



*5ème journée de FILNEMUS.*

**La mise en place des plateformes pilote du Plan FMG  
2025: Indications & Circuit de prescription**

**Mireille COSSEE**

Laboratoire de Génétique Moléculaire  
CHU Montpellier – Université Montpellier



**Paris – 6 novembre 2018**

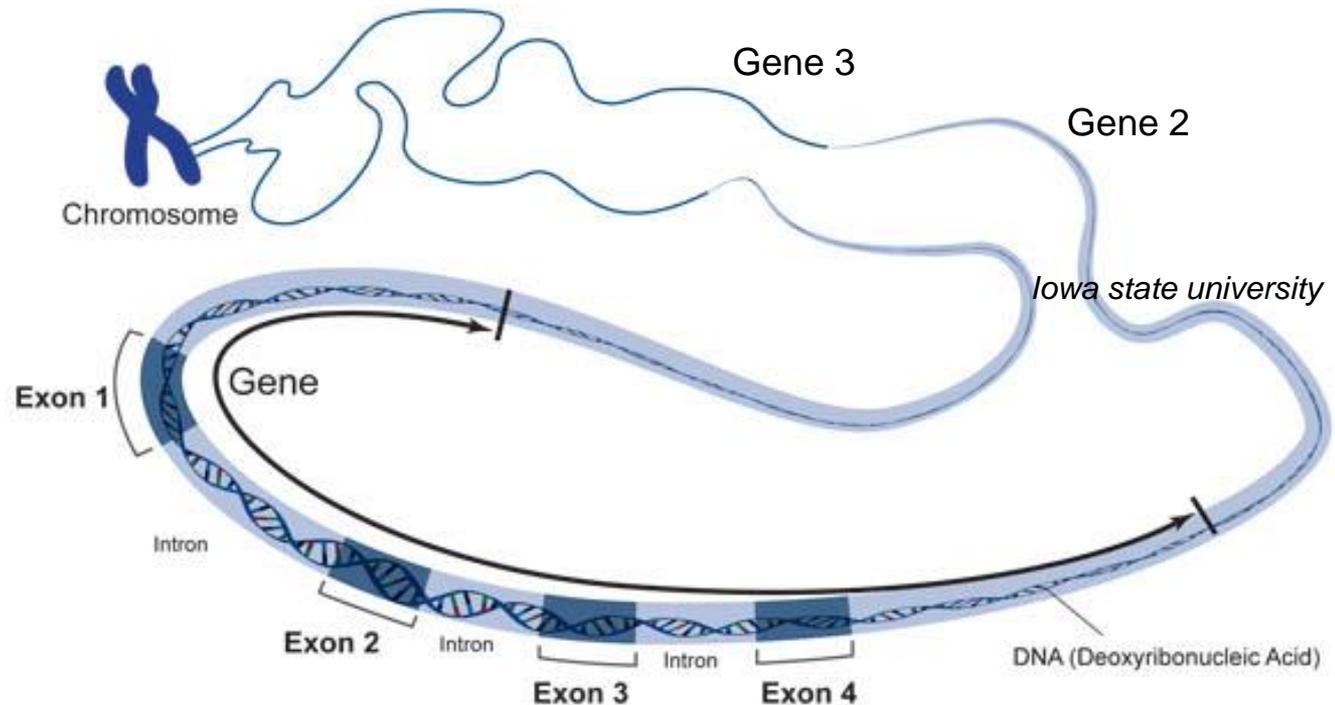


# Gene Panel vs Exome vs Genome

- **Genome (WGS)** = tout l'ADN **3.10<sup>9</sup> bp**
- **Exome (WES)** = partie codante = tous les exons (180 000) de tous les gènes (~20 000) **1%**
- **NGS ciblé sur panel de gènes**

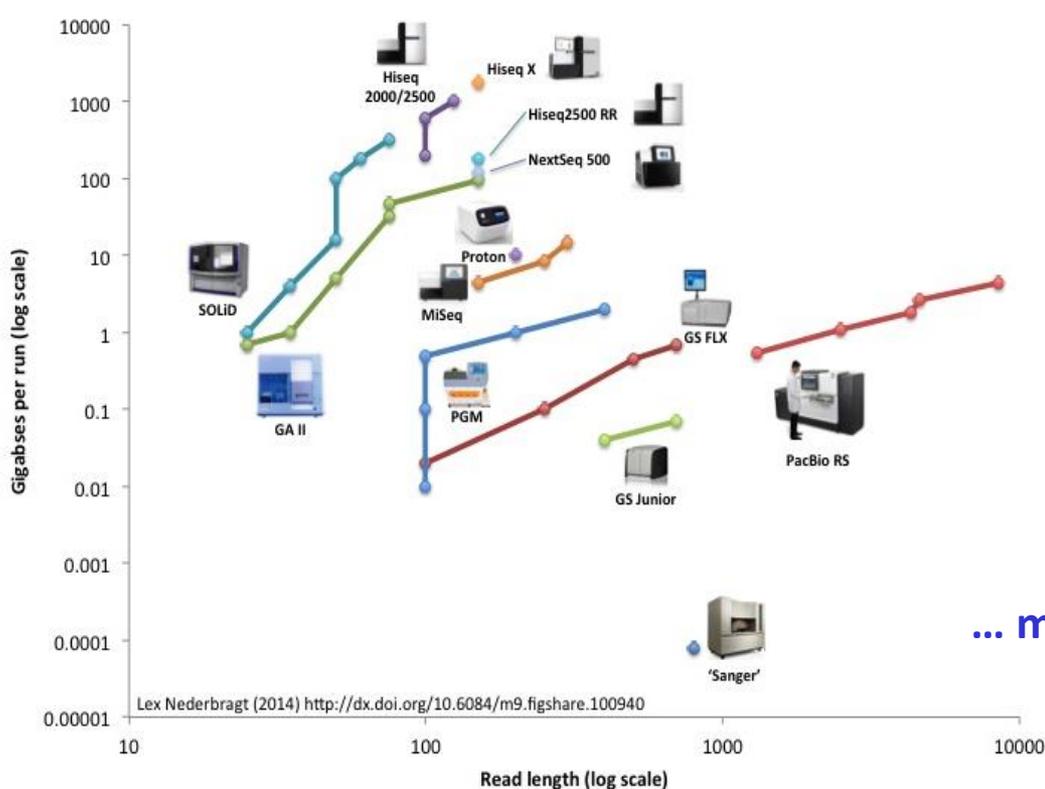
NB. Exome clinique: exons des gènes impliqués dans pathologies humaines (~ 5000 gènes)

- **Séquençage haut débit des transcrits (ARN): RNAseq**



# Années 2020: une nouvelle ère : La médecine génomique, ou « personnalisée »

## Croissance exponentielle des capacités de séquençage



■ 2017

**Séquenceurs à Très Haut Débit  
1 Génome Humain en 1 semaine**

... mais l'analyse des données reste difficile !

D'après : Polycopié National DFGSM2-3 « Génétique Médicale » Collège National des Enseignants et Praticiens de Génétique Médicale. Ed. Elsevier-Masson, 2016

# Programmes de Médecine génomique lancés au Royaume-Uni en 2012, aux USA en 2014 et en Chine

## RÉFÉRENTIEL NATIONAL DES TESTS GÉNÉTIQUES AU ROYAUME –UNI publication en octobre 2018



**1<sup>ER</sup> service de santé dans le monde qui offre en routine  
une médecine génomique**

A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	R	S	T	U	V
Clinical	Test ID	Test Name	Clinical	Clinical	Optima	Target/	Test Method year 1	Test Me	Test Me	Commissio	Specialist t	Under c	siderat	for WC	in subse	ent years	
1		Final draft National Genomic Test Directory for rare and inherited disease, July 2018: © NHS in England 2018: All rights reserved															
3	R14	R14.1	Acutely unwell infants with a likely monog	Acutely un	Diagnostic trio	Relevant p	WGS	WGS	Core	Core							
4	R89	R89.1	Ultra-rare and atypical monogenic disorder	Ultra-rare	Diagnostic trioorsingl	Relevant p	WGS	WGS	Core	Core							
5	R27	R27.1	Congenital malformation and dysmorphisr	Congenita	Diagnostic trio	Relevant p	WGS	WGS	Core	Core							
6	R29	R29.1	Moderate, severe or profound intellectual i	Moderate,	Diagnostic trio	Intellectua	WGS	WGS	Core	Core							
7	R69	R69.2	Floppy infant with a likely central cause Di	Floppy infc	Diagnostic trio	DMPK STR	WGS	WGS	Core	Core							
8	R104	R104.1	Skeletal dysplasia Diagnostic testing - unk	Skeletal d	Diagnostic trio	Unexplain	WGS	WGS	Specialised	Musculoskeletal							
9	R100	R100.1	Rare syndromic craniosynostosis or isolate	Rare syndi	Diagnostic trio	Craniosyn	WGS	WGS	Highly Special	Musculoskeletal							
10	R143	R143.2	Neonatal diabetes Diagnostic testing - unk	Neonatal c	Diagnostic trio	Neonatal c	WGS	WGS	Specialised	Endocrinology							
11	R98	R98.1	Likely inborn error of metabolism - targete	Likely inbc	Diagnostic trio	Unexplain	WGS	WGS	Specialised	Metabolic							
12	R54	R54.1	Hereditary ataxia with onset in adulthood I	Hereditary	Diagnostic singleton	Hereditary	WGS	WGS	Specialised	Neurology							
13	R55	R55.1	Hereditary ataxia with onset in childhood I	Hereditary	Diagnostic trioorsingl	Hereditary	WGS	WGS	Specialised	Neurology							
14	R59	R59.1	Early onset or syndromic epilepsy Diagnost	Early onse	Diagnostic trio	Epilepsy p	WGS	WGS	Specialised	Neurology							
15	R61	R61.1	Childhood onset hereditary spastic paraple	Childhood	Diagnostic trioorsingl	Hereditary	WGS	WGS	Specialised	Neurology							
16	R83	R83.1	Arthrogryposis Diagnostic testing - unknow	Arthrogryp	Diagnostic trio	Arthrogryp	WGS	WGS	Specialised	Neurology							
17	R381	R381.1	Other rare neuromuscular disorders Diagn	Other rare	Diagnostic trioorsingl	Relevant p	WGS	WGS	Specialised	Neurology							
18	R84	R84.1	Cerebellar anomalies Diagnostic testing - i	Cerebellar	Diagnostic trio	Cerebellar	WGS	WGS	Specialised	Neurology							
19	R85	R85.1	Holoprosencephaly - NOT chromosomal Di	Holoprose	Diagnostic trio	Holoprose	WGS	WGS	Specialised	Neurology							
20	R86	R86.1	Hydrocephalus Diagnostic testing - unknow	Hydroceph	Diagnostic trio	Hydrophce	WGS	WGS	Specialised	Neurology							
21	R87	R87.1	Cerebral malformation Diagnostic testing -	Cerebral n	Diagnostic trio	Cortical m	WGS	WGS	Specialised	Neurology							

# LE PLAN FRANCE MÉDECINE GÉNOMIQUE 2025

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

## 3 Objectifs – 14 mesures

- I. METTRE EN ŒUVRE LES INSTRUMENTS DU PARCOURS DE SOIN GÉNOMIQUE
- II. ASSURER LA MISE EN ŒUVRE OPÉRATIONNELLE ET LA MONTÉE EN PUISSANCE
- III. METTRE EN ŒUVRE LES OUTILS DE SUIVI ET DE PILOTAGE

# Plan France Genomique 2025



Piloté par [AVIESAN](#) et soutenu par l'État  
**Cancer, Maladies Rares, puis Maladies Communes**

## 2017: deux Plateformes Pilotes

Prise en charge de l'ensemble des patients du territoire national

**Puis 10 Plateformes supplémentaires (dans les 5 ans)**

Couverture de l'ensemble du territoire

## Structures nationales de référence : CAD et CRefIX

### **CAD: Collecteur Analyseur de Donnée**

⇒ Base de données nationale de variants

### **CRefIX: Centre de Référence, d'innovation, d'expertise et de transfert**

⇒ définit des protocoles

# Plateformes pilotes

SeqIOA (Sequencing, Omics, Information Analysis), Paris-IDF

Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (APHP), Institut Curie et Institut Gustave Roussy

Directeur médical: Pr Michel Vidaud

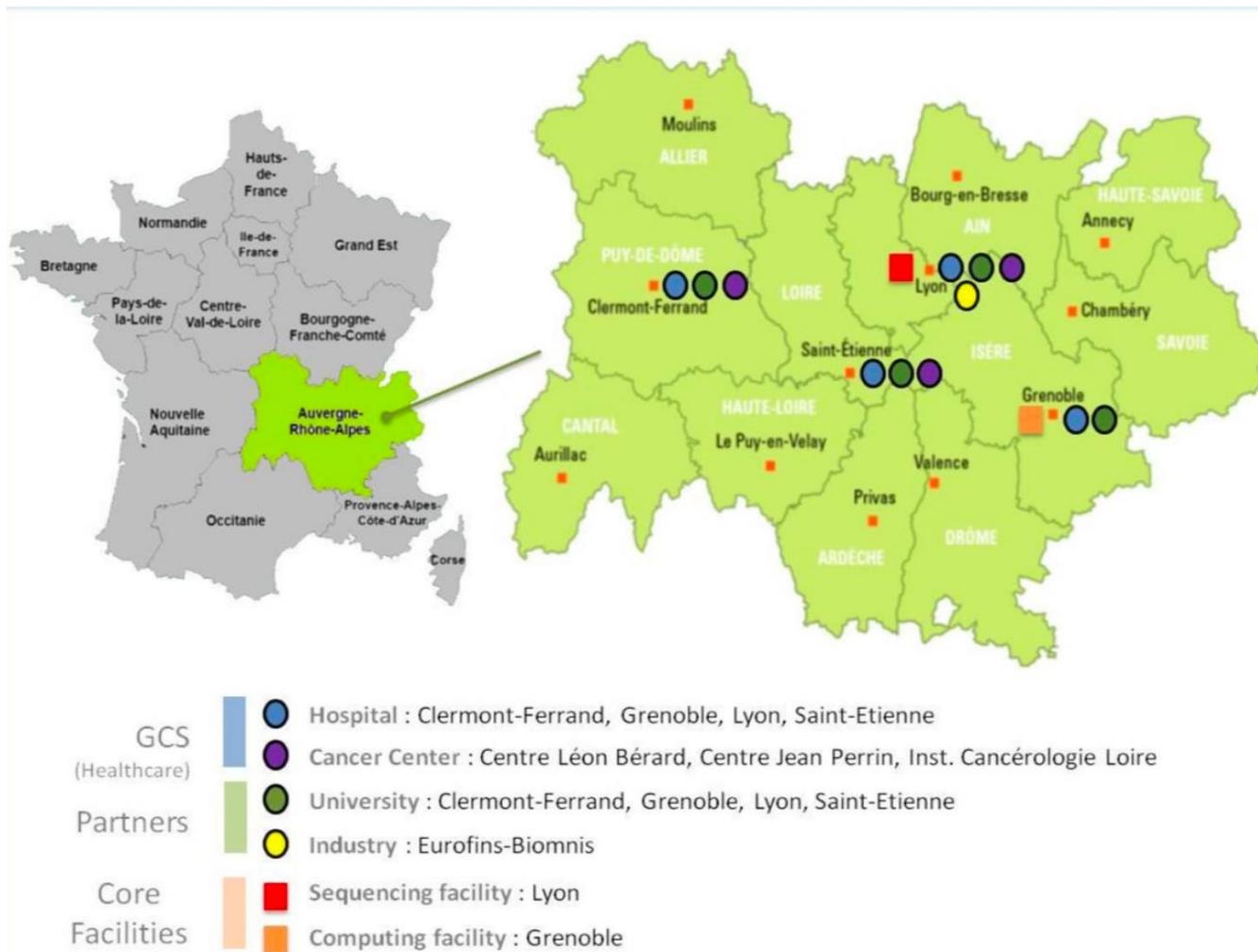


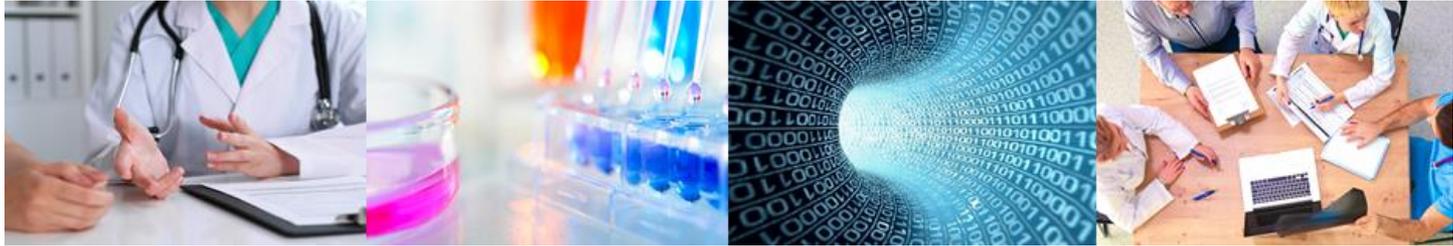
# Plateformes pilotes

## AURAGEN (Auvergne, Rhone-Alpes GENomique)

Hospices Civils de Lyon, CHU de Grenoble, CHU de Saint-Etienne, CHU de Clermont-Ferrand, Centre Léon Bérard, Centre Jean Perrin et Institut de cancérologie de la Loire.

**Responsable médical: Pr Damien Sanlaville**





# Réunion Interfilière 28/09/2018



Laurence Faivre (AnDDI-Rares), Delphine Heron (Defiscience),  
Valérie Cormier-Daire (Oscar)

Diaporamas sur la partie sécurisé du site web de Filnemus

# Réunion interfilière 28 septembre 2018

---

- 1) Positionnement et réflexions au sein des filières
- 2) Processus de mise en place des indications cliniques associées au plan FMG2025 (Franck Lethimonnier/ Cédric Carboneil)
- 3) Standardisation/robustesse des processus mis en place par type d'indication (CREFIX, Jean-François Deleuze, Alain Viari)
- 4) Plateformes pilotes : les verrous identifiés pour la mise en œuvre opérationnelle (SeqOIA et AURAGEN, Pr Michel Vidaud et Pr Damien Sanlaville)
- 5) Réflexions de l'ANPGM (Dr Pascale SAUGIER-VEBER)
- 6) La notion de parcours de soin adapté : exemple de DEFIDIAG (Pr Hélène Dollfus)

# Réunion interfilière 28 septembre 2018

---

## **1) Positionnement et réflexions au sein des filières**

2) Processus de mise en place des indications cliniques associées au plan FMG2025  
(Franck Lethimonnier/ Cédric Carboneil)

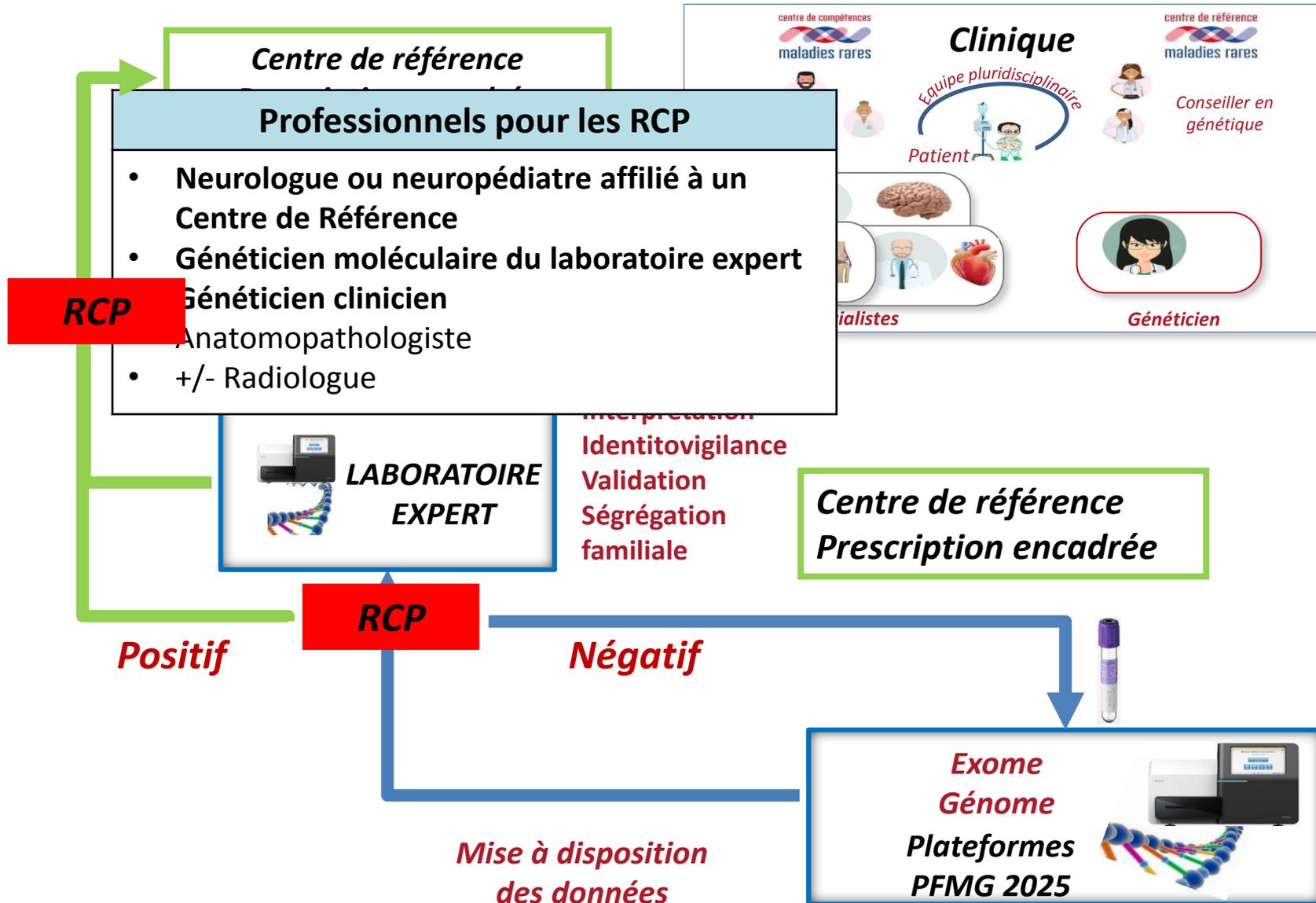
3) Standardisation/robustesse des processus mis en place par type d'indication  
(CREFIX, Jean-François Deleuze, Alain Viari)

4) Plateformes pilotes : les verrous identifiés pour la mise en œuvre opérationnelle  
(SeqOIA et AURAGEN, Pr Michel Vidaud et Pr Damien Sanlaville)

5) Réflexions de l'ANPGM (Dr Pascale SAUGIER-VEBER)

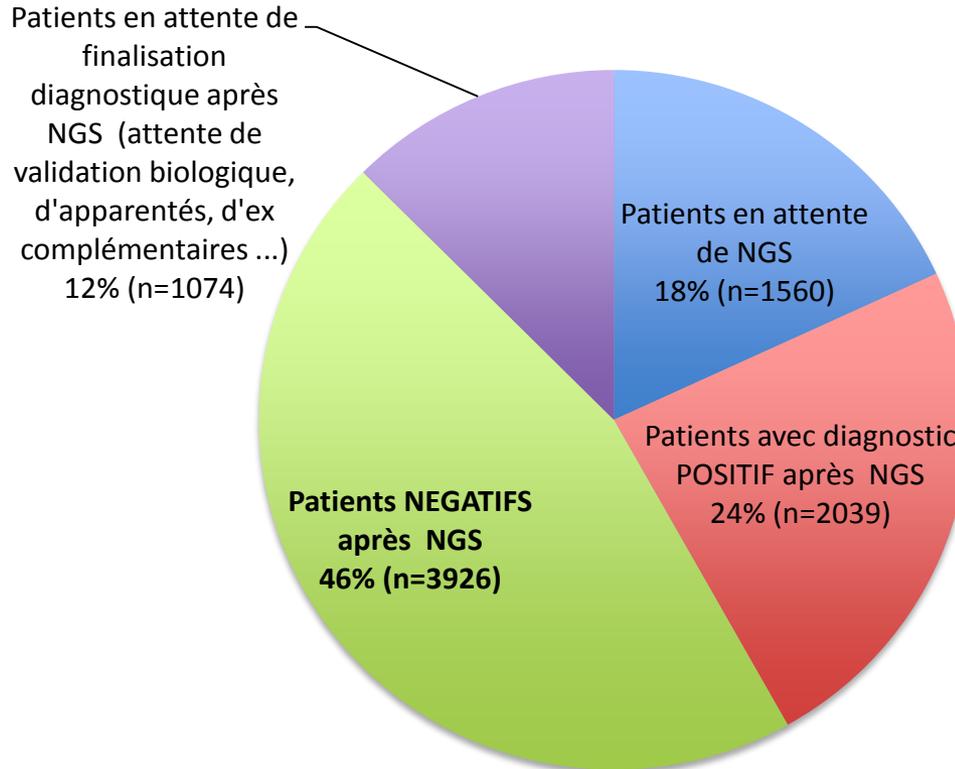
6) La notion de parcours de soin adapté : exemple de DEFIDIAG (Pr Hélène Dollfus)

# Circuit de prescription et rendu des résultats



# Evaluation de l'efficacité diagnostique du NGS ciblé

## 15 laboratoires – 6881 patients analysés en NGS



**> 4000 patients négatifs après NGS ciblé**



**Exome  
Génome**

# Points pratiques

## **Maintien de l'organisation nationale**

- Centres de référence et de compétence
- Laboratoires experts
- Panels ciblés

# Bilan des Réflexions sur le circuit de prescription

---

- **RCP:**

RCP d'inclusion avec experts FSMR, généticien clinicien et généticien moléculaire

RCP de restitution avec experts FSMR, généticien clinicien et généticien moléculaire

Caractère **Chronophage** des RCP

RCP nationales pas encore en place pour toutes les FSMR, E-plateforme ?

- **Données secondaires à rendre au patient ?**

Si oui: RCP interfilières ?

Implication indispensable **généticien clinicien**

A priori pas pour le moment

## Estimation du volume des demandes

- AnDDI-Rares : 20 000/an
- Flirendo : 5000 /an
- Sensgene: 5000/an
- DéfiScience : 6000/an
- Filnemus : 5000 cas
- Cardiogen: 2500 à 3000 /an
- FAI<sup>2</sup>R : : 2000 à 3000 cas /an
- Orkid : 2100 cas/an
- Brain-Team : 1500/an
- OSCAR: 1000 cas /an
- Mucoviscidose-CFTR : 1000 à 2000 cas/an
- TETECOUCOU: 500 cas/an
- Fimarad : 200/an
- FILfoie : Pédiatrie : 200/an, Adulte: 150/an
- MHEMO : anomalie de la plaquette : 100 patient/an
- FILSLAN : 100/an
- MCGRE Anomalie du GR : 10 à 30 cas /an
- Certaines filières: aucune estimation à ce jour

> 50 000 demandes / an  
Mais chevauchement entre filières

**PRIORISATION DES DEMANDES ?**  
**CHOIX des INDICATIONS ?**

## Réflexions sur le circuit des échantillons

- 1) Besoins 60000 patients > offres : 2 plateformes
- 2) Mode d'accès des filières aux plateformes
- 3) Délais de rendu
- 4) Facturation

## Réflexions sur l'interprétation des résultats

### 1) Inquiétude des laboratoires EXPERTS

Place des laboratoires experts ? Attention à ne pas déstructurer une organisation nationale efficace

### Valorisation de l'interprétation ?

- 2) Liens avec la recherche ?

# Réunion interfilière 28 septembre 2018

---

1) Positionnement et réflexions au sein des filières

**2) Processus de mise en place des indications cliniques associées au plan FMG2025  
(Franck Lethimonnier/ Cédric Carboneil)**

3) Standardisation/robustesse des processus mis en place par type d'indication  
(CREFIX, Jean-François Deleuze, Alain Viari)

4) Plateformes pilotes : les verrous identifiés pour la mise en œuvre opérationnelle  
(SeqOIA et AURAGEN, Pr Michel Vidaud et Pr Damien Sanlaville)

5) Réflexions de l'ANPGM (Dr Pascale SAUGIER-VEBER)

6) La notion de parcours de soin adapté : exemple de DEFIDIAG (Pr Hélène Dollfus)

# PROCESSUS DE MISE EN PLACE DES INDICATION CLINIQUES ASSOCIÉES AU PLAN FMG2025

**Franck Lethimonnier** Directeur de l'Institut thématique Technologies pour la santé (TS),  
Aviesan

**Cédric Carboneil** chef du service Évaluation des actes professionnels (SEAP) au sein de la  
Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique de la HAS

- Plusieurs phases: **apprentissage, puis montée en puissance (préindications) puis indications**
- Méthode de **priorisation: préindications**
  
- Objectif de passer le séquençage de génome à la **nomenclature**
- **Projets pilotes**

Groupe de travail piloté par la HAS

## Quatre questions à analyser

1- validité analytique du test: aptitude du test à réaliser la mesure d'intérêt avec exactitude et fiabilité

2- validité clinique du test (aptitude du test à prédire avec précision et fiabilité le phénotype clinique d'intérêt

3- **l'utilité clinique**: aptitude à améliorer le devenir clinique des patients en événements cliniques mesurables, et à apporter une valeur ajoutée en terme d'optimisation de décision de traitement/stratégie thérapeutique

4- **La place dans la stratégie diagnostique du WGS** versus les autres approches de séquençage

**Propositions de préindications => début 2019**

## Mi 2019:

1- Guidelines: définir le type d'études et les critères de jugement pertinents

2- procédure dynamique pour valider et évaluer au fil de l'eau des nouvelles indications

- **DÉFINIR LES CONDITIONS DE PRISES EN CHARGE PAR LA CNAM**

**Besoin d'études médico-économiques, cliniques, sociétales du WES et WGS:** cancer, maladies rares et maladies communes : **projets pilotes**

# Réunion interfilière 28 septembre 2018

---

- 1) Positionnement et réflexions au sein des filières
- 2) Processus de mise en place des indications cliniques associées au plan FMG2025  
(Franck Lethimonnier/ Cédric Carboneil)
- 3) Standardisation/robustesse des processus mis en place par type d'indication  
(CREFIX, Jean-François Deleuze, Alain Viari)
- 4) Plateformes pilotes : les verrous identifiés pour la mise en œuvre opérationnelle  
(SeqOIA et AURAGEN, Pr Michel Vidaud et Pr Damien Sanlaville)**
- 5) Réflexions de l'ANPGM (Dr Pascale SAUGIER-VEBER)
- 6) La notion de parcours de soin adapté : exemple de DEFIDIAG (Pr Hélène Dollfus)

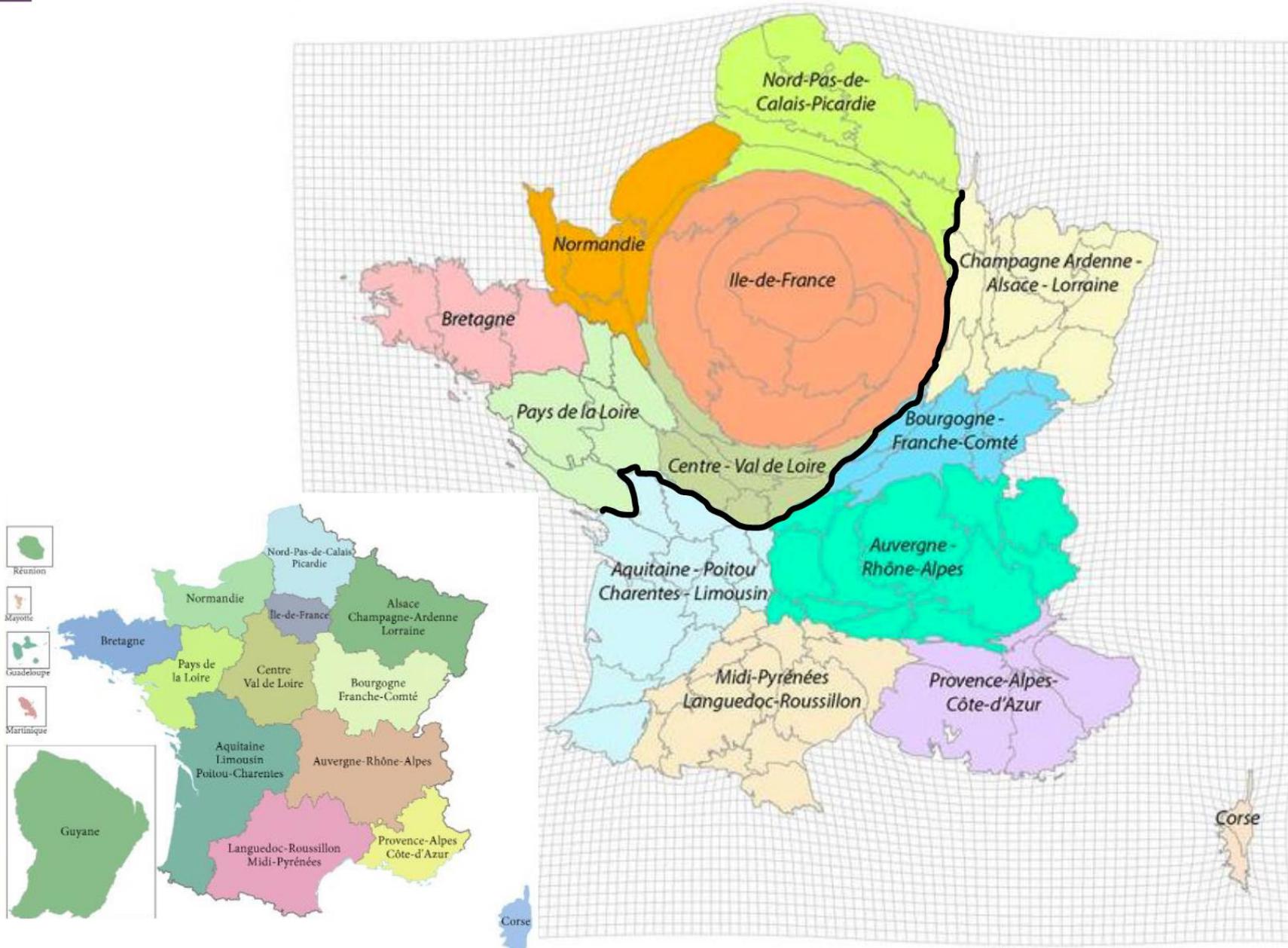
# Plateformes pilotes : les verrous identifiés pour la mise en œuvre opérationnelle

**SeqIOA (Sequencing, Omics, Information Analysis), Pr Michel Vidaud**

**AURAGEN (Auvergne, Rhone-Alpes GENomique) Pr Damien Sanlaville**

- **Prévisionnel première année sur chaque plateforme:**
  - Environ 1000 dossiers maladies rares, 1000 dossiers cancer et oncohémato
  - Analyse de trios au départ
- **Répartition territoriale équilibrée** entre les 2 plateformes

# REPARTITION TERRITORIALE



# Plateformes pilotes : les verrous identifiés pour la mise en œuvre opérationnelle

- **Lourdeur administrative et réglementaire:** consentement, recrutement de personnel ...  
lenteur du plan de déploiement !
  - Notice d'information, consentements: presque finalisés. Problème de l'accès aux données secondaires qui figure sur le consentement
  - Déjà 2 ans de mise en place:
- **Outil de prescription:** 1<sup>ère</sup> version presque finalisée
- **Priorisation des demandes:** préindications
- **Comment gérer les demandes urgentes ?**
- **RCP de prescription et d'interprétation des variants :** OK dans la plupart des centres, outil commun à mettre en place

# Plateformes pilotes : les verrous identifiés pour la mise en œuvre opérationnelle

- **Interprétation des variants :**
  - **Place des laboratoires experts pas très claire.**
    - SEQOIA: interprétation par laboratoire génomique local au départ
    - AURAGEN: interaction nécessaire avec laboratoires experts, mais modalités ?
  - **Interprétation par un autre labo que celui qui a réalisé les analyses: légal ?** (non d'après C Carboneil)
- **Edition des compte-rendus: qui rend les résultats si interprétation couplée avec un labo expert ?**

Compte-rendus couplés plateforme-labo expert ?

**Problème de la sous-traitance**
- **Facturation: comment sera valorisée l'interprétation des variants pas labos experts ?**

# Réunion interfilière 28 septembre 2018

---

- 1) Positionnement et réflexions au sein des filières
- 2) Processus de mise en place des indications cliniques associées au plan FMG2025 (Franck Lethimonnier/ Cédric Carboneil)
- 3) Standardisation/robustesse des processus mis en place par type d'indication (CREFIX, Jean-François Deleuze, Alain Viari)
- 4) Plateformes pilotes : les verrous identifiés pour la mise en œuvre opérationnelle (SeqOIA et AURAGEN, Pr Michel Vidaud et Pr Damien Sanlaville)
- 5) Réflexions de l'ANPGM (Dr Pascale SAUGIER-VEBER)
- 6) La notion de parcours de soin adapté : exemple de DEFIDIAG (Pr Hélène Dollfus)**

# Projets pilote: Exemple de DEFIDIAG

Pr Hélène Dollfus: analyse médicoéconomique de l'apport du WGS pour le diagnostic de la déficience intellectuelle ,

Sur 2 ans (début 2019)

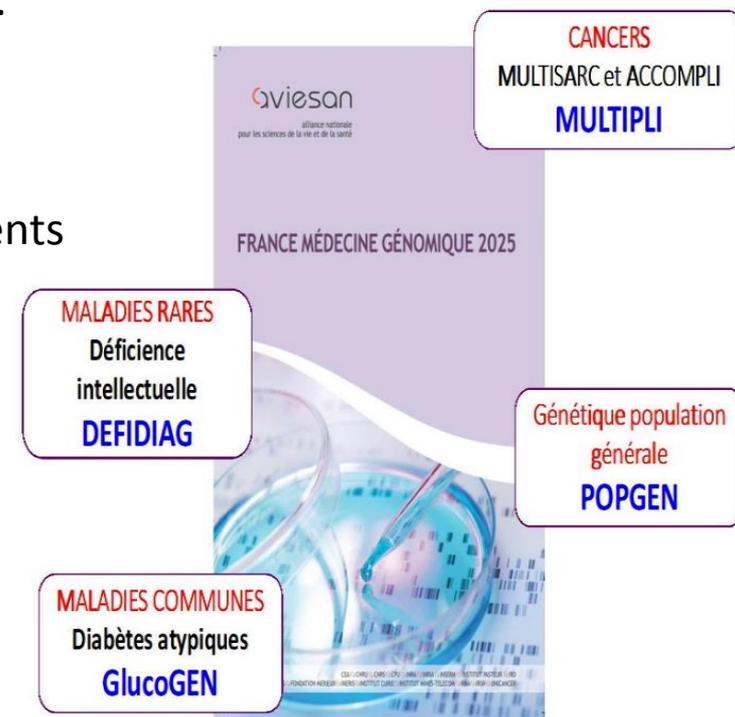
Etude prospective multicentrique, 1275 patients, séquençage au CNRGH

## Objectifs :

- **Comparaison efficacité diagnostique**
  - Par rapport à la stratégie de référence (X-fragile + CGH-array + NGS panel 44 gènes).
  - Comparaison analyses en trio et en solo
  - En fonction des sous-groupes cliniques
- **Analyse des données secondaires**
- **Etude qualitative: ressenti du patient** et de ses parents concernant le bénéfice

Interprétation des données: homogénéisation entre les centres

Comptabilisation du temps d'interprétation des données et passé en RCP



# Plan FMG2025 : conclusions

---

- **Circuit de prescription :**
  - un circuit NGS ciblé inchangé
  - un autre circuit WGS avec consentement spécifique
- **Consensus sur la mise en place nécessaire de RCP d'amont et d'aval.**
- **Question des ressources humaines** (experts CRMR, génétique moléculaire, génétique clinique)
- Question de la **priorisation des demandes selon indications.**
- **Place des labos experts** dans l'interprétation biologique des variants et l'édition des compte-rendus. Quelle valorisation ?