 Nombre de patients à inclure
 Modalités des données à inclure
 Transferts de données cliniques
 Spécifications biologiques et analyse
 prélèvement, étiquetage :
 transfert des échantillons
 Modalités des rapports cliniques

Modalités d'information et
 consentement éclairé

Qualité (surveillance, stockage,
 archivage, anonymisation et
 sauvegarde des données)

Soumission du dossier
 réglementaire

1^{ère} réunion de mise en place
 1^{ère} inclusion

Multisarc - Sarcomes des tissus mous

DefiDiag - Déficience intellectuelle

Glucogen - Diabète de type 2 atypique

PopGen – Population générale

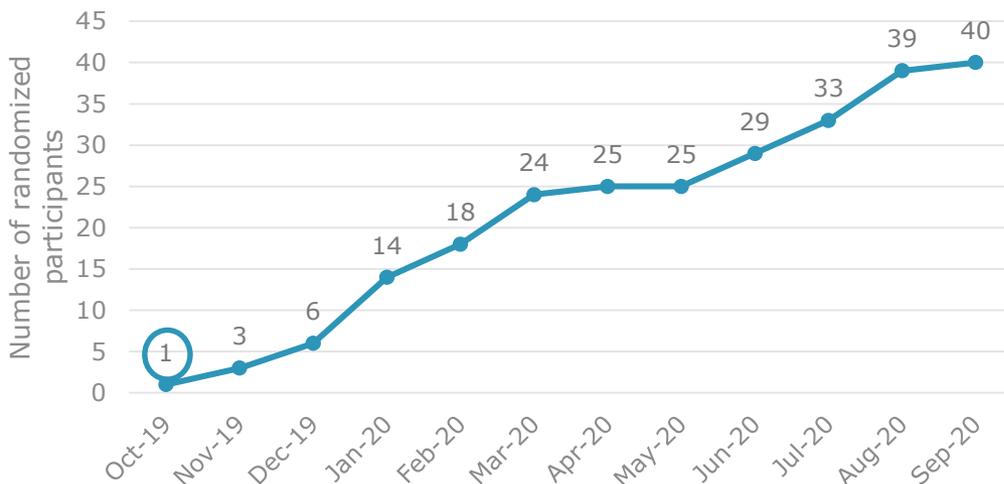
MULTISARC

Séquençage génétique dans les sarcomes des tissus mous

Quelques chiffres :

- 16 centres (6 ouverts)
- 36 mois d'inclusions
- 24 mois de suivi
- 960 participants attendus
- 10 sous-essais de thérapie ciblée

Randomization curve (10-Sep-2020)



○ 1st participant included/randomized on 2019, Oct 17th

Disponibles à ce jour

TAS-120

Olaparib-Durvalumab

Disponibles d'ici fin 2020

Nilotinib

Lapatinib

Céritinib

Capmatinib

Trametinib

Trametinib-Dabrafenib

Disponibles 2^{ème} trimestre 2021

Palbociclib

Glasdegib

Retombées attendues :

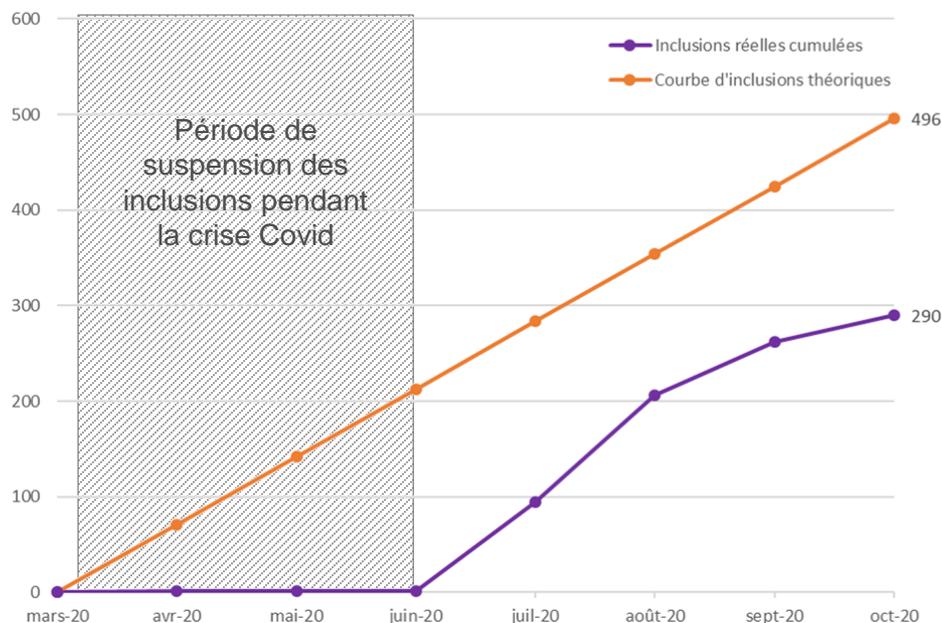
- Pour les patients : accès aux thérapies innovantes basées sur le séquençage
- Pour les soignants : faisabilité du NGS en 7 semaines maximum compatible délai de traitement
- Pour les décideurs : faisabilité du NGS à grande échelle et intégration dans la prise en charge standard

DEFIDIAG DEFicience Intellectuelle DIAGnostic

Quelques chiffres :

- 12 centres ouverts sur 12 - 6 laboratoires associés
- 18 mois d'inclusions - 24 mois de suivi
- 3 825 participants attendus (*1 275 cas index et leurs 2 parents biologiques*)
- Au 10/09/2020: 290 patients inclus (soit 22% en 3 mois)

Courbes des inclusions réelles VS théoriques

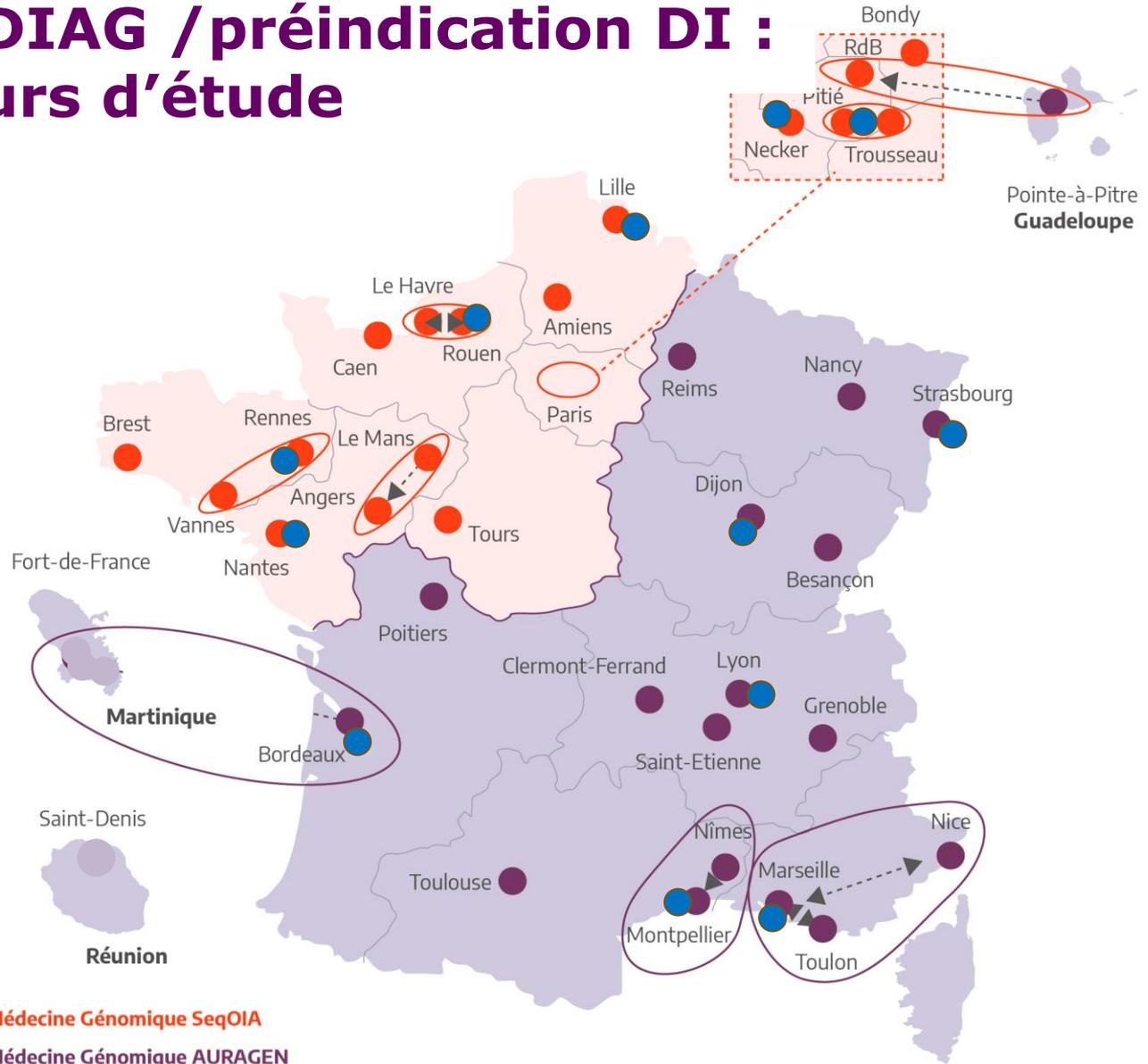


Séquençage : les 27 premiers génomes (9 trios) ont été livrés le 08/09

Retombées attendues :

- augmentation de la performance des tests génétiques chez les patients (enfants et adultes) atteints de DI.
- limiter l'errance diagnostique et les recherches biologiques et d'imagerie médicale inutiles
- Réduire les coûts et modifier la pratique médicale

Transition DEFIDIAG / préindication DI : Modalités en cours d'étude



Réutilisation des données du PFMG2025 pour les projets de recherche

- Réutilisation des données issues de PFMG2025 pour des projets de recherche au cœur du Plan
- Un comité scientifique et éthique sera chargé de déterminer les projets de recherche qui pourront réutiliser les données.
- Critères et modalités à définir

Mise en place d'un groupe préfigurateur

Missions:

- ✓ Guidelines définissant les critères d'accès aux données
- ✓ Proposition concernant la composition du comité scientifique et éthique
- 16 membres : chercheurs (biologie, bioinfo, SHS), juristes, représentants d'associations de patients et du comité d'éthique de l'Inserm
- Première réunion prévue octobre 2020
- Livrables produits au Comité de Suivi du PFMG2025 en fin d'année 2020.

Implication des patients

Quelle implication des associations de malades dans PFMG ?

- Projets pilotes : relecture des protocoles
- GT « Aspects éthiques, réglementaires et sociétaux » : participation de représentants de patients aux travaux pour la rédaction des consentements et des notices d'information

Comment renforcer l'implication des représentants de patients dans PFMG ?

→ **S'appuyer sur le double dispositif mis en place par l'Inserm** : le Groupe de réflexion avec les associations de malades (Gram) et la Mission Associations Recherche et Société (MARS).

- Gram :
 - Instance de réflexion sur les orientations stratégiques et les actions à mettre en œuvre pour développer les interactions entre l'Inserm et les associations
 - Composé de 10 membres associatifs, de 5 chercheurs et de 5 représentants de l'administration de l'Inserm
- MARS : interface au sein de l'Inserm entre les associations et les chercheurs

Pistes de travail

- Participation de représentants d'associations de patients siégeant au Gram au Comité de Suivi du PFMG 2025
- Participation de représentants d'associations de patients au GT de préfiguration pour la réutilisation des données PFMG2025 pour la recherche
- Consentements dynamiques : mobilisation de la MARS pour contribuer à la rédaction de l'expression des besoins fonctionnels
- Collaboration Gram et PFMG (groupe de travail) pour adapter les notices d'informations aux enfants et en faire une version simplifiée pour les adultes
- Gram : réflexion pour favoriser la mise en place de projets de recherche en SHS liés au PFMG2025

Questions

FRANCE MÉDECINE
GÉNOMIQUE 2025

aviesan

Réunion d'échanges PFMG 2025

14 septembre 2020

48

Mise en place des
circuits

Assistants de e-prescription

Mise en place de nouveaux circuits de soin dans le contexte du PNMR3 : les assistants de e-prescription

Anne-Sophie Lapointe

Mission Maladies Rares

DGOS





Rappels Objectifs PNMR3 :

1. Agir en amont de l'envoi des échantillons vers les plateformes génomiques, lien avec le PFMG ;
2. Déterminer les patients en réel impasse de diagnostic : travail rétrospectif sur les dossiers et prospectif avec les nouveaux patients ;
3. Harmoniser les parcours du diagnostic : action complémentaire de l'appel à projets PNDS ;
4. A Déployer sur les établissements accueillants des centres de référence maladies rares, centres de compétence et centres de ressources et compétences (CRMR/CCMR/CRC)

1. Agir en amont de l'envoi des échantillons vers les plateformes génomiques,
lien avec le PFMG ;

Interfaçage du PNMR3 avec le plan France médecine génomique 2025 pour avoir un diagnostic plus rapide pour les personnes en impasse de diagnostic : proposition d'organisation pour fluidifier le parcours de soins

- Depuis **septembre 2019**, groupe de travail PNMR3-PFMG animé par la mission maladies rares et PF4 :
 - fluidifier et augmenter l'accès aux plateformes génomiques (action 1.3)
 - accompagner les nouvelles pré-indications de la HAS
 - diffusion de recommandations pour la mise en place des réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP) en amont (**envoi par la MMR le 9 décembre**) de la e-prescription et en aval du séquençage à haut débit (**en cours**)
 - coordination pour les maladies rares des actions avec les filières de santé maladies rares et l'ANPGM (Association Nationale des Praticiens de Génétique Moléculaire).

- GT = comité de suivi de l'observatoire du diagnostic
 - Une réunion annuelle pour faire le point sur le suivi des patients en errance et impasse diagnostiques au sein de chacune des 23 filières de santé maladies rares :
Lundi 12 octobre 2020, 14h – 17h
 - Mise en place de groupes de travail interne « sans diagnostic » pour les 23 FSMR : suivi lors des bilans annuels
 - Les indicateurs de l'axe 1 permettront un suivi chaque année des évolutions de cette action 1.7.

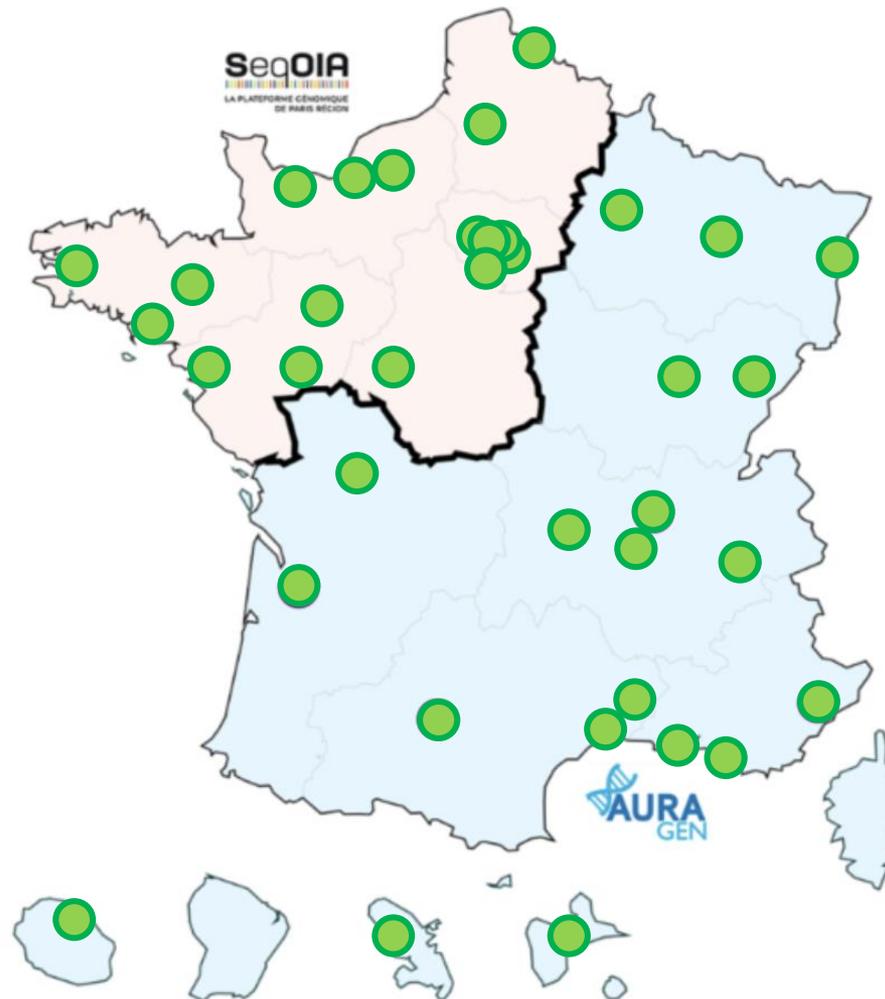
- **Rapport annuel** : éléments produits par FSMR, éléments de synthèse inter-FSMR, préconisations pour l'année suivante
 - ***Eléments produits par FSMR*** : Veille scientifique, Veille technologique, Veille clinique, Veille réglementaire, Veille éthique;
 - ***Eléments de synthèse inter-FSMR*** : une cohérence des pratiques et innovations diagnostiques dans la prise en charge des personnes (***RCP +PNDS***) + ***présentation de tableaux de bord annuels pour l'évolution de l'errance et de l'impasse diagnostiques*** en France en s'appuyant sur la banque nationale de données maladies rares (BNDMR) (cf. troisième item de l'action 1.4) ;
 - ***Préconisations pour l'année suivante*** : recensement des bonnes pratiques et pistes d'amélioration

2. Déployer sur les établissements accueillants des centres de référence maladies rares, centres de compétence et centres de ressources et compétences (CRMR/CCMR/CRC)

Les assistants de prescription (Mission maladies rares)

- Financement de **24 postes d'assistants de prescription comme coordonnateurs de parcours de soins (revus des dossiers, consentements, RCP, e-prescription) pour les personnes en impasse de diagnostic et leurs apparentés. Ils sont déployés sur 21 sites hospitaliers différents, sièges des CRMR et CCMR, et sur l'ensemble du territoire français et des DROM.**
 - Mails envoyés aux 21 établissements avec les plateformes d'expertises maladies rares et les CRMR qui accompagneront ces personnes en coordination entre CRMR/CCMR/CRC pour ce nouveau parcours de soin ;
 - Favoriser une organisation territoriale de proximité avec un maillage national de 12 assistants pour chacune des plateformes SeqOIA et AURAGEN ;
- Cette mesure **devra être évaluée** au bout d'un an afin de mesurer l'impact que ces assistants auront eu sur le parcours du diagnostic. Elle n'est pas appelée à être pérennisée car les professionnels se seront alors formés à ces nouveaux outils et à ce nouveau parcours du diagnostic.

RCP de génomique : existante dans la grande majorité des centres



Focus Assistants d'aide à la prescription : fiche de poste

DENOMINATION DU POSTE : Grade : Conseiller en Génétique (Ingénieur) / Attaché de Recherche Clinique / Technicien d'Etudes Cliniques.

Affectations : Plateforme d'Expertise Maladies Rares (ou à défaut les Centres de Référence Maladies Rares des CHU, notification de l'affectation des crédits à l'établissement hospitalier par la DGOS dans la C1 2020).

MISSION PRINCIPALE :

*Préparation des dossiers pour présentation aux Réunions de Concertation Pluridisciplinaire dédiées (RCP génomique), saisie des dossiers de patients maladies rares dans les outils de e-prescription en ligne (SPICE pour la plateforme SeqOIA et HYGEM pour la plateforme AURAGEN), aide à la création des comptes prescripteurs, saisie des indicateurs individuels, formation des cliniciens prescripteurs aux outils de e-prescription en ligne, assistance à la mise en place du circuit des prélèvements, **collaboration** avec les filières de santé maladies rares, les CRM/R/CCMR/CRC et les équipes des plateformes de séquençage à très haut débit du Plan France Médecine Génomique 2025 pour faciliter les circuits et modalités de prescription*

MERCI

Questions

Circuits cancer

FFPE/ congelé



La fixation au formol des tissus induit des altérations (ADN et ARN) qui provoquent des artéfacts de séquençage qui peuvent fausser le diagnostique

Objectifs: identifier 1) des solutions (wet & in silico) permettant l'utilisation optimale d'échantillons FFPE qd frais et/ou congelés pas disponible (vision anapath) 2) une alternative au formol compatible avec la pratique des pathologistes et non délétère pour ADN et ARN (vision Genomic england et qq autres...).

Objectif 1:

- Mise au point d'une série de tests suite à revue de la littérature et des outils (kits) disponibles ✓
- Revue en cours de rédaction ✓
- Mise en place d'une collaboration avec le CRB-Nice pour obtention d' échantillons (10 patients – cancer poumons – CT > 50%, sang (pbmc) + bloc FFPE/ tissu congelé « miroir pairé ») ✓
- Réalisation des tests en cours (post lockdown) ✓
 - 1st, WGS pour transfert rapide au plateformes selon un protocole « publié » (P Robbe et al 2018)
 - 2nd, Evaluation de nouveaux kits et pipeline bioinfo (medium term)
 - **Proposition de critères pour orienter les choix techniques (panels, WES, WGS, RNASeq) en fonction des échantillons**

Objectif 2:

- Identification d'un pilote (prototype de nouveau fixateur) et d'un porteur de projet ✓
- Montage du projet en cours d'évaluation ✓

Gestion des données constitutionnelles

Gestion des données constitutionnelles pour les préindications de cancérologie

- Le séquençage du génome tumoral :
 - est effectué à visée thérapeutique
 - peut aussi révéler la présence de variants constitutionnels dans des gènes de prédisposition aux cancers
- Les consentements PFMG2025 permettent d'envisager le cas de figure
 - ⇒ Des circuits spécifiques doivent être mis en place pour :
 - délivrer aux patients une information de qualité
 - les accompagner en cas de découverte d'une prédisposition héréditaire au cancer

Gestion des données constitutionnelles pour les préindications de cancérologie

- Groupe de travail avec des représentants :
 - de SeqOIA et AURAGEN
 - du Groupe Génétique et Cancer
 - des porteurs des pré-indications
- Envoi du document à l'Agence de la biomédecine

Questions

Communication

Pages préindications

[https://pfmng2025.aviesan.fr/professionnels/pre-
indications-et-mise-en-place/](https://pfmng2025.aviesan.fr/professionnels/pre-indications-et-mise-en-place/)

Accueil / Professionnels / Les pré-indications et leur mise en place

LES PRÉ-INDICATIONS ET LEUR MISE EN PLACE

Les filières de santé intègrent des pré-indications d'accès au diagnostic génomique, qui passent par des réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP).

Le tableau ci-dessous vous permet d'accéder aux fiches de présentation des pré-indications.

FILIÈRES DE SANTÉ MALADIES RARES	Organisations sur le territoire et réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP) des pré-indications sélectionnées par la HAS et validées par le plan France médecine génomique 2025 (année de validation de la pré-indication)
ANDDi-Rares	- Syndromes malformatifs et syndromes dysmorphiques sans déficience intellectuelle
BRAIN-TEAM	- Leucodystrophies / Page en travaux / - Ataxies héréditaires du sujet jeune - Dystonies ou mouvements anormaux rares du sujet jeunes - Maladies neurodégénératives du sujet jeune - Neurodégénérescence par accumulation intracérébrale de fer / Page en travaux / - Paraparésies spastiques héréditaires du sujet jeune
Cardiogen	- Cardiomyopathies familiales - Troubles du rythme héréditaires - Malformations cardiaques congénitales complexes, formes syndromiques sporadiques / Page en travaux /

Pages préindication

- Lien et pdf imprimable
- Lien à transmettre et poster sur les sites internet **tel quel**
 - Mise à jour automatique du PDF si modifications.
- Si une modification est à faire : contacter Diane diane.gozlan@aviesan.fr
- Pages préindications cancer en cours
- Merci d'envoyer le ppt dédié à Diane Gozlan si ce n'est pas encore fait

ATAXIES HÉRÉDITAIRES DU SUJET JEUNE

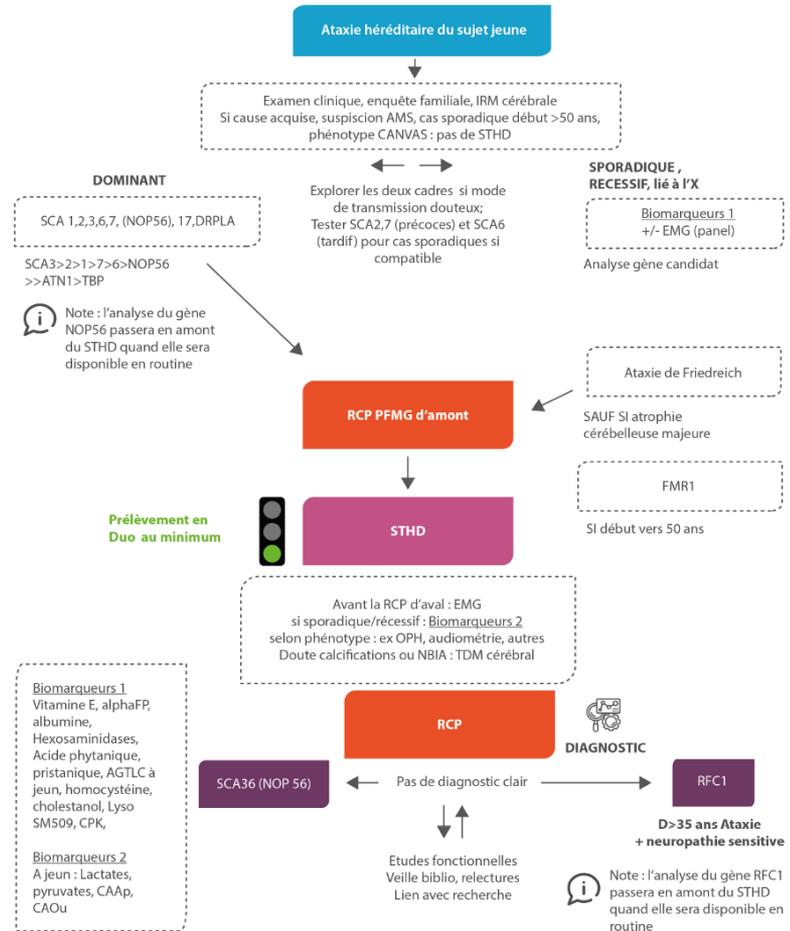
Porté par : BRAIN-TEAM
 Référents :
 Clinicien(s) : Claire EWENCZYK
 Biologiste(s) : Eric LEGUERN

PRÉSENTATION

Les ataxies cérébelleuses progressives rares sont caractérisées par l'apparition, chez l'enfant ou l'adulte, d'un syndrome cérébelleux au premier plan, et d'une atrophie du cervelet à l'IRM cérébrale.

Les bases moléculaires des ataxies cérébelleuses progressives rares et maladies apparentées sont nombreuses et hétérogènes, encore mal connues, avec à ce jour plus de 200 gènes impliqués, menant à des chevauchements avec d'autres catégories syndromiques (paraparésies spastiques, dystonies, leucodystrophies, ataxies congénitales, syndromes parkinsoniens, démences rares). Dans ce contexte, le séquençage très haut débit est aujourd'hui la stratégie recommandée.

PLACE DU STHD DANS LA STRATÉGIE DIAGNOSTIQUE



ATAXIES HÉRÉDITAIRES DU SUJET JEUNE

CRITÈRES AVANT D'ENVISAGER UNE DISCUSSION EN RCP

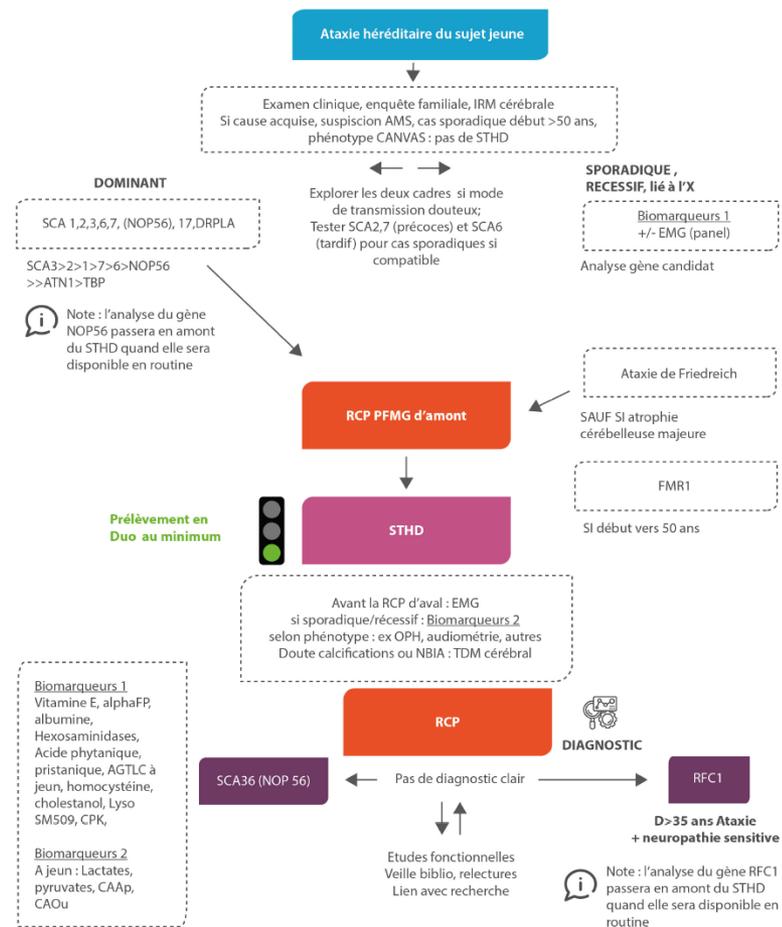
Cas sporadique de début <50 ans, ou cas familial :

- Examen clinique complet précis et IRM cérébrale avec séquence T2*/SWI et sagittales T1
- Formes dominantes : tester ataxies par expansion SCA1,2,3,6,7,17, DRPLA avec SCA36 si disponible
- Formes récessive, sporadique, liée à l'X
 - > **Biomarqueurs 1** : Vitamine E, alphaFP, albumine, Hexosaminidases, Acide phytanique, pristanique, AGTLC à jeun, homocystéine, cholestanol, Lyso SM509, CPK
 - > EMG
 - > Analyse du gène FXN (Ataxie de Friedreich) sauf si atrophie cérébelleuse sévère
 - > Analyse du gène FMR1 (syndrome FXTAS) si début autour de 50 ans
 - > Analyse SCA2,7 (si ataxie précoce sévère + troubles oculomoteurs-SCA2, si ataxie précoce sévère+rétinopathie-SCA7) et SCA6 (si tardif, lent)
- Explorer les cadres dominant et récessif/sporadique/lié à l'X si le mode de transmission n'est pas clair

Envoi en Duos au minimum, en trios si possible (sauf *)

- Prélever ≥ 1 autre atteint (tous ceux disponibles, privilégier les atteints éloignés) et/ou
- Prélever ≥ 1 parent sain :
 - Cas sporadiques: les deux parents si possible
 - Apparenté sain (cousin premier degré.) : privilégier la branche « non à risque » ;
 - Apparenté sain mais à risque : privilégier ceux d'âge > à l'âge de début de la pathologie chez le cas index
- *pénétrance incomplète et expressivité variable des pathologies : attention au risque de diagnostic présymptomatique non souhaité chez personne à risque*
- *prélèvement « en solo » autorisé en exception : si début pathologie <20 ans ou cadre familial clair (≥2 atteints, consanguinité)

PLACE DU STHD DANS LA STRATÉGIE DIAGNOSTIQUE



ATAXIES HÉRÉDITAIRES DU SUJET JEUNE

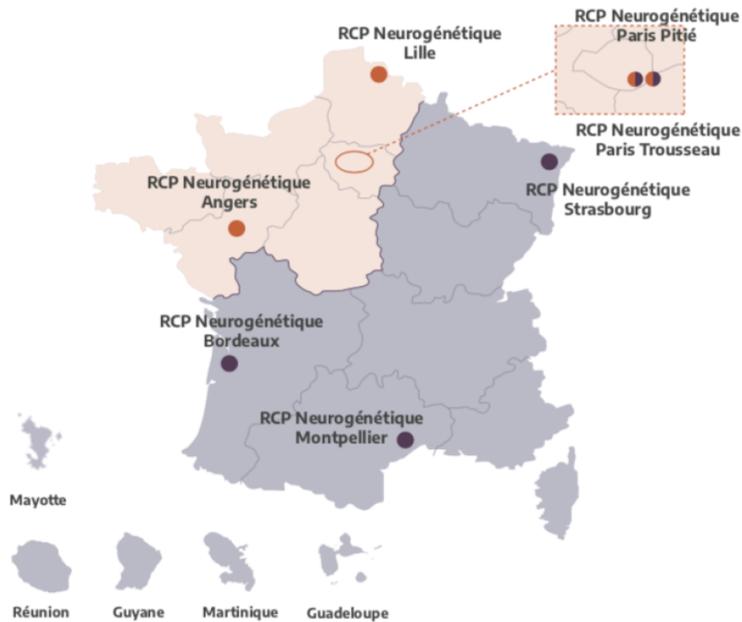
Porté par : BRAIN-TEAM

Référénts :

Clinicien(s) : Claire EWENCZYK

Biologiste(s) : Eric LEGUERN

CARTOGRAPHIE DES RCP



RCP Réunion de concertation pluridisciplinaire

● RCP de prescription déclarée au laboratoire France Médecine Génomique SeqOIA

● RCP de prescription déclarée au laboratoire France Médecine Génomique AURAGEN

RCP	Type de la RCP	Ville du coordinateur	Nom, prénom, et mail du contact
RCP Neurogénétique Paris Pitié	Régionale (Ile de France) Nationale Adulte	Paris	Claire EWENCZYK claire.ewenczyk@aphp.fr Alexandra DURR alexandra.durr@upmc.fr Perrine CHARLES perrine.charles@aphp.fr Anna HEINZMANN anna.heinzmann@icm-institute.org
RCP Neurogénétique Paris Trousseau	Régionale (Ile de France) Nationale Enfant	Paris	Diana RODRIGUEZ diana.rodriquez@aphp.fr Lydie BURGLEN lydie.burglen@aphp.fr
RCP Neurogénétique Angers	Interrégionale (Bretagne, Pays de la Loire, Centre Val de Loire)	Angers	Christophe VERNY chverny@chu-angers.fr Virginie PICHON virginie.pichon@chu-angers.fr

Vidéos en ligne



Plateformes de
séquençage

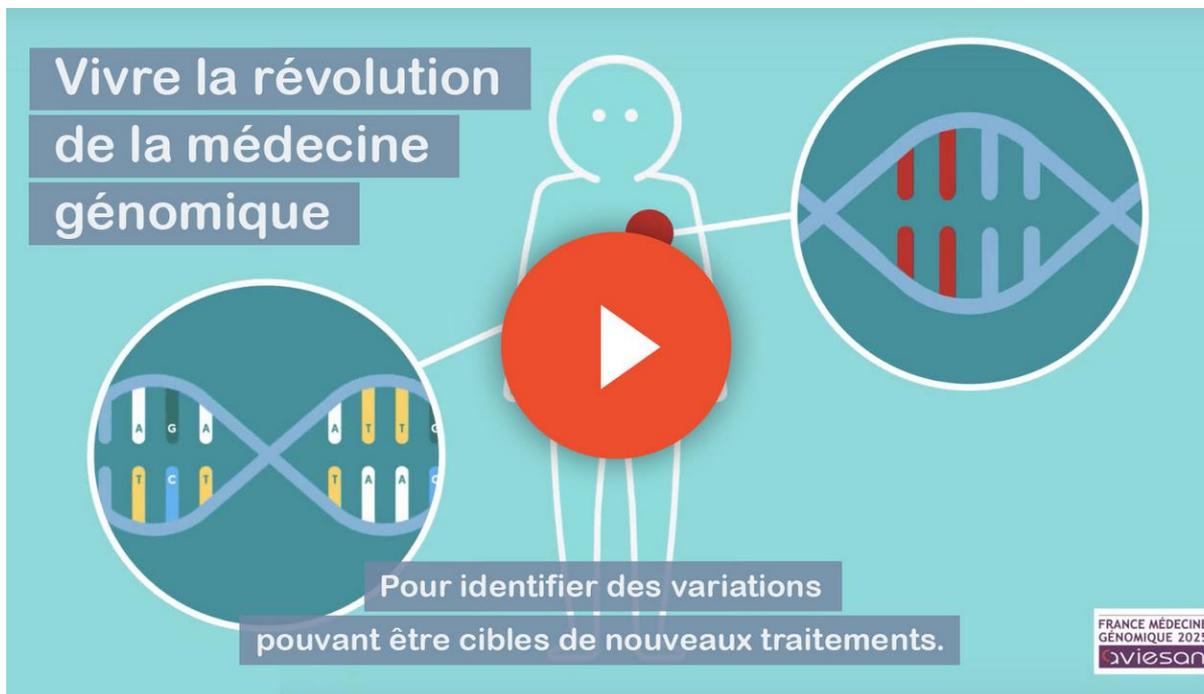


CRefIX



Éthique, réglementation
et société

Animation vidéo



Plaquette de présentation générale du PFMG

ACTIONS TRANSVERSALES

Pour sa mise en œuvre, le plan France médecine génomique 2025 intègre des actions transversales de support, rassemblant de nombreux acteurs issus d'organismes de recherche, d'universités, d'établissements de santé, de ministères, d'agences sanitaires et des représentants de patients.

Quatre « projets pilotes » pour lever les verrous rencontrés sur le parcours de soins.

Collaboration avec les grandes initiatives internationales de médecine génomique.

Évaluation médico-économique de l'implantation de la médecine génomique dans la pratique médicale.

Identification des formations nécessaires à la mise en œuvre des différents diagnostics du parcours de soins.

Intégration de la dimension éthique, réglementaire et de la société, avec la rédaction de fiches d'information pour les patients et de modèles de consentement adaptés à chaque situation, et un travail sur la dimension sociétale du plan.

Vivre la révolution de la médecine génomique

Pour plus d'informations pfmg2025.aviesan.fr

- Intégrer la médecine génomique dans le parcours de soins des patients
- Développer une filière médicale, scientifique et industrielle en médecine génomique

IMPLANTER LA MÉDECINE GÉNOMIQUE EN FRANCE

Lancé en 2016 à la demande du Premier ministre et porté par Aviesan, l'alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé, le plan France médecine génomique 2025 (PFMG) vise à intégrer la médecine génomique au parcours de soins.

Grâce au séquençage de leur génome, les patients peuvent bénéficier d'une prise en charge diagnostique et thérapeutique plus personnalisée.

L'ambition est que 50 000 patients en bénéficient chaque année, tout en assurant une équité d'accès sur le territoire. La médecine génomique est d'abord déployée pour les cancers et les maladies rares, avec une extension prévue aux maladies communes, en fonction de l'évolution des connaissances.

La recherche s'articule ainsi en interface étroite avec le soin, contribuant à créer une dynamique en matière d'innovations médicales, scientifiques et technologiques, dans une démarche éthique faisant partie intégrante du PFMG.

Le PFMG répond enfin à des enjeux économiques, concernant tant l'évaluation médico-économique de l'implantation de la médecine génomique dans notre système de soins, que le développement d'une nouvelle filière industrielle.

- Des pré-indications d'accès au séquençage à très haut débit
 - A ce jour, il est possible de prescrire un séquençage à très haut débit pour 59 pré-indications :
 - 51 concernant les maladies rares
 - 10 concernant le cancer
 - Elles ont été retenues à l'issue d'une phase de validation effectuée par un groupe de travail piloté par la Haute Autorité de Santé.
- Un parcours de soins spécifique
 - Le PFMG s'organise autour du patient, depuis la prescription médicale d'un examen de séquençage du génome jusqu'à la restitution des résultats par le médecin prescripteur. Un parcours de soins générique a été défini et adapté aux spécificités de chacune des 59 pré-indications.

ORGANISATION GÉNÉRALE DU PLAN FRANCE MÉDECINE GÉNOMIQUE 2025

La mise en œuvre du PFMG s'appuie sur des outils et des infrastructures nécessaires à l'intégration de la médecine génomique dans le parcours de soins en France.

- Les plateformes de séquençage génomique
 - Deux premières plateformes de séquençage génomique, SeqOIA et AURAGEN, sont opérationnelles. Ces laboratoires de biologie médicale couvrent à eux deux l'ensemble du territoire.

- Le Collecteur analyseur de données (CAD)
 - Le CAD, en cours de mise en œuvre, est une infrastructure de collecte de données génériques et de mise à disposition de services :
 - Pour le soin, afin d'aider à l'interprétation des résultats
 - Pour la recherche, afin de permettre aux chercheurs de mener des études sur les données génériques dans le cadre du soin
- Le centre de référence, d'expertise d'innovation et de transfert (CREPIX)
 - Établit des référentiels et des standards à déployer sur les plateformes de séquençage
 - Développe et transfère des innovations, du prélèvement à l'interprétation des données, en lien avec des partenaires publics ou privés

Plaquette de présentation des pré-indications

FRANCE MÉDECINE GÉNOMIQUE 2025
aviesan

La France met en place le **plan France médecine génomique 2025** afin que les patients puissent accéder de manière équitable à la médecine génomique sur l'ensemble du territoire.

Le recours au Séquençage à Très Haut Débit s'effectue selon une liste de pré-indications, un parcours de soins et une organisation territoriale définies spécifiquement pour répondre aux attentes du PFMG2025.

Les prélèvements sanguins et buccaux des patients sont envoyés aux laboratoires de biologie médicale SEQOIA ou AURAGEN selon leur provenance géographique.

Pour les modalités pratiques, consultez :

- la FAQ : pfm2025.aviesan.fr > professionnels > FAQ
- le site web : laboratoire-seqoia.fr
- le site web : auragen.fr

FRANCE MÉDECINE GÉNOMIQUE 2025
aviesan

> Le parcours de soins

Le plan France médecine génomique 2025 est centré sur le patient, depuis la prescription médicale d'analyse génomique (STHD) jusqu'à la restitution des résultats par le médecin prescripteur.

Un parcours de soins génomique a ainsi été défini, en lien avec les professionnels de santé impliqués, et par la suite adapté aux spécificités de chacune des 53 pré-indications.

FRANCE MÉDECINE GÉNOMIQUE 2025
aviesan

Le plan France médecine génomique 2025 introduit la médecine génomique dans le parcours de soins des patients

Découvrez-en les modalités pfm2025.aviesan.fr

LES PRÉ-INDICATIONS

> Qu'est-ce qu'une pré-indication ?

Les **pré-indications permettent aux patients d'accéder au séquençage à très haut débit (STHD) lors de leur parcours de soins. Elles s'appuient sur un transfert des avancées scientifiques issues de la recherche vers le soin. Ces pré-indications ont été retenues à l'issue d'une phase de validation effectuée par un groupe de travail piloté par la Haute Autorité de Santé (HAS).**

Dans un deuxième temps, chaque pré-indication retenue a vocation à être évaluée par la HAS en vue de sa prise en charge par l'Assurance Maladie.

A ce jour, il est possible de prescrire un séquençage à très haut débit (STHD) pour :

- 8 pré-indications de cancérologie
- 2 pré-indications en cancérologie oncogénétique
- 53 pré-indications de maladies rares

Les critères d'éligibilité des patients aux pré-indications et les autres décisions de recours au STHD sont disponibles sur le site web du plan.

Pour accéder aux pages dédiées aux pré-indications et à leur mise en place : pfm2025.aviesan.fr > professionnels > Les pré-indications

> Pré-indications d'accès au STHD en cancérologie et en oncogénétique

Cancers

Cancers avancés en échec thérapeutique

Cancers de primitif inconnu

Cancers rares

Cancers et leuémies pédiatriques au diagnostic

Cancers et leuémies pédiatriques en échec de traitement

Leucémies aiguës en rechute éligibles à un traitement ciblé

Lymphomes à alto-2 grands cellules en rechute ou réfractaires

Lymphomes de diagnostic incertain

Oncogénétique

Cancers avec antécédents familiaux particulièrement évocateurs

Cancers avec phénotypes tumoraux « caténoïdes » et sans antécédents familiaux

> Pré-indications d'accès au STHD pour des patients atteints de maladies rares

Malformations, troubles de (neuro)développement et neurosensoriels

Différence intellectuelle

Dysgraphies

Dystrophies rétinariennes héréditaires

Epilepsies pharmacorésistantes à effort précoce

Formes syndromiques de maladies sans à expression bucco-dentaire

Malformations cérébrales

Malformations cardiaques congénitales complexes, formes syndromiques sporadiques

Malformations et maladies congénitales et très précoces du cervelet et du tronc cérébral

Malformations osseuses

Schizophrénie syndromique

Surdités syndromiques et malformatives

Syndromes malformatifs et syndromes dysmorphiques sans déficience intellectuelle

Trouble du langage en trouble précoce et stable du neuro-développement sans déficience intellectuelle

Maladies neurologiques et neurosensorielles

Ataxie héréditaire du sujet jeune

Dystonies ou mouvements anormaux rares du sujet jeune

Hypotonies néonatales périphériques suspectes de maladies neurosensorielles

Leucosytrophies

Maladies neurodégénératives du sujet jeune

Myoéphalies

Neurodégénérescence par accumulation intracellulaire de fer

Paraparesies sporadiques héréditaires du fer

Maladies cardiaques, pulmonaires et vasculaires

Cardiomyopathies familiales

Formes atypiques d'hypertension pulmonaire

Maladie de Brugada-Cabrè

Maladies des artères de moyen calibre

Malformations artériovexineuses superficielles et du SNC à potentiel agressif

Syndrome de Marfan et pathologies apparentées, formes familiales d'anévrismes de l'aorte thoracique

Troubles du rythme héréditaires

Maladies endocriniennes, métaboliques et mitochondriales

Anomalies sévères de la différenciation sexuelle d'origine gonadique et hypothalamo-hypophysaire

Déficits hypophysaires combinés (au moins 2 déficits antéhypophysaires) d'apparition néonatale ou plus tardive

Diabète néonatal

Diabètes sans du sujet jeune et diabètes sporadiques

Dysfonction de l'axe hypothalamo-hypophysaire

Hypomutricions hormonales hypophysaires

Insuffisance ovarienne primitive

Maladies héréditaires du métabolisme

Maladies métaboliques d'une particularité grande

Syndrome de Cushing par hyperplasie nodulaire bilatérale des surrénales

Maladies gastro-hépto-entériques

Entéropathies congénitales du jeune enfant

Pathologies sévères du foie à révélation pédiatrique

Maladies dermatologiques

Alcônes

Maladies immuno-hématologiques et auto-inflammatoires

Aplésies et hypoplasies médullaires

Déficits des immunoglobulines héréditaires

Diabète néonatal

Diabètes sans du sujet jeune et diabètes sporadiques

Histiocytoses sans mutation BRAFV600E

Maladies auto-inflammatoires et auto-immunes monogéniques

Maladies constitutionnelles du globe rouge

Neuropathies chroniques sévères

Pathologies pléioparesis constitutionnelles

Maladies rénales

Néphropathies chroniques

Maladies osseuses et du métabolisme phospho-calcique

Maladies osseuses constitutionnelles

Pathologies rares du métabolisme phospho-calcique ou de la minéralisation dentaire

Documents disponibles sur le site internet

- Consentements
- Notices d'information
- Plaquettes générale et préindications
- Pages descriptives des préindications téléchargeables et imprimables
- Recommandations pour l'organisation de RCP d'amont MR et Oncogénétique constitutionnelle
- Liens des procédures élaborées par SeqOIA et AURAGEN

Et une FAQ répertoriant vos questions :

<https://pfm2025.aviesan.fr/foire-aux-questions-maladies-rares-et-oncogenetique/>

Questions

Accès aux interprétateurs externes

Biologistes externes: travaux du GT en cours

- Recours à un expert d'un autre laboratoire accrédité nécessaire notamment dans le cadre du PFMG. Absence de frein législatif (LBM).
- Création d'un GT dédié à ce sujet par le Ministère en charge de la Santé, avec des biologistes, GCS SeqOIA et AURAGEN, ABM, Aviesan, DGS et DGOS *i.e* mission MR et PF4. Première réunion menée le 30 juin 2020.
- Modèle envisagé: biologistes externes aux GCS des plateformes seraient membres associés (non impliqués dans la gouvernance); MAD avec rémunération au premier euro; formation nécessaire du biologiste externe aux outils des plateformes.
- Actions prévues à l'issue de la première réunion du GT:
 - Recensement des biologistes externes volontaires pour réaliser ces analyses: première enquête lancée en juillet par Aviesan. Seconde enquête en septembre (date butoir réponses au 18/09).
 - Instruction en cours par le Ministère (DGOS/DGS) du sujet de la co-signature du compte-rendu d'analyse et des responsabilités associées;
 - Proposition d'amendement de la Convention constitutive des GCS à l'ODJ de la prochaine AG des GCS: octobre/novembre 2020.
- Prochaine réunion du GT en octobre (confirmation date exacte à venir)

Recensement des interprétateurs - Procédure

Etape 1: 2 questionnaires (1 MR / oncogénétique et 1 cancer) envoyés aux porteurs de préindications et sociétés savantes à remplir entre le 6 et le 31 juillet 2020

Etape 2: avis demandé aux porteurs de préindications

Etape 3: 2 questionnaires renvoyés aux porteurs de préindications et sociétés savantes, et aux biologistes nommés par les porteurs de préindications

A remplir entre le 1^{er} et 18 septembre 2020

Etape 4:

- Transmission des listes d'interprétateurs à SeqOIA et AURAGEN
- Transmission des établissements employeurs à la DGOS

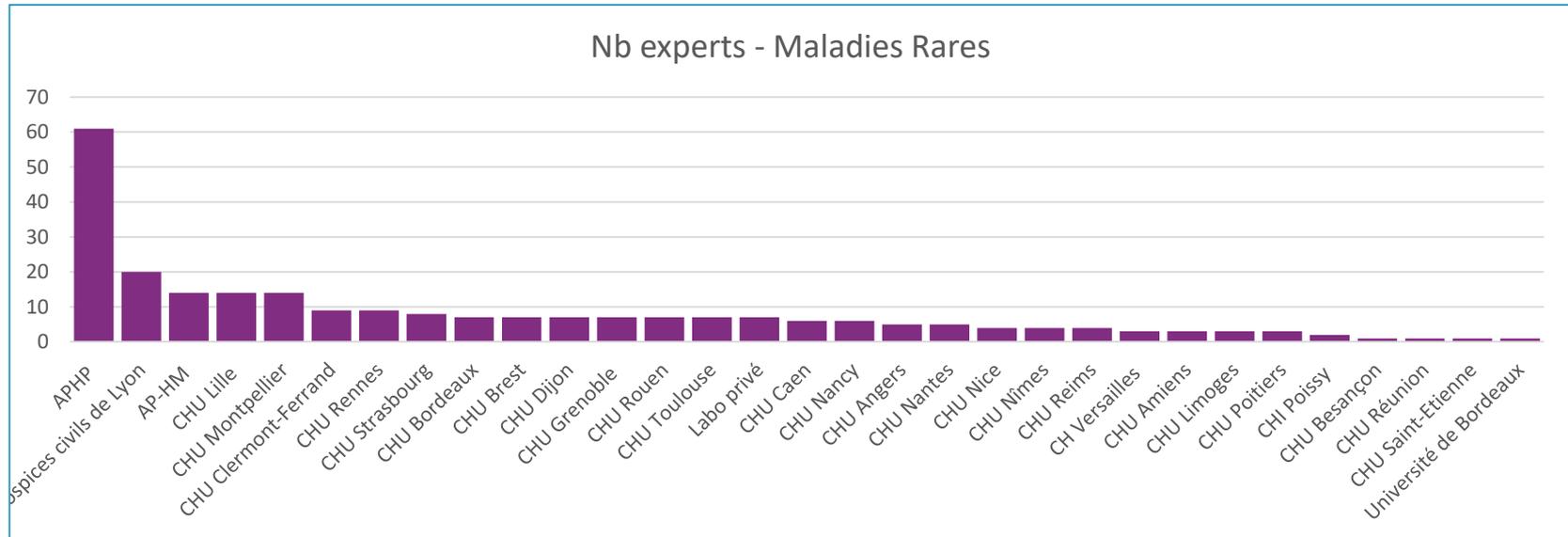
Recensement des interprétateurs

Résultats préliminaires de l'étape 1

- questionnaire MR / oncogénétique :
318 réponses
280 traitées car complètes
- questionnaire cancer
101 réponses
91 traitées car complètes

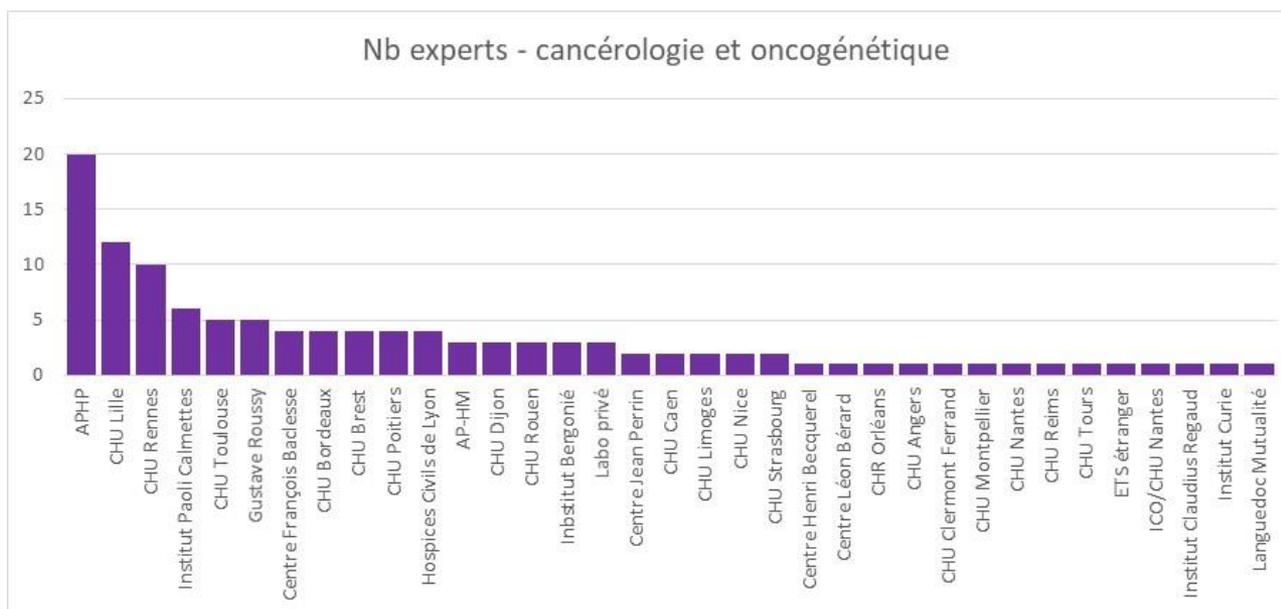
Pour les maladies rares

- 250 praticiens ont répondu pour les pré-indications maladies rares
- Répartis dans 29 établissements de santé
- 195/280 sont titulaires d'au moins 1 agrément de praticien pour les examens des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales



Pour le cancer et l'oncogénétique

- 90 praticiens ont répondu pour les pré-indications de cancérologie
- Répartis dans 27 établissements de santé
- 117 praticiens ont répondu pour les pré-indications de cancérologie et/ou d'oncogénétique
- Répartis dans 33 établissements de santé



Pour l'ensemble des pré-indications

- Les praticiens ayant répondu sont répartis dans 42 établissements de santé
 - 20 : maladies rares et cancers + oncogénétique
 - 13 : cancers
 - 9 : maladies rares

Recensement des interpréteurs

Bilan final - fin septembre

- Merci d'avoir participé au recensement des interpréteurs et d'avoir relayé le questionnaire
- Il va permettre:
 - d'identifier les établissements avec lesquels conventionner en priorité, une fois le modèle de convention et de tarification choisi par la DGOS;
 - de fournir à SeqOIA et AURAGEN une liste exhaustive des compétences en interprétation par préindication.

Questions

MERCI DE VOTRE ATTENTION

RETROUVEZ-NOUS SUR :

PFMG2025.AVIESAN.FR

SAVE THE DATE : 1^E FEVRIER 2021