

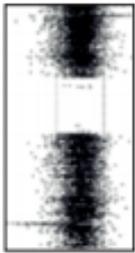
Plateformes de séquençage à très haut débit

Pr. Michel Vidaud

Service de Génétique et Biologie Moléculaires, Hôpital Cochin, AP-HP
Institut Cochin - Inserm U1016
Université Paris Descartes

Pas de conflit d'intérêts

Genome-wide assays used in clinical genetics

	Light microscope	G-banded karyotype	Microarray	Whole-exome sequence	Whole-genome sequence
Appearance				<pre> CGGATGATTACCCGTT G.....GCTC TAGCTAGCTATA.... </pre>	<pre> CGGATGATTACCCGTT GATATAGCTCTCGCTC GCTCTAGCTAGCTATA GGCTATGGGTGGGGCC </pre>
Resolution	Entire chromosome	5–10 Mb	50–100 Mb	1 bp	1 bp
Number of loci probed	N/A	~500	~0.05–2 million	~50 million	3 billion
Variants detected	Aneuploidy, polyploidy	Variants >5 Mb	Copy number variants	Coding regions	Majority of variants
Variants per person	0 or 1	0 or 1	10–100s	~20,000	4–5 million
Diagnostic yield	Low	—————→			High
Incidental findings	Low	—————→			High

3 OBJECTIFS – 14 MESURES

I- METTRE EN ŒUVRE LES INSTRUMENTS DU PARCOURS DE SOIN GÉNOMIQUE

- Mesure** ① Création d'un réseau de plateformes de séquençage très haut débit.
- Mesure** ② Création d'un « collecteur Analyseur de Données » (CAD) pour traiter et exploiter le volume de données généré
- Mesure** ③ Permettre l'intégration et l'exploitation des données patients dans la parcours de soin

II - ASSURER LA MISE EN ŒUVRE OPÉRATIONNELLE ET LA MONTÉE EN PUISSANCE

- Mesure** ④ Mettre en place un centre de référence, d'innovation, d'expertise et de transfert (CREFIX)
- Mesure** ⑤ Lever les verrous technologiques, cliniques et réglementaires rencontrés sur le parcours
- Mesure** ⑥ Mettre en place un dispositif d'évaluation et de validation des nouvelles indications d'accès au diagnostic génomique.
- Mesure** ⑦ Disposer des nouvelles compétences et des personnels capables de relever le défi de l'exploitation et de l'interprétation des données.
- Mesure** ⑧ Garantir un parcours sécurisé et de qualité

III - METTRE EN ŒUVRE LES OUTILS DE SUIVI ET DE PILOTAGE

- Mesure** ⑨ Mobiliser les acteurs industriels autour du projet
- Mesure** ⑩ Orienter les activités des acteurs de la filière en fonction des problématiques industrielles posées par le parcours de soin génomique
- Mesure** ⑪ Assurer un suivi à l'échelle internationale du champ de la médecine génomique
- Mesure** ⑫ Mettre en œuvre un programme dédié aux aspects médico-économiques
- Mesure** ⑬ Organiser l'information, la consultation et l'implication des acteurs de la société concernés
- Mesure** ⑭ Gouvernance du plan

4 PROJETS PILOTES

MALADIES RARES

Déficience
intellectuelle
DEFIDIAG
WGS /TRIO

aviesan
alliance nationale
pour les sciences de la vie et de la santé

FRANCE MÉDECINE GÉNOMIQUE 2

CANCERS

MULTISARC et ACCOMPLI
MULTIPLI
WES ET RNA Seq

Centre National de
Recherche en
Génomique Humaine
CNRGH Evry
Jean François Deleuze

MALADIES COMMUNES

Diabète atypiques
GLUCOGEN
WGS

Génétique population
générale
POPGEN

3 OBJECTIFS – 14 MESURES

I- METTRE EN ŒUVRE LES INSTRUMENTS DU PARCOURS DE SOIN GÉNOMIQUE

Mesure ① Création d'un réseau de plateformes de séquençage très haut débit.

Mesure ② Création d'un « collecteur Analyseur de Données » (CAD) pour traiter et exploiter le volume de données généré

Mesure ③ Permettre l'intégration et l'exploitation des données patients dans la parcours de soin

II - ASSURER LA MISE EN ŒUVRE OPÉRATIONNELLE ET LA MONTÉE EN PUISSANCE

Mesure ④ Mettre en place un centre de référence, d'innovation, d'expertise et de transfert (CREFIX)

Mesure ⑤ Lever les verrous technologiques, cliniques et réglementaires rencontrés sur le parcours

Mesure ⑥ Mettre en place un dispositif d'évaluation et de validation des nouvelles indications d'accès au diagnostic génomique.

Mesure ⑦ Disposer des nouvelles compétences et des personnels capables de relever le défi de l'exploitation et de l'interprétation des données.

Mesure ⑧ Garantir un parcours sécurisé et de qualité

III - METTRE EN ŒUVRE LES OUTILS DE SUIVI ET DE PILOTAGE

Mesure ⑨ Mobiliser les acteurs industriels autour du projet

Mesure ⑩ Orienter les activités des acteurs de la filière en fonction des problématiques industrielles posées par le parcours de soin génomique

Mesure ⑪ Assurer un suivi à l'échelle internationale du champ de la médecine génomique

Mesure ⑫ Mettre en œuvre un programme dédié aux aspects médico-économiques

Mesure ⑬ Organiser l'information, la consultation et l'implication des acteurs de la société concernés

Mesure ⑭ Gouvernance du plan

Plan France Médecine Génomique 2025



Ministère des affaires sociales et de la santé

Direction générale de l'offre de soins
Sous-direction du pilotage de la performance
des acteurs de l'offre de soins
Bureau innovation et recherche clinique (PF4)
Personne chargée du dossier : Hélène COULONJOU
Cheffe du Bureau innovation et recherche clinique
tél. : 01 40 56 53 53
mél. : DGOS-PF4@sante.gouv.fr

SOINS
Dead line 9 mars 2017

La ministre des affaires sociales et de la santé

à

Mesdames et Messieurs les directeurs
généralistes des agences régionales de santé

INSTRUCTION N° DGOS/PF4/DGS/DSS/2016/391 du 19 décembre 2016 relative à un appel à projets pour la mise en œuvre et l'évaluation de projets pilotes de plateformes de séquençage très haut débit à visée sanitaire.

NOR : AF5H1637696J

Classement thématique : Etablissements de santé

Validée par le CNP le 02 décembre 2016 - Visa CNP 2016 - 185

BO : oui

Déposée sur le site circulaire.gouv.fr : oui

SeqOIA

LA PLATEFORME GÉNOMIQUE
DE PARIS RÉGION

**Sequencing, Omics,
Information Analysis**

Catégorie : Directives adressées par le ministre aux services chargés de leur application, sous réserve, le cas échéant, de l'examen particulier des situations individuelles.

Résumé : Dans le cadre de la mise en œuvre du plan France Médecine Génomique 2025, le ministère chargé de la santé lance un appel à projets pour sélectionner des dossiers proposant pour chacun une organisation pilote permettant la mise en place du séquençage très haut débit à visée sanitaire pour un grand nombre de patients. Ces organisations doivent concourir à la structuration du parcours de soins des patients dont la prise en charge requiert cette technique.

Mots-clés : séquençage très haut débit, organisation pilote, évaluation, parcours de soins

Annexes :

Annexe I : plan de présentation de l'organisation pilote et du projet d'évaluation associé

Annexe II : modèles budgétaires de l'organisation pilote et du projet d'évaluation associé

Annexe III : attestation de dépôt du dossier et le cas échéant, accord de consortium.

Diffusion : Les établissements de santé, les groupements de coopération sanitaire, les maisons de santé et les centres de santé doivent être destinataires de cette instruction, par l'intermédiaire des agences régionales de santé.

AURAGEN

AUvergne **Rhône-Alpes** **Gén**omique



AUvergne Rhône Alpes GENomique

Nadiège BAILLE (Administrateur GCS AURAGEN)
Sihem KHEDDOUCI (Chargée de Mission AURAGEN)
Jean-Yves BLAY (Directeur scientifique AURAGEN)
Damien SANLAVILLE (Responsable médical AURAGEN)

Sequoia

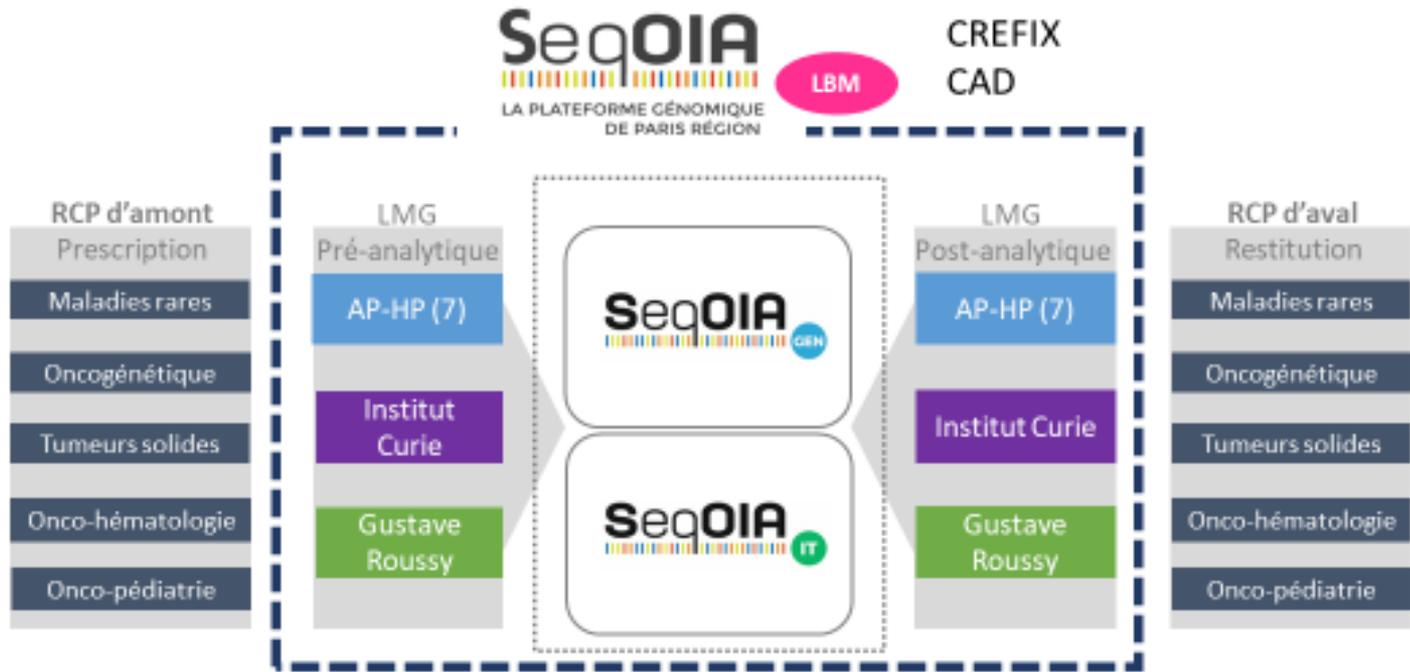


LA PLATEFORME GÉNOMIQUE
DE PARIS RÉGION

Sequencing, Omics, Information Analysis



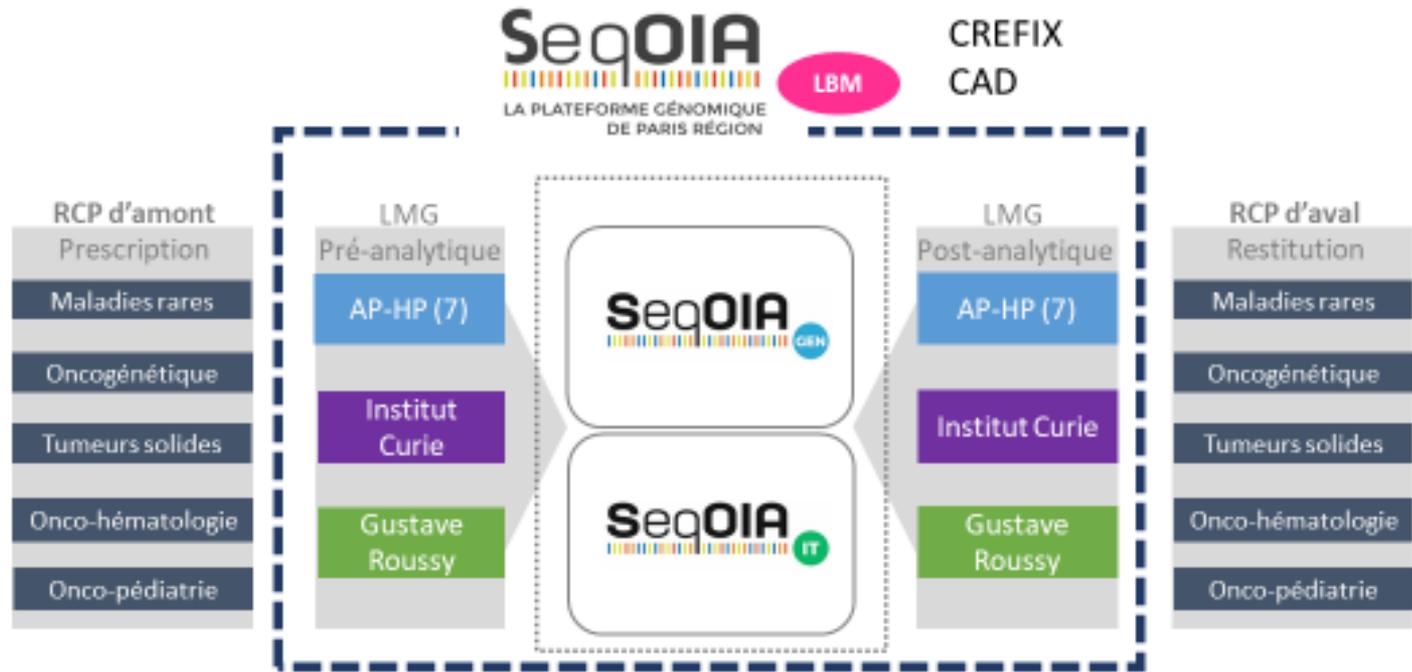
Armaury MARTIN (Administrateur GCS)
Julie GRUNDLINGER (Directrice GCS)
Alban LERMINE (Responsable SeqIOA-IT)
Michel VIDAUD (Directeur médical du LBM SeqIOA)



Création du LBM multisite SeqOIA en cours (ARS IdF)

SeqOIA-GEN : Partenaire industriel choisi par le GCS après appel d'offre pour la fourniture d'une prestation d'exploitation d'une Pf de production de données de séquençage à haut débit publié le 4 mai 2018 - **Société INTEGRAGEN** – Installation Bâtiment Leriche - Hôpital Broussais en cours.

SeqOIA-IT : Plateforme informatique installée sur le nouveau campus PICPUS de l'AP-HP (Alban Lermine).



SeqOIA-LMG : Référent de chaque SeqOIA-LMG (Praticien agréé pour la pratique des examens des caractéristiques génétiques en application des dispositions de l'article L.1131-3 du CSP) associé à 2 référents adjoints dont l'un est compétent en anatomo-pathologie.

Référents LMG : Ivan Bièche (Institut Curie), Etienne Rouleau (Gustave Roussy), Serge Romana (P5), Eric Leguern (P6), Catherine Boileau (P7), Anne Mantel (P11), Benoit Funalot (P12) et Olivier Schischmanoff (P13)

Année	WES	RNAseq	WGS	TOTAL	Nombre Eq GENOME	NovaSeq
2019	2500	1000	3500	7000	3575	2
2020	5000	2000	7500	14500	7650	3
2021	7500	3000	10000	20500	10225	4
2022	10000	4000	12500	26500	12800	5
2023	12500	5000	16000	33500	16375	5

Calcul : 1 WGS = 1 ; 1 WES = # 2% d'un WGS ; 1 RNASeq = # 3% d'un WGS



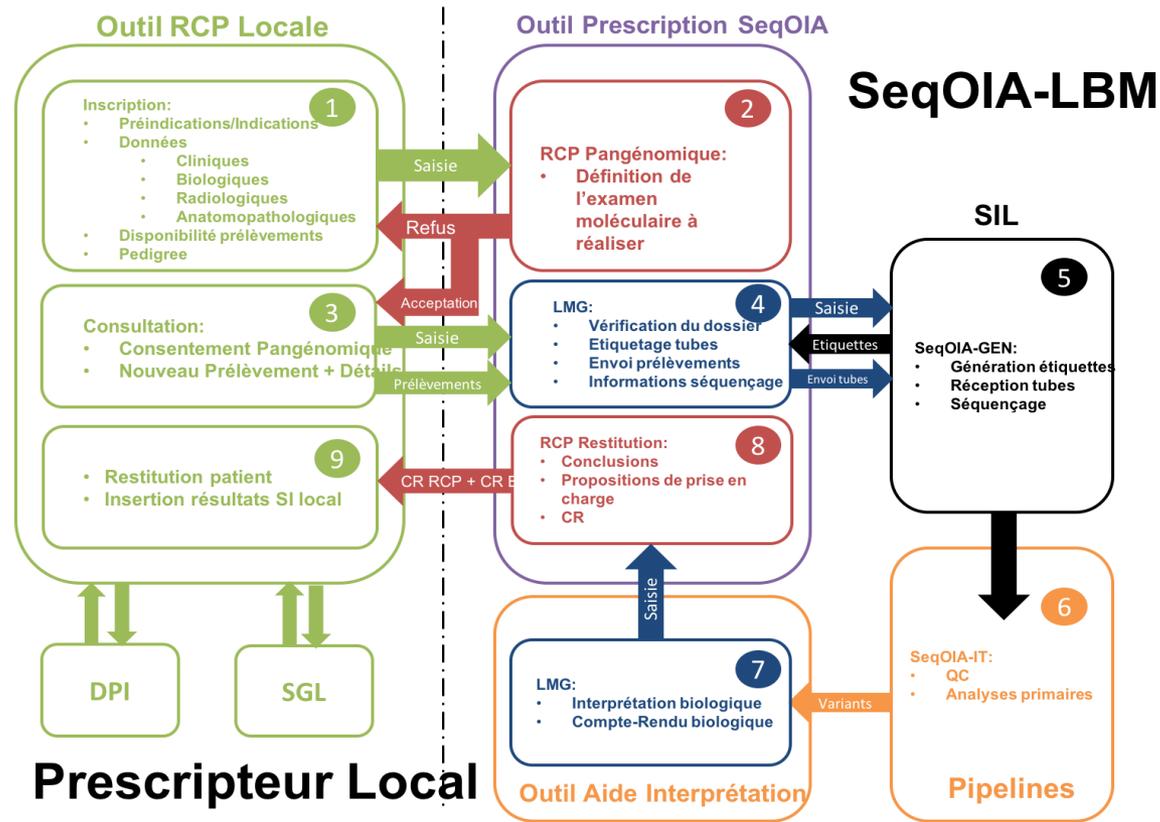
INSERM – AVIESAN

Plan France Médecine Génomique 2025 (PFMG 2025)

**Expression des besoins fonctionnels de l'outil d'e-
prescription**

Alain Livartowski
Workshop 12 octobre 2018 à Lyon

RCP PANGENOMIQUES ET PRESCRIPTION



Développement des RCP pour la prescription moléculaire au SIL, dans le cadre de SeqOIA, en collaboration avec l'application Elise en partenariat avec l'Institut Génétique : pilote **Pr. Florent Soubrier**

Soutien du GCS SeqOIA au développement d'un outil de recueil de données cliniques structurées à partir de l'application développée par la **Filière Maladies Rares ORKiD**.

REVIEW ARTICLE

Elizabeth G. Phinister, Ph.D., *Editor*

Classification, Ontology, and Precision Medicine

Melissa A. Haendel, Ph.D., Christopher G. Chute, M.D., Dr.P.H.,
and Peter N. Robinson, M.D.

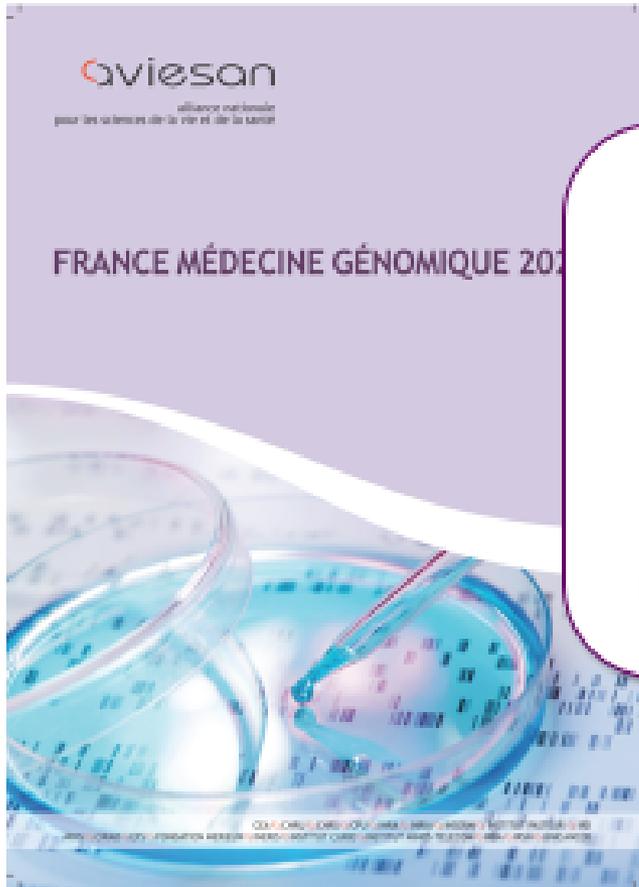
From the Oregon Clinical and Translational Research Institute, Oregon Health and Science University, Portland, and the Linus Pauling Institute and the Center for Genome Research and Biocomputing, Oregon State University, Corvallis (M.A.H.); Johns Hopkins University Schools of Medicine, Public Health, and Nursing, Baltimore (C.G.C.); and the Jackson Laboratory for Genomic Medicine and the Institute for Systems Genomics, University of Connecticut — both in Farmington (P.N.R.). Address reprint requests to Dr. Robinson at the Jackson Laboratory for Genomic Medicine, 10 Discovery Dr., Farmington, CT 06032, or at peter.robinson@jax.org.

N Engl J Med 2018;379:1452-62.

DOI: 10.1056/NEJMra1615014

Copyright © 2018 Massachusetts Medical Society.

A GOAL OF PRECISION MEDICINE¹ IS TO STRATIFY PATIENTS IN ORDER TO improve diagnosis and medical treatment. Translational investigators are bringing to bear ever greater amounts of heterogeneous clinical data and scientific information to create classification strategies that enable the matching of intervention to underlying mechanisms of disease in subgroups of patients. Ontologies are systematic representations of knowledge that can be used to integrate and analyze large amounts of heterogeneous data, allowing precise classification of a patient. In this review, we describe ontologies and their use in computational reasoning to support precise classification of patients for diagnosis, care management, and translational research.



Groupe projet "Ethique, réglementation et société »

Action Thématique « Information et Consentement »

Arnaud de Guerra, chargé de mission DGS
François Hirsch, Aviesan
Pr. Anne Cambon-Thomsen, Directrice recherche émérite, CNRS

Compte rendu à l'Agence pour le Bioparcours et « Recherche d'informations de bonnes pratiques pour la gestion des données incidentes générées par les examens pangénomiques en pratique diagnostique »



DIRECTION
GÉNÉRALE
DE L'OFFRE
DE SOINS

ENJEUX

Cahier des charges des plateformes

Les deux premières plateformes retenues dans le cadre de cet appel à projets auront vocation à prendre en charge l'ensemble des patients du territoire national.

Cette couverture territoriale évoluera en fonction de l'entrée en opération progressive de nouvelles plateformes de séquençage.

« En RCP pour un patient pris en charge à Lille, un séquençage de génome entier a été prescrit. A qui envoyer l'échantillon ? A SeqOIA ou à AURAGEN ? »

Nécessité de recommandations sur les flux d'échantillons qui doivent

- permettre un **accès équitable** des patients sur tout le territoire,
- être claires,
- efficaces,
- recueillir l'adhésion des professionnels de santé et
- être modifiées facilement avec l'arrivée de nouvelles plateformes sur le territoire le cas échéant.



DIRECTION
GÉNÉRALE
DE L'OFFRE
DE SOINS

ORGANISATION PROPOSÉE

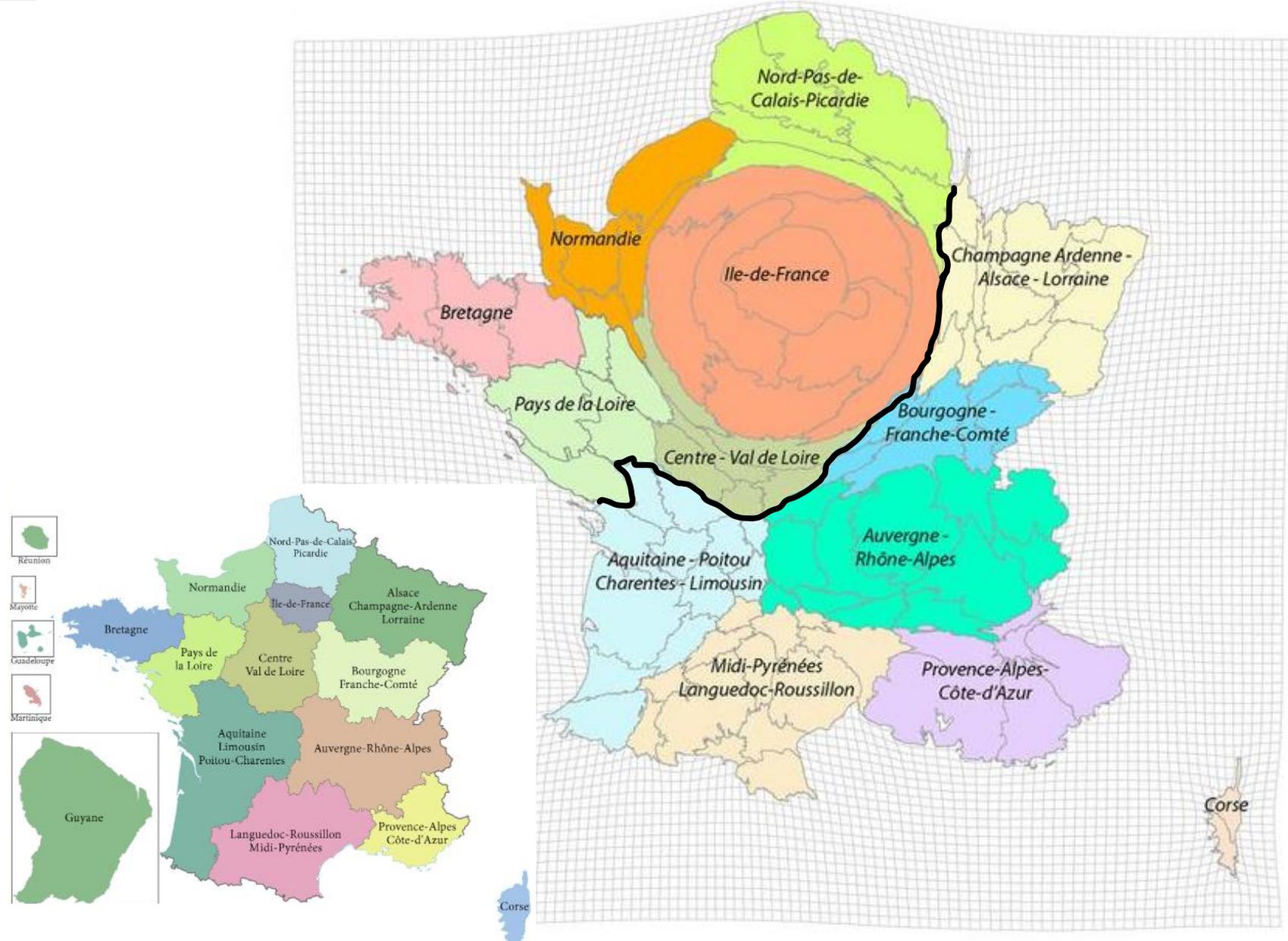
Adressage de première intention

Selon les données de séquençage

Echantillon d'un patient pris en charge en Ile-de-France, Bretagne, Pays de la Loire, Normandie, Hauts de France, Centre Val de Loire--> SeqOIA

Echantillon d'un patient pris en charge en Auvergne Rhône Alpes, Bourgogne Franche Comté, Grand Est , Languedoc Roussillon, Nouvelle Aquitaine, Occitanie, Provence Alpes Côte d'Azur, Corse, Outre-Mer --> AURAGEN

REPARTITION TERRITORIALE





DIRECTION
GÉNÉRALE
DE L'OFFRE
DE SOINS

ORGANISATION PROPOSÉE

Adressage de seconde intention

(si l'expertise d'interprétation en fonction de la pathologie et de l'objet séquencé n'est pas disponible au moment requis dans la plateforme de première intention)

Si l'autre plateforme a l'expertise, adressage à l'autre plateforme

Si non, recherche de l'expertise par la plateforme qui a séquencé



DIRECTION
GÉNÉRALE
DE L'OFFRE
DE SOINS

ORGANISATION PROPOSÉE

Modèle à tester pendant 6 mois

Mesure qualitative et quantitative des flux par pré-indication (volume, délai d'attente, coûts)

A inclure dans le logiciel de prescription ?

Faire le bilan à 6 mois en terme d'efficacité et d'efficience pour adapter le modèle le cas échéant

3 OBJECTIFS – 14 MESURES

I- METTRE EN ŒUVRE LES INSTRUMENTS DU PARCOURS DE SOIN GÉNOMIQUE

- Mesure** ① Création d'un réseau de plateformes de séquençage très haut débit.
- Mesure** ② Création d'un « collecteur Analyseur de Données » (CAD) pour traiter et exploiter le volume de données généré
- Mesure** ③ Permettre l'intégration et l'exploitation des données patients dans la parcours de soin

II - ASSURER LA MISE EN ŒUVRE OPÉRATIONNELLE ET LA MONTÉE EN PUISSANCE

- Mesure** ④ Mettre en place un centre de référence, d'innovation, d'expertise et de transfert (CREFIX)
- Mesure** ⑤ Lever les verrous technologiques, cliniques et réglementaires rencontrés sur le parcours
- Mesure** ⑥ Mettre en place un dispositif d'évaluation et de validation des nouvelles indications d'accès au diagnostic génomique.
- Mesure** ⑦ Disposer des nouvelles compétences et des personnels capables de relever le défi de l'exploitation et de l'interprétation des données.
- Mesure** ⑧ Garantir un parcours sécurisé et de qualité

III - METTRE EN ŒUVRE LES OUTILS DE SUIVI ET DE PILOTAGE

- Mesure** ⑨ Mobiliser les acteurs industriels autour du projet
- Mesure** ⑩ Orienter les activités des acteurs de la filière en fonction des problématiques industrielles posées par le parcours de soin génomique
- Mesure** ⑪ Assurer un suivi à l'échelle internationale du champ de la médecine génomique
- Mesure** ⑫ Mettre en œuvre un programme dédié aux aspects médico-économiques
- Mesure** ⑬ Organiser l'information, la consultation et l'implication des acteurs de la société concernés
- Mesure** ⑭ Gouvernance du plan

Groupe de travail en cours de constitution et piloté par Cédric Carbonneil, chef du service Evaluation des actes professionnels au sein de la Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique de la HAS.

Calendrier : propositions validées par le Plan France Génomique 2025 le 19 décembre 2018

[Home](#) [News](#) [Publications](#) [Statistics](#) [Blogs](#) [Events](#) [Contact us](#)



[About NHS England](#) [Our work](#) [Commissioning](#) [Get involved](#)

<https://www.england.nhs.uk/publication/national-genomic-test-directories/>

National Genomic Test Directories

Document first published: 3 August 2018
Page updated: 16 October 2018
Topic: [Commissioning](#), [Genomics](#), [Specialised commissioning](#)
Publication type: [Guidance](#)

From October 2018 the National Genomic Test Directory will specify which genomic tests are commissioned by the NHS in England, the technology by which they are available, and the patients who will be eligible to access to a test. The final 2018/2019 National Genomic Test Directory for rare and inherited disorders and the final draft for the cancer directory can be accessed below.

Document



[National Genomic Test Directory for rare and inherited disease](#)

Microsoft Excel 144 KB

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Effect of Genetic Diagnosis on Patients with Previously Undiagnosed Disease

K. Splinter, D.R. Adams, C.A. Bacino, H.J. Bellen, J.A. Bernstein, A.M. Cheatle-Jarvela, C.M. Eng, C. Esteves, W.A. Gahl, R. Hamid, H.J. Jacob, B. Kikani, D.M. Koeller, I.S. Kohane, B.H. Lee, J. Loscalzo, X. Luo, A.T. McCray, T.O. Metz, J.J. Mulvihill, S.F. Nelson, C.G.S. Palmer, J.A. Phillips III, L. Pick, J.H. Postlethwait, C. Reuter, V. Shashi, D.A. Sweetser, C.J. Tift, N.M. Walley, M.F. Wangler, M. Westerfield, M.T. Wheeler, A.L. Wise, E.A. Worthey, S. Yamamoto, and E.A. Ashley, for the Undiagnosed Diseases Network*

RESULTS

A total of 1519 patients (53% female) were referred to the UDN, of whom 601 (40%) were accepted for evaluation. Of the accepted patients, 192 (32%) had previously undergone exome sequencing. Symptoms were neurologic in 40% of the applicants, musculoskeletal in 10%, immunologic in 7%, gastrointestinal in 7%, and rheumatologic in 6%. Of the 382 patients who had a complete evaluation, 132 received a diagnosis, yielding a rate of diagnosis of 35%. A total of 15 diagnoses (11%) were made by clinical review alone, and 98 (74%) were made by exome or genome sequencing. Of the diagnoses, 21% led to recommendations regarding changes in therapy, 37% led to changes in diagnostic testing, and 36% led to variant-specific genetic counseling. We defined 31 new syndromes.

CONCLUSIONS

The UDN established a diagnosis in 132 of the 382 patients who had a complete evaluation, yielding a rate of diagnosis of 35%. (Funded by the National Institutes of Health Common Fund.)