

Date du document : 22 mars 2021

.....

Projet pilote de mise en place de Réunions de Concertation Pluridisciplinaire Génomiques d'amont Maladies Rares (RCP-FMG-MR Génomiques d'amont) dans le cadre des examens pangénomiques des laboratoires du Plan France Médecine Génomique 2025

.....

Rédacteurs :

Frédérique NOWAK (Aviesan/Inserm), Christel THAUVIN (Aviesan/Inserm)

Relecteurs

Membres du Groupe de Travail PNMR3/PFMG

Damien SANLAVILLE (LBM-FMG AURAGEN), Michel VIDAUD (LBM-FMG SeqOIA), Boris KEREN (LBM-FMG SeqOIA), Cécile ACQUAVIVA-BOURDIN (ANPGM), Jérôme BERTHERAT (FSMR Firendo), Sophie CHRISTIN-MAITRE (FSMR Firendo), Laurence FAIVRE (FSMR AnDDI-rares), Claude HOUDAYER (ANPGM), Pascale LEVY (ABM), Jean POUGET (vice-président COMOP PNMR3 Soins), Anne-Françoise ROUX (ANPGM), Elisabeth TOURNIER-LASSERVE (vice-présidente COMOP PNMR3 Recherche), Véronique PAQUIS (COMOP PNMR3 Recherche),

DGOS – AVIESAN

Diane GOZLAN (Aviesan), Franck LETHIMONNIER (Aviesan), Corinne KIGER (DGOS-PF4), Harold ASTRE (DGOS- PF4), Anne-Sophie LAPOINTE (DGOS, Mission maladies rares),

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	2
CONTEXTE	3
REUNIONS DE CONCERTATION PLURIDISCIPLINAIRE-FMG MALADIES RARES GENOMIQUES D'AMONT (RCP-FMG-MR GENOMIQUES D'AMONT)...	4
CONCLUSION	6
SYNTHESE.....	7
ANNEXE	8

INTRODUCTION

Au cours du parcours de soins des patients bénéficiant d'un examen pangénomique dans les Laboratoires de Biologie Médicale du Plan France Médecine Génomique (LBM-FMG) - AURAGEN et SeqOIA -, différentes réunions pluridisciplinaires peuvent être mises en place (Figure 1) :

- les Réunions de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) en amont de l'examen pangénomique (RCP-FMG d'amont),
- les Réunions d'Interprétation Clinico-Biologiques (RICB-FMG) lors de l'examen pangénomique,
- les Réunions de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) en aval de l'examen pangénomique (RCP-FMG d'aval).

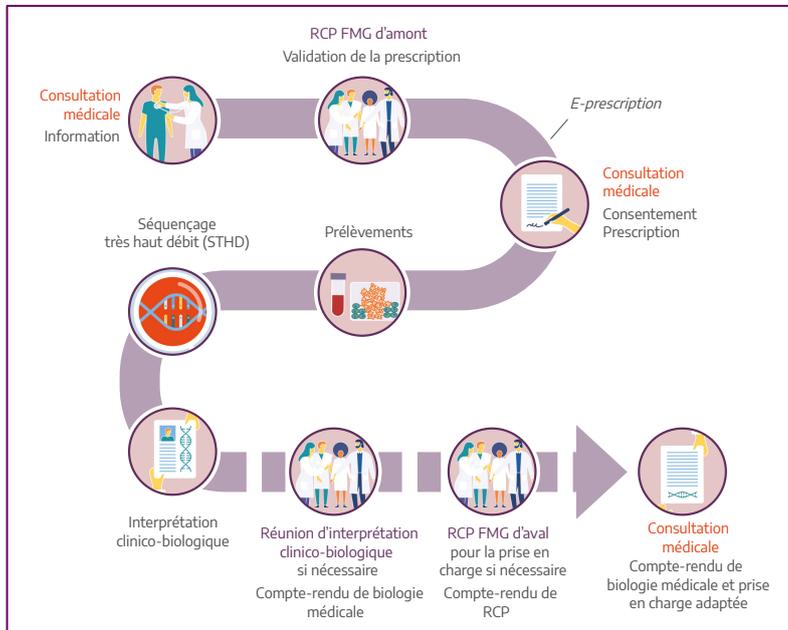


Figure 1 : Parcours de soins d'un patient bénéficiant d'une analyse génétique dans le cadre des préindications PFMG

Pour les maladies rares, les RCP-FMG d'amont, ont pour objectifs de :

- Valider l'utilité médicale d'une prescription d'examen pangénomique, en accord avec les préindications déterminées par le groupe de travail de la mesure 6 du PFMG 2025 piloté par la HAS,
- Préciser les conditions de réalisation : apparentés à prélever, ADN en banque, disponibilité de prélèvements congelés notamment pour la fœtopathologie,
- S'assurer de la mise à disposition des praticiens des LBM-FMG de l'ensemble des informations cliniques et paracliniques nécessaires à l'interprétation contextuelle des examens pangénomiques, ainsi que de la structuration de ces informations pour une utilisation optimale.

Un premier document¹ de recommandations pour leur organisation dans les maladies rares et en oncogénétique a été diffusé en date du 6 décembre 2019. Suite à la validation de 51 préindications pour les maladies rares, un grand nombre de RCP-FMG d'amont a été mis en place, entraînant une organisation trop complexe à l'échelle nationale.

Ce document présente un projet de simplification et d'harmonisation du parcours de soins en amont de la prescription par la mise en place d'une phase pilote pour des RCP Génomiques d'amont pour les maladies rares (RCP-FMG-MR Génomiques d'amont).

Pour les préindications de cancers, il est actuellement prématuré d'envisager la mise en place de RCP-FMG locales sur l'ensemble du territoire. Cette organisation pourrait être discutée à l'avenir en fonction de l'augmentation des prescriptions. Les préindications d'oncogénétique sont dédiées à des situations complexes qui nécessitent d'emblée des discussions en RCP-FMG de recours.

¹ Document du PFMG2025 : « Recommandations pour l'organisation des Réunions de Concertation Pluridisciplinaire d'amont Maladies Rares et Oncogénétique constitutionnelle »

CONTEXTE

En date du 6 décembre 2019², un document a été diffusé précisant les recommandations pour l'organisation des RCP-FMG d'amont dans les maladies rares et l'oncogénétique. Ce document recommande un maillage territorial optimal, avec la possibilité de RCP-FMG nationales, (inter)régionales et locales. Pour les maladies rares, le recours à une RCP-FMG locale, interrégionale et/ou nationale peut être défini par les Filières de Santé Maladies Rares (FSMR) pour chaque préindication avec les recommandations suivantes :

- > si la situation médicale du patient respecte des « critères phénotypiques de prescription », la RCP-FMG locale peut valider la prescription,
- > pour les « dossiers complexes », pour lesquels la RCP-FMG locale ne peut pas valider la prescription (« critères de prescription » non respectés ou RCP dans l'incapacité de les évaluer chez le patient), le dossier doit être soumis à la RCP-FMG régionale ou nationale ayant l'expertise requise pour donner un avis et confirmer la prescription de ces dossiers complexes. Pour ces dossiers soumis à une RCP-FMG locale et qui ont été transmis à une RCP-FMG régionale ou nationale, la conclusion de la RCP-FMG « de recours » est transmise à la RCP-FMG locale, qui en informe le prescripteur et validera sa prescription.

Pour chaque préindication, les FSMR doivent ainsi définir des « critères phénotypes de prescription » (cliniques, d'imagerie et biologiques) pour des RCP-FMG locales. Ces « critères basés sur les données phénotypiques » peuvent s'accompagner de recommandations quant à la place des examens biologiques génétiques et notamment des panels de gènes ciblés par rapport à la prescription d'une analyse de séquençage à très haut débit réalisée par les LBM FMG.

Au cours des deux dernières années, 51 préindications maladies rares ont été retenues par le GT6 du PFMG2025 piloté par la HAS pour la prescription d'un séquençage. Pour chaque préindication, des critères ont été définis par les porteurs de préindications en lien avec les FSMR avant d'envisager une discussion en RCP-FMG d'amont et sont disponibles sur le site web PFMG (<https://pfm2025.aviesan.fr/professionnels/pre-indications-et-mise-en-place/>).

En pratique, des organisations très différentes ont été mises en place d'une préindication à l'autre et d'une FSMR à l'autre. Il peut ainsi exister un réseau de RCP-FMG locales (ex : « syndromes malformatifs et syndromes dysmorphiques sans déficience intellectuelle », « déficience intellectuelle »), de RCP-FMG interrégionales (ex : « ataxies héréditaires du sujet jeune », « maladies mitochondriales d'une particulière gravité »), des RCP-FMG semi-nationales (ex : « cardiomyopathies familiales », « épilepsies pharmacorésistantes à début précoce ») et des RCP-FMG nationales (ex : « leucodystrophies », « syndrome de Marfan et pathologies apparentées »). Il existe également des RCP-FMG chevauchantes sur les territoires géographiques d'AURAGEN et de SeqOIA (ex : « myopathies »). Au sein d'une même filière, il peut également exister des niveaux d'organisation différents en fonction des préindications, comme par exemple la filière Déficience avec des RCP-FMG locales pour les « malformations cérébrales » et la « déficience intellectuelle », des RCP-FMG semi-nationales pour les « épilepsies pharmacorésistantes à début précoce », des RCP-FMG nationales pour la « schizophrénie syndromique » et les « malformations et maladies congénitales et très précoces du cervelet et du tronc cérébral ». Ainsi à l'échelle locale, vingt-neuf RCP-FMG locales différentes se sont ainsi mises en place sur l'ensemble du territoire français. Seules 9 des 51 préindications utilisent ces RCP-FMG locales, mais avec des équipes médicales chevauchantes ayant nécessité la création informatique de 3 réseaux différents de 29 RCP dans les outils d'e-prescription. Pour les 42 autres préindications, ont été créées 29 RCP-FMG nationales et 29 interrégionales.

Cette organisation extrêmement complexe entraîne un nombre important de RCP-FMG différentes, auxquelles doivent participer les prescripteurs au quotidien, en particulier ceux avec une activité de génétique clinique généraliste, ce qui entrave la mise en place des prescriptions sur l'ensemble du territoire et ne s'avère pas tenable à moyen et long terme. Il est également difficile pour les prescripteurs de s'y retrouver dans ce maillage très compliqué.

² Document du PFMG2025 : « Recommandations pour l'organisation des Réunions de Concertation Pluridisciplinaire d'amont Maladies Rares et Oncogénétique constitutionnelle »

La mise en place de RCP-FMG-MR Génomiques d'amont déployées sur l'ensemble du territoire pour toutes les pré-indications maladies rares permettrait de simplifier l'organisation et faciliter les prescriptions. Une phase pilote de 6 mois est déployée afin de valider l'efficacité de ce dispositif.

L'objectif de ce document est de proposer une organisation pilote permettant de faciliter les prescriptions tout en respectant les organisations mises en place dans le cadre des FSMR.

Par ailleurs, il est important de rappeler :

- que les données phénotypiques saisies dans les outils HYGEM et SPICE doivent être précises et de qualité pour permettre une analyse optimale des données génomiques.
- qu'outre la validation de la prescription dans les outils d'e-prescription, il sera de la responsabilité du coordonnateur de RCP-FMG-MR Génomique d'amont de s'assurer du respect des critères de prescription déterminés pour chaque préindication par les FSMR (disponibles sur le site web PFMG) et de la qualité des données cliniques renseignées dans les outils d'e-prescription.

REUNIONS DE CONCERTATION PLURIDISCIPLINAIRE-FMG MALADIES RARES GENOMIQUES D'AMONT (RCP-FMG-MR GENOMIQUES D'AMONT)

Définition et rôle des RCP-FMG-MR Génomiques d'amont

Les RCP-FMG-MR Génomiques d'amont sont des **RCP-FMG locales dédiées aux maladies rares dans le cadre du PFMG2025, mises en place dans des CHUs et réparties sur l'ensemble du territoire** (Tableau en annexe). **Pour certaines préindications, elles coexisteront avec des RCP-FMG nationales et/ou interrégionales.**

Pour l'ensemble des préindications maladies rares, les RCP-FMG-MR Génomiques d'amont valident la prescription d'un séquençage pangénomique dans les laboratoires FMG quand la situation médicale du patient respecte des « critères phénotypiques de prescription ». Ces critères ont été déterminés pour chaque préindication par les porteurs de préindications en lien avec les FSMR et sont disponibles sur le site web PFMG (<https://pfgm2025.aviesan.fr/professionnels/pre-indications-et-mise-en-place/>).

La présentation du dossier du patient en RCP-FMG-MR Génomique d'amont est effectuée à la demande du prescripteur.

Composition et organisation des RCP-FMG-MR Génomiques d'amont

Les RCP-FMG-MR Génomiques d'amont sont coordonnées par un(des) généticien(s) clinicien(s), qui doit être coordonnateur d'un CRMR.

La RCP-FMG-MR Génomique est une réunion pluridisciplinaire qui peut se composer de généticien(s) clinicien(s), généticien(s) moléculaire(s), cytogénéticien(s), médecins spécialistes issus des CRMR ou des CCMR du CHU, conseiller(s) en génétique et assistants de prescription.

Ces RCP-FMG-MR Génomiques d'amont permettent ainsi la validation de l'ensemble des préindications maladies rares. Elles se réunissent toutes les semaines afin de fluidifier les prescriptions et faciliter le parcours de soins.

La liste des futures RCP-FMG-MR Génomiques est présentée en annexe. Elle entraîne *de facto* la fusion des 3 réseaux de RCP-FMG locales préexistants. Pour les CHU dont le(s) généticien(s) clinicien(s) ne sont pas coordonnateurs d'un CRMR, ils se rattachent à une RCP-FMG-MR Génomique d'une autre ville (Tableau en annexe). Dans un premier temps, une phase pilote de 6 mois à partir du mardi 6 avril 2021 est déployée pour 8 RCP-FMG-MR Génomique réparties sur les territoires géographiques d'AURAGEN (Bordeaux, Dijon, Montpellier, et Strasbourg) et de SeqOIA (Angers, Lille, Nantes, et Rennes) afin de valider l'efficacité du dispositif. A l'issue de cette phase pilote et après validation de l'efficacité du dispositif (par préindication : proportion du nombre de dossiers envoyés aux LBM-FMG par les RCP-FMG-MR Génomiques par rapport au nombre total envoyé sur la même période), les RCP-FMG-MR Génomiques d'amont pourront être déployées sur l'ensemble du territoire.

Pour chaque préindication, se mettra dorénavant en place un circuit de validation de prescription avec deux options complémentaires à la disposition du prescripteur (Figure 3):

- Option A: RCP-FMG-MR Génomique d'amont, locale, quand la situation médicale du patient respecte des « critères phénotypiques de prescription », définis par préindication par les porteurs de préindications en lien avec les FMSR et disponibles sur le site web PFMG (<https://pfm2025.aviesan.fr/professionnels/pre-indications-et-mise-en-place/>)
- Option B: RCP-FMG d'amont, interrégionales ou nationales, quand ces « critères phénotypiques de prescription » nécessitent d'être discutés et/ou qu'il n'existe pas de RCP-FMG-MR Génomique d'amont localement

Ces deux options seront complémentaires et s'inscriront dans le respect des expertises des FSMR.

L'activité de chaque préindication, quelle que soit l'option (A ou B) de validation de la prescription, sera transmise aux porteurs de chaque préindication par les laboratoires FMG.

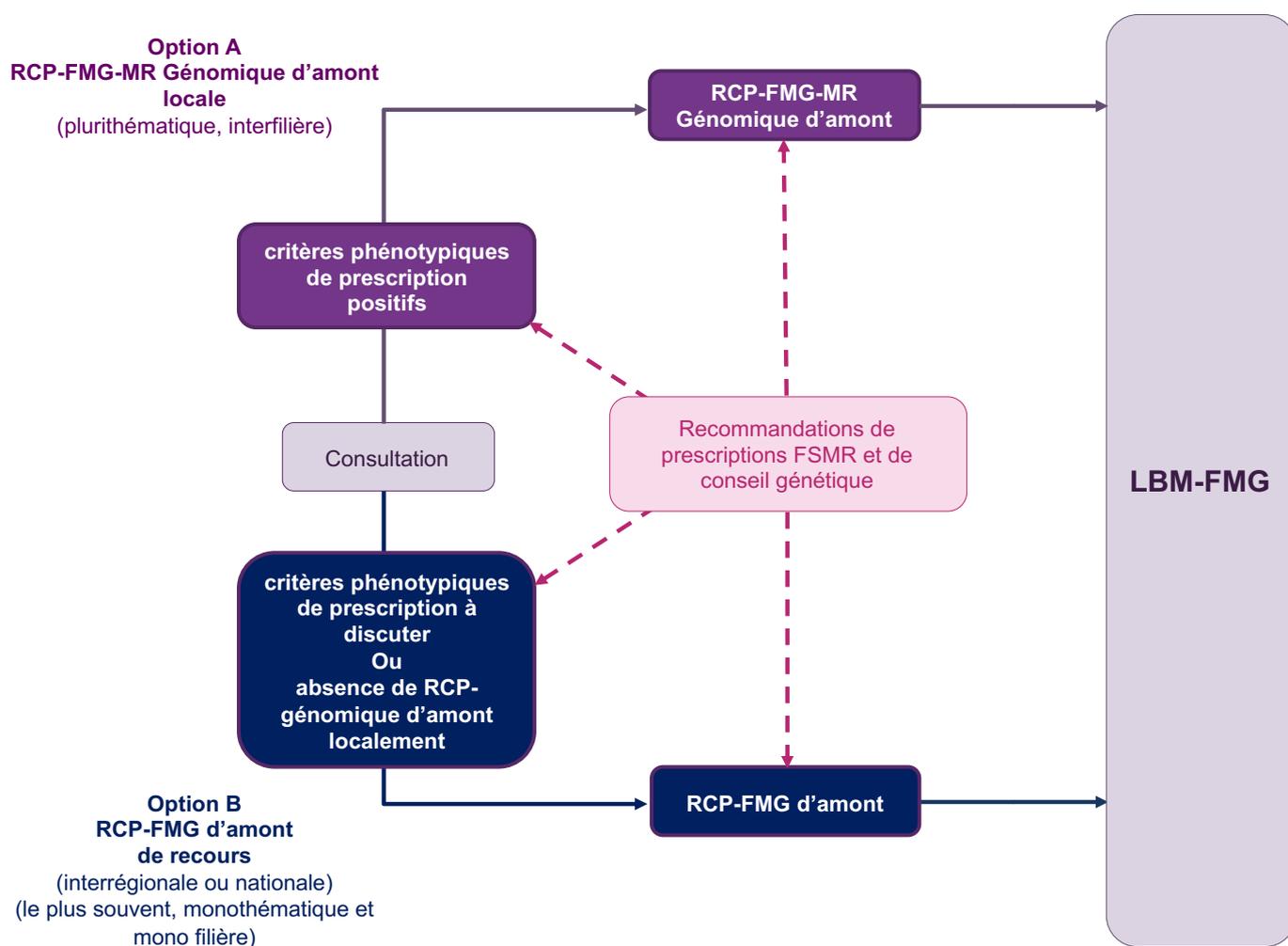


Figure 3 : Schéma décrivant l'organisation complémentaire des RCP-FMG-MR génomique d'amont et des RCP d'amont

CONCLUSION

Afin de faciliter au mieux le parcours de soins des patients atteints de maladies rares en lien avec les analyses FMG, il paraît souhaitable de mettre en place des RCP-FMG-MR Génomiques d'amont. Elles valideraient la prescription, pour l'ensemble des pré-indications maladies rares, d'un séquençage pangénomique dans les laboratoires FMG, quand la situation médicale du patient respecte des « critères phénotypiques de prescription », définis par préindication par les porteurs de préindications en lien avec les FMSR.

Elles se mettraient en place pour l'ensemble des préindications en complément des RCP-FMG MR d'amont préexistantes, interrégionales ou nationales.

Une phase pilote de 6 mois est déployée à partir du mardi 6 avril 2021 pour 8 RCP-FMG-MR Génomiques réparties sur les territoires géographiques d'AURAGEN (Bordeaux, Dijon, Montpellier, et Strasbourg) et de SeqOIA (Angers, Lille, Nantes, et Rennes) afin de valider l'efficacité du dispositif. A l'issue de cette phase pilote et après validation de l'efficacité du dispositif, les RCP-FMG-MR d'amont pourront être déployées sur l'ensemble du territoire.

SYNTHESE

	RCP-FMG-MR Génomique d'amont	RCP-FMG d'amont
Définition	Moment d'échanges entre les professionnels de santé de différentes disciplines « dont les compétences sont indispensables pour prendre une décision accordant aux patients la meilleure prise en charge (PEC) en fonction de l'état de la science du moment ». (HAS, https://www.has-sante.fr/jcms/c_2806878/fr/reunion-de-concertation-pluridisciplinaire). .	
Objectifs	Valider la prescription d'un séquençage pangénomique pour l'ensemble des préindications maladies rares dans les laboratoires FMG quand la situation médicale du patient respecte des « critères phénotypiques de prescription », définis par préindication	Valider la prescription d'un séquençage pangénomique pour une préindication donnée ou pour un petit nombre de pré-indications de la même filière de santé maladies rares dans les laboratoires FMG quand les « critères phénotypiques de prescription » nécessitent d'être discutés et/ou qu'il n'existe pas de RCP-FMG-MR Génomique d'amont localement
Animation	Généticien clinicien coordonnateur d'au moins un CRMR Co-animation avec un(autres) généticien(s) clinicien(s) et/ou un(des) spécialistes issus des CRMR ou des CCMR du CHU, pour certaines préindications avec une file active nationale importante (>500 patients par an).	Expert de la préindication (cliniciens et/ou biologistes)
Composition	Prescripteur +/- autres généticiens cliniciens +/- Médecins spécialistes issus des CRMR ou des CCMR du CHU +/- Généticiens moléculaires +/- Cytogénéticiens +/- Conseillers en génétique +/- Assistant de prescription	Prescripteur Médecins cliniciens (généticien clinicien ou spécialiste expert) issus de CRMR ou de CCMR +/- Généticiens moléculaires +/- Cytogénéticiens +/- Conseillers en génétique +/- Assistant de prescription
Périmètre géographique	Local	Interrégional ou national

ANNEXE

Liste des RCP-FMG-MR Génomiques locale (RCP surlignées en gris font l'objet de la phase pilote pour les villes en gras).

Ville (s)	Nom de la RCP	Coordonnateur(s)	Laboratoire FMG
Amiens	RCP-FMG-MR Génomique - Amiens	Gilles MORIN	SeqOIA
Angers	RCP-FMG-MR Génomique - Angers - Le Mans	Dominique BONNEAU	SeqOIA
Bordeaux Poitiers	RCP-FMG-MR Génomique - Bordeaux	Didier LACOMBE Cyril GOIZET	AURAGEN
Dijon Besançon	RCP-FMG-MR Génomique - Dijon	Laurence FAIVRE Christel THAUVIN	AURAGEN
Caen	RCP-FMG-MR Génomique - Caen	Marion GERARD	SeqOIA
Clermont- Ferrand	RCP-FMG-MR Génomique - Clermont-Ferrand	Christine FRANCANNET	AURAGEN
Grenoble	RCP-FMG-MR Génomique - Grenoble	Julien THEVENON	AURAGEN
La Réunion Saint-Denis	RCP-FMG-MR Génomique - La Réunion	Bérénice DORAY	AURAGEN
Lille	RCP-FMG-MR Génomique - Lille	Florence PETIT Catherine VINCENT- DELORME	SeqOIA
Lyon Saint-Etienne	RCP-FMG-MR Génomique - Lyon	Patrick EDERY Sophie DUPUIS-GIRAUD	AURAGEN
Marseille Nice	RCP-FMG-MR Génomique - Marseille	Sabine SIGAUDY	AURAGEN
Montpellier Nîmes	RCP-FMG-MR Génomique - Montpellier	David GENEVIEVE	AURAGEN
Nancy	RCP-FMG-MR Génomique - Nancy	Laetitia LAMBERT	AURAGEN
Nantes	RCP-FMG-MR Génomique - Nantes	Bertand ISIDOR	SeqOIA
Paris Necker	RCP-FMG-MR Génomique - Necker	Jeanne AMIEL Valérie CORMIER-DAIRE Sandrine MARLIN Marlène RIO	SeqOIA
Paris La Pitié - Trousseau	RCP-FMG-MR Génomique - Paris La Pitié - Trousseau	Delphine HERON Lydie BURGLEN Sandra WHALEN	SeqOIA
Paris Robert- Debré Bondy Guadeloupe	RCP-FMG-MR Génomique - Robert-Debré	Alain VERLOES	SeqOIA
Poissy- Versailles	RCP-FMG-MR Génomique - Ouest Francilien	Rodolphe DARD	SeqOIA
Reims	RCP-FMG-MR Génomique - Reims	Martine DOCO FENZY	AURAGEN
Rennes Brest	RCP-FMG-MR Génomique - Rennes-Vannes	Sylvie ODENT Laurent PASQUIER	SeqOIA
Rouen	RCP-FMG-MR Génomique - Rouen	Alice GOLDENBERG	SeqOIA
Strasbourg	RCP-FMG-MR Génomique - Strasbourg	Hélène DOLLFUS Salima EL CHEHADEH Elise SCHAEFER	AURAGEN
Toulouse	RCP-FMG-MR Génomique - Toulouse	Nicolas CHASSAING Patrick CALVAS	AURAGEN
Tours	RCP-FMG-MR Génomique - Tours	Annick TOUTAIN	SeqOIA