

PLAN FRANCE MEDECINE GENOMIQUE 2025

Sélection des pré-indications en vue de la réalisation du séquençage très haut débit à partir de janvier 2019

Décembre 2018

Dans le cadre du Plan France Médecine Génomique (PFMG) 2025, deux plateformes de séquençage très haut débit (STHD) seront opérationnelles dès janvier 2019. Toutefois, ces deux plateformes ne disposeront des capacités permettant de couvrir l'ensemble du besoin national en STHD, puisque lors de cette phase de démarrage de l'activité opérationnelle, la capacité de séquençage sera de l'ordre de 1000 séquençages par plateforme pour l'année 2019.

Afin de permettre d'amorcer cette activité opérationnelle, il est donc nécessaire de sélectionner les premières situations cliniques ou « pré-indications » au STHD dès début 2019 lors de cette période transitoire de montée en charge du dispositif.

Le périmètre de ces pré-indications sera dynamique, c'est-à-dire qu'il sera susceptible d'évoluer au fil du temps de la période transitoire de montée en charge notamment en fonction de la mise en place de nouvelles plateformes, de l'évolution de la capacité à faire des deux premières plateformes, des techniques, des publications et des organisations en place. Il est donc fortement probable que les pré-indications qui seront sélectionnées dès janvier 2019 correspondront en fait à une première vague de sélection en 2019 et qu'une deuxième vague de sélection de pré-indications puisse survenir ultérieurement au cours de l'année.

Compte tenu de cette possibilité évolutive à court terme, il est néanmoins essentiel de sélectionner des premières pré-indications qui permettront de montrer rapidement l'impact du STHD. C'est pourquoi le choix initial de ces pré-indications devra notamment prendre en compte des prérequis techniques (liés aux plateformes ou aux exigences techniques fixées par le CREFIX), des prérequis liés à la réalisation des projets pilotes du PFMG 2025 et des prérequis liés aux organisations en place.

Afin de garantir une objectivité scientifique et une équité de la sélection des pré-indications, une méthode rigoureuse de sélection a été élaborée, reposant sur une grille d'analyse multidimensionnelle et multicritères. Il conviendra donc de renseigner l'ensemble de ces critères pour chaque pré-indication candidate pour permettre d'évaluer les pré-indications les unes par rapport autres et ainsi permettre la sélection.

Si la définition de cette méthode de sélection des pré-indications a été confiée à un groupe de travail piloté par la HAS, si la sélection des pré-indications sera réalisée par le COMOP du PFMG, la proposition de pré-indications candidates relève des professionnels de santé au sein des filières maladies rares et plateformes d'oncogénétique notamment.

C'est pourquoi nous vous sollicitons, via ce questionnaire, afin que vous puissiez proposer de manière argumentée des pré-indications. Nous vous rappelons qu'il s'agit dans un premier temps de sélectionner les premières pré-indications du STHD. Compte tenu des contraintes de la phase de lancement, merci de proposer un nombre restreint de pré-indications. Par ailleurs, si vous envisagez de proposer une pré-indication et que celle-ci n'est pas compatible avec les prérequis, merci de ne pas soumettre de questionnaire pour cette pré-indication.

Merci de remplir un questionnaire pour chaque proposition de pré-indication. Tout questionnaire incomplet ne sera pas pris en compte.

Nous vous saurions gré de bien vouloir argumenter vos remarques et propositions éventuelles. Nous vous prions également de référencer le plus précisément possible toute publication pertinente lorsque cela est demandé. La qualité de remplissage du questionnaire est susceptible d'impacter la sélection.

Nos contraintes calendaires d'évaluation nécessitent que vous nous retourniez votre réponse par voie électronique avant le **09/01/19 23h59:59** (has.seap.secretariat@has-sante.fr). Au-delà de cette échéance, nous serons contraints d'estimer que vous n'avez pas de proposition de pré-indication à formuler pour cette première vague de sélection de pré-indications.

Code de champ modifié

PREQUIS A LA PROPOSITION DE PRE-INDICATION

Remarque liminaire : Compte tenu de la phase de démarrage du STHD, les propositions de pré-indications devront satisfaire les prérequis suivants :

PREREQUIS LIES AUX PLATEFORMES DE SEQUENCAGE

- **Capacité à faire initialement limitée pour les plateformes : 1000 équivalents génomes** par plateforme en 2019 ;
- **Contrainte du délai de rendu de résultats** (encore inconnu à ce stade). Les pré-indications devront être adaptées au délai de rendu de résultats nécessaire pour la prise en charge du patient. (par exemple, dans le cadre du cancer, le projet pilote Multipli cible un délai adapté au suivi et décisions thérapeutiques de la réception de l'échantillon au compte rendu biologique).

PREREQUIS TECHNIQUES DEFINIS PAR LE CREFIX (ces prérequis techniques pourront évoluer au fil du temps et ne sont à considérer que pour les premières pré-indications.)

Prérequis s'appliquant à toutes les propositions de pré-indications :

- **Pas de pré-indication nécessitant un circuit rapide/très rapide**
 - ↪ pas pour les patients avec une espérance de vie très courte ; pas de pré-indications néo-natales à traiter en urgence

Justification : les procédures (incluant la logistique d'acheminement des échantillons, de préparation des produits dérivés et l'analyse bioinformatique) vont nécessiter un temps de rodage. Il ne faut pas commencer dans l'urgence.
- **Pas de pré-indication ne permettant pas de supporter un flux d'échantillons régulier et compatible avec le fonctionnement haut débit et à cout contrôlé (i.e dizaine d'échantillons par semaine)**

Justification : les séquenceurs choisis sont des novaseq (flowcell S4) qui nécessitent (suivant les analyses) entre 20 et 150 échantillons par run.

Prérequis s'appliquant aux propositions de pré-indications dans le champ du cancer :

- **Pas d'échantillon inclus en paraffine : échantillons frais ou congelés**

Justification : les séquençages génome entier sur paraffine nécessitent encore d'être évalués. L'inclusion en paraffine dégrade les acides nucléiques ADN et ARN. Le formaldéhyde présent dans la solution s'attache à l'ADN et lors du séquençage on note une augmentation de transition A vers T artificielle.

- **Les biopsies devront comporter une quantité d'ADN/ARN compatibles avec les quantités requises pour des protocoles standards**

Justification : les quantités requises sont les suivantes : séquençage génomique PCR Free : 3 µg d'ADN ; séquençage exomique : 7-8 µg et RNA Seq : 3 µg. Ces chiffres sont donnés à titre d'exemple de ce qui est pratiqué au CNRGH à haut débit et automatisé. Ces quantités permettent de faire un contrôle qualité et de refaire 1 fois l'expérience si elle a raté sans redemander une biopsie. Les quantités validées par le protocole Multipli pour l'ADN et l'ARN préconisent des DNA integrity number (DIN) et des RNA integrity number (RIN) supérieurs à 7.

- **Pas de cancer hématologique (p. ex. leucémie)**

Justification: l'ADN normal apparié à l'ADN tumoral doit provenir d'un échantillon sanguin stérile et non contaminé (donc pas d'échantillon buccal p.ex.). Les "cancers liquides" sont possibles tant que l'échantillon tumoral n'est pas le sang lui-même.

- **Pas de tumeurs/biopsies très contaminées par le tissu normal ou très hétérogènes (ex: cancer de la prostate ou du pancréas...)**

Justification : la présence de tissu normal nécessite: 1) un séquençage beaucoup plus profond et 2) des seuils de détection des variants (fréquence alléliques) plus faibles. Il vaut mieux commencer avec des tumeurs les plus "pures" possibles.

Prérequis s'appliquant aux propositions de pré-indications dans le champ des maladies rares

- **Maladie avec analyse par trio disponible**

Justification : L'analyse familiale facilite l'identification de mutation de novo et permet de suivre la ségrégation de mutations dans les familles dans le cas des mutations « hérités » ce qui facilite l'établissement du lien de causalité mutation/maladie.

- **Prélèvement sanguin plutôt que salivaire**

Justification: problème de contamination (microbiologique) des échantillons buccaux et perte de couverture de séquençage.

PREREQUIS LIES AUX PROJETS PILOTES DU PFMG

- **Afin de préserver les inclusions des essais pilotes du PFMG les pré-indications n'incluront pas les indications de ces essais (cancer colorectal, sarcome des tissus mous, déficience intellectuelle, diabète)**

Cette position pourra être reconsidérée après finalisations des inclusions de ces essais.

PREREQUIS LIES AUX ORGANISATIONS

- Le STHD réalisé dans le cadre du plan est à visée sanitaire. L'acte final est donc la réalisation d'un compte rendu transmis au patient.
- **Nécessité d'une organisation de l'ensemble du parcours en amont et en aval du séquençage.**
- **Pour les pré-indications, compte tenu du délai, une organisation préexistante doit être en place pour permettre de prescrire, d'analyser le STHD et de rendre un compte-rendu au patient dans les temps et dans TOUS les cas.**

PRE-REQUIS LIES A LA PLACE POTENTIELLE DU STHD DANS LA STRATEGIE DIAGNOSTIQUE

- **Nécessité d'une stratégie diagnostique formalisée dans la pré-indication revendiquée, précisant la place du STHD.**
- **Définition précise et formalisée de(s) (l') examen(s) diagnostique(s) de première intention** (notamment taille et rendement des panels de gènes disponibles)
- **Recours au STHD uniquement après échec de(s) (l') examen(s) diagnostique(s) de première intention** (car pas de données comparatives avec ces derniers). Un recours du STHD en parallèle des panels de grandes tailles pourrait être envisagé dans certaines situations, si cela est justifié dans la demande.

PRE-REQUIS LIES A L'UTILITE DU STHD DANS LA PRE-INDICATION RENVENDIQUEE

- L'avantage princeps du STHD est de permettre le séquençage simultané d'un nombre très important de gènes.
- **Il apparait donc pertinent que le STHD soit utilisé prioritairement dans des situations pour lesquelles un nombre important de gènes est impliqué (ex: maladie rares très hétérogènes).**

PROPOSITION DE PRE-INDICATION CANDIDATE

Remarque liminaire : Cette situation clinique doit correspondre à une population ou une sous-population homogène de patients présentant des caractéristiques cliniques communes et pour laquelle le recours au séquençage très haut débit (STHD) est susceptible de présenter un intérêt sur la prise en charge.

PRESENTATION DE LA PRE-INDICATION CANDIDATE

Quelle est la sous-population candidate pour une pré-indication ?

Merci de décrire précisément les critères cliniques permettant d'identifier précisément la sous-population d'intérêt.

SC1

Réponse : Syndrome malformatif sans déficience intellectuelle cliniquement non évocateur d'un syndrome génétique connu sans hétérogénéité génétique et avec ACPA normale, avec possibilité d'analyse en trio, et existence d'une très forte demande de conseil génétique.

Un syndrome malformatif est décrit par l'existence de 2 malformations ou plus, concernant au moins 2 organes, ou une malformation et une dysmorphie faciale notable.

Exclusion des situations qui pourraient évoquer une cause tératogène non génétique

Exclusion des syndromes avec déficience intellectuelle, qui peuvent être inclus dans le projet DefiDiag.

Quelles est la gravité de la pré-indication candidate ?

Merci de décrire la gravité en termes de mortalité, morbidité, handicap, impact sur les aidants etc. (merci de préciser systématiquement les sources d'information)

SC2

Réponse : La gravité des syndromes malformatifs peut être très variable. Seront sélectionnés pour les préindications, les situations avec morbidité importante, handicap généré et impact pour les aidants, qui pourraient justifier une demande de conseil génétique/diagnostic prénatal.

Parmi les handicaps générés, des troubles sévères des apprentissages sans déficience intellectuelle peuvent être présents et impacter sévèrement la scolarité des personnes atteintes. Des malformations diverses peuvent conduire à une ou des interventions chirurgicales, ou des complications sévères, impactant le quotidien et la qualité de vie. Certaines malformations peuvent mener à une interruption de grossesse pour motif fœtal, accentuant la demande de conseil génétique.

Combien de patients sont concernés dans la pré-indication candidate ?

SC3

Veuillez préciser le cas échéant le nombre de patients pour les diagnostics de novo (incidence annuelle) et le nombre de patients en errance ou impasse diagnostique ayant donc d'ores et déjà fait l'objet d'autres tests diagnostiques (patient avant ou après panel de gènes (fréquence annuelle).

Réponse : Le nombre de patients atteints de syndrome malformatif est très élevé. D'après les registres de malformations Français, les syndromes malformatifs non

chromosomiques auraient une incidence de 0.8 pour 100. Pour restreindre le nombre de patients dont les prélèvements sanguins seraient envoyés sur les plateformes, et être compatible avec les critères de nombre des pré-indications, la filière restreindra ses indications à des patients avec possibilité d'analyse en trio, très forte demande de conseil génétique, et fort risque de cause génétique.

500 à 1000 patients par an répondant à ces critères sont attendus. Les indications seront systématiquement étudiées dans le cadre d'une des RCP de prescription de la filière, pour s'assurer qu'elles remplissent les critères, et permettre d'élargir ou de restreindre le nombre de patients à adresser en fonction des indications des plateformes et des pilotes du PFMG2025.

Il pourrait s'agir de nouveaux patients ou de patients en impasse diagnostique, **puisque il n'existe pas de panels disponibles en cas syndrome malformatif cliniquement non évocateur d'un syndrome génétique connu**. Certains panels de malformation spécifique peuvent être proposé lorsqu'il existe une malformation dominant le tableau clinique. Il est acquis dans la communauté scientifique, que le séquençage pangénomique doit être utilisé comme test de première intention dans cette indication.

Combien de gènes impliqués sont-ils connus dans la pré-indication candidate ?

En cas d'incertitude, vous pouvez répondre par un intervalle de valeur (cf classification ABM en fonction des niveaux de panel)

SC4 Réponse : Entre 100 et 1000 gènes suivant la présentation concernée

Ce nombre souvent très important de gènes candidats, conjointement à une grande hétérogénéité clinique, et une absence de connaissance du spectre complet des pathologies, est un fort argument contre les panels de première intention dans cette indication (voir références en section SD4).

STRATEGIE DIAGNOSTIQUE IMPLIQUANT LE STHD DANS LA PRE-INDICATION CANDIDATE

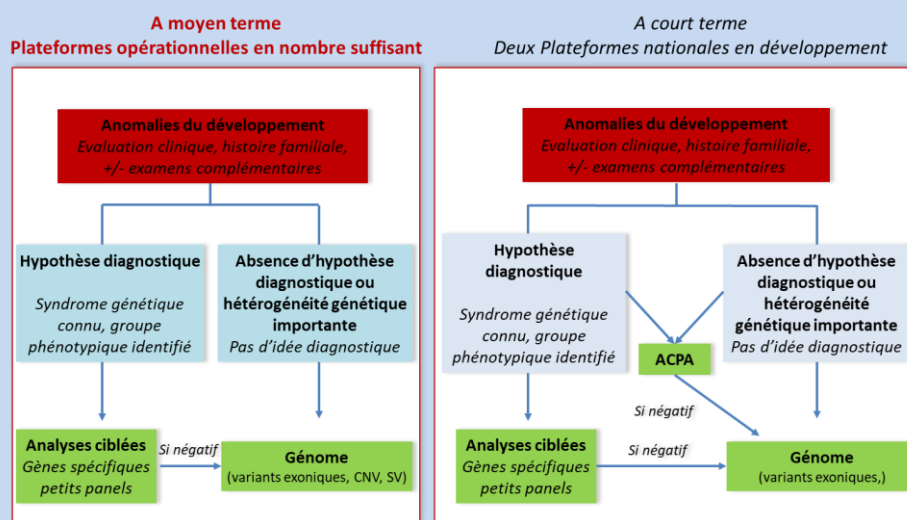
La stratégie diagnostique dans la pré-indication candidate a-t-elle été formalisée dans une recommandation ou un arbre décisionnel par une société savante ? Si oui, merci de l'expliquer

Si oui, merci également de transmettre la publication correspondante in extenso.

Réponse : La pré-indication candidate a été formalisée dans un arbre décisionnel par la filière AnDDI-Rares.

Cet arbre décisionnel avait été présenté à la journée interfilière du 28 Septembre 2018.

SD1



Un (Des) panel(s) de gènes a-t(ont)-il(s) été défini(s) dans la pré-indication candidate comme test(s) de première intention ? Si oui merci d'expliquer ce(s) panel(s)

Merci de notamment préciser le nombre de gènes constituant ce panel et son niveau de couverture quantitatif et qualitatif par rapport au nombre de gènes connus impliqués dans la pré-indication candidate. Merci de documenter également l'existence de panel de référence et le degré d'uniformisation en cas de multiples panels existants dans la pré-indication candidate.

SD2

Réponse : Il n'existe en France aucun panel mis en place pour tous les syndromes malformatifs, compte tenu d'un très grand nombre de gènes concernés, dont le nombre est en augmentation constante chaque année, d'une très grande hétérogénéité clinique avec un élargissement du spectre clinique au fur et à mesure des connaissances, avec l'existence de facteurs confondants. Certains panels de gènes spécifiques de malformations ont été mis en place (cf section SD3). La filière AnDDI-Rares ne retient pas, dans la majorité des cas, d'indication de panels de 1ere intention dans la plupart de ces indications après une étude en CGH négative, à part dans les situations où une malformation prédominante couverte par un panel justifierait une étude du panel concerné.

SD3

Quel est le rendement du panel de gènes utilisé en première intention ?

Le rendement correspond au pourcentage de patients pour lesquels le panel de gènes

permet de rendre un diagnostic

Réponse : Comme mentionné ci-dessus, des panels ne sont susceptibles d'être prescrits qu'en l'existence d'une malformation prédominante au sein d'un tableau clinique, et/ou d'une hypothèse diagnostique.

Le séquençage pangénomique reste indiqué en première intention en l'absence de diagnostic clinique.

Liste et rendement des panels spécifiques de malformations congénitales développés au sein des laboratoires AnDDI-Rares, à interpréter avec réserve car comprenant un grand nombre de patients étudiés avec des hypothèses diagnostiques :

- Panel malformations oculaires (24 gènes): rendement de 35%
- Panel malformations de membres (54 gènes): rendement de 40%
- Panel arthrogrypose (80 gènes) : rendement de 45%
- Panel dysmorphie (75 gènes) : rendement de 44%
- Panel fentes faciales (42 gènes) : rendement de 57%
- Panel craniosténoses (15 gènes): rendement de 45%
- Panel ciliopathies (148 gènes) : rendement de 65%
- Panel neurocristopathies/ cardiopathies congénitales (80 gènes): rendement 35%
- Panel microcéphalie (200 gènes): rendement de 28%
- Panel anomalies du corps calleux (378 gènes) : rendement 30 %
- Panel malformations du cortex cérébral (55 gènes) : rendement de 35%
- Panel anomalies du cervelet (77 gènes) : rendement de 10 %

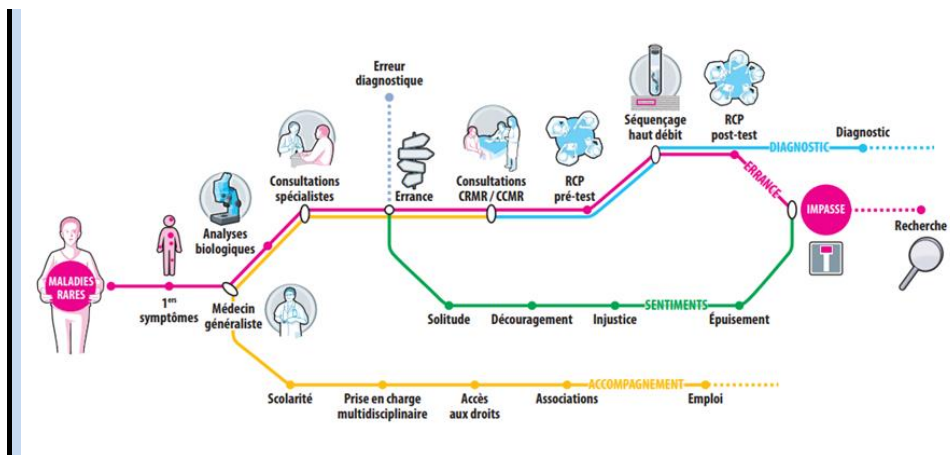
A noter que la filière AnDDI-Rares estime que le virage du séquençage pangénomique, avec la participation des laboratoires à l'analyse des données, ne pourra s'envisager que si les laboratoires renoncent progressivement à l'analyse des panels de gènes, dont le rendement n'est pas optimal, faute de ne pouvoir être assez complets et évolutifs pour suivre l'évolution des connaissances.

Quel serait l'(es) avantage(s) à introduire le STHD dans cette stratégie diagnostique dans la pré-indication proposée ?

Merci de préciser notamment l'(es) avantage(s) par rapport au(x) panel(s) de gènes actuellement utilisé(s). Si des publications sont disponibles, merci de les transmettre

SD4

Réponse : L'accès au séquençage pangénomique va considérablement réduire l'errance diagnostique, en augmentant de façon significative le taux de diagnostic, et en réduisant le délai pour aboutir à un diagnostic. Il va ainsi diminuer certains coûts pour le système de santé puisque l'errance diagnostique a un coût par le nombre de consultations et réévaluations régulières. Il présente par ailleurs un intérêt médical et sociétal majeur car l'errance diagnostique est également source de grandes difficultés pour les familles concernées, générant un sentiment d'injustice, de solitude, de découragement et d'épuisement par les familles concernées. Par ailleurs, apporter un diagnostic de précision permet d'éviter des traitements inutiles en cas de diagnostic erroné, apporter une reconnaissance du handicap, proposer un conseil génétique précis en cas de confirmation diagnostique.



Plusieurs références mentionnent la supériorité des analyses pangénomiques comparativement aux analyses par panel de gènes. Citons particulièrement :

- Lionel AC, Costain G, Monfared N, Walker S, Reuter MS, Hosseini SM, Thiruvahindrapuram B, Merico D, Jobling R, Nalpathamkalam T, Pellicchia G, Sung WWL, Wang Z, Bikangaga P, Boelman C, Carter MT, Cordeiro D, Cytrynbaum C, Dell SD, Dhir P, Dowling JJ, Heon E, Hewson S, Hiraki L, Inbar-Feigenberg M, Klatt R, Kronick J, Laxer RM, Licht C, MacDonald H, Mercimek-Andrews S, Mendoza-Londono R, Piscione T, Schneider R, Schulze A, Silverman E, Siriwardena K, Snead OC, Sondheim N, Sutherland J, Vincent A, Wasserman JD, Weksberg R, Shuman C, Carew C, Szego MJ, Hayeems RZ, Basran R, Stavropoulos DJ, Ray PN, Bowdin S, Meyn MS, Cohn RD, Scherer SW, Marshall CR. Improved diagnostic yield compared with targeted gene sequencing panels suggests a role for whole-genome sequencing as a first-tier genetic test. *Genet Med.* 2018 Apr;20(4):435-443

- Dillon OJ, Lunke S, Stark Z, Yeung A, Thorne N; Melbourne Genomics Health Alliance, Gaff C, White SM, Tan TY. Exome sequencing has higher diagnostic yield compared to simulated disease-specific panels in children with suspected monogenic disorders. *Eur J Hum Genet.* 2018 May;26(5):644-651.

- Stark Z, Tan TY, Chong B, Brett GR, Yap P, Walsh M, Yeung A, Peters H, Mordaunt D, Cowie S, Amor DJ, Savarirayan R, McGillivray G, Downie L, Ekert PG, Theda C, James PA, Yapli-to-Lee J, Ryan MM, Leventer RJ, Creed E, Macciocca I, Bell KM, Oshlack A, Sadedin S, Georgeson P, Anderson C, Thorne N, Melbourne Genomics Health Alliance, Gaff C, White SM. A prospective evaluation of whole-exome sequencing as a first-tier molecular test in infants with suspected monogenic disorders. *Genet Med.* 2016 Nov;18(11):1090-1096.

Combien de STHD par an sont attendus dans cette pré-indication candidate, compte tenu de sa place envisagée dans la stratégie diagnostique ?

SD5

Réponse : 500 à 1000 patients par an répondant à ces critères sont attendus, dans la mesure où des critères assez stricts sont proposés pour correspondre au flux attendu. Les critères pourront être élargis ou restreints en fonction des indications données par les plateformes et les pilotes du PFMG2025 (cf organisation en O1).

BENEFICE ATTENDU DU STHD SUR LA PRISE EN CHARGE DU PATIENT

En aval du diagnostic, merci de décrire la stratégie actuelle de prise en charge du patient (prise en charge thérapeutique (médicale, chirurgicale, nutritionnelle etc.) et/ou médico-sociale etc.)

Si cette prise en charge a été formalisée dans le cadre d'une recommandation, merci également de transmettre la publication correspondante in extenso.

Réponse : Le diagnostic va entrainer plusieurs informations d'importance majeure pour la prise en charge du patient et de sa famille :

B1

- un pronostic, permettant de mieux planifier la prise en charge médico-sociale et anticiper l'avenir
- une prévention des complications par une surveillance et un dépistage précoce
- une orientation de la prise en charge, pour dépister et prévenir les complications
- un conseil génétique, permettant de déterminer des risques de récurrence, et un diagnostic prénatal le cas échéant
- une reconnaissance du handicap
- éviter des examens inutiles et coûteux
- beaucoup plus exceptionnellement, une thérapie spécifique

Des références sont mentionnées dans le paragraphe B2

En quoi le recours au STHD est-il susceptible d'améliorer la prise du patient précédemment décrite ?

En dehors de la réduction de l'errance diagnostique (qui est certes un objectif majeur mais qui concerne quasi-systématiquement toutes les pré-indications candidates et donc non discriminante), cette amélioration peut par exemple concerner l'accès à une thérapie ciblée existante (remboursée ou en cours d'essai clinique), ouvrir l'accès à un diagnostic prénatal, permettre l'accès à une catégorie particulière de prise en charge médico-sociale. Merci de justifier le plus possible vos arguments par des publications. Des arguments économiques et sociétaux peuvent également être proposés

Réponse : Voir réponse ci-dessus

Les essais cliniques sont en cours de développement au sein de la filière. Encore rares, ils sont susceptibles de se développer à l'avenir.

B2

Références sur l'impact d'un diagnostic:

- Splinter K, Adams DR, Bacino CA, Bellen HJ, Bernstein JA, Cheatle-Jarvela AM, Eng CM, Esteves C, Gahl WA, Hamid R, Jacob HJ, Kikani B, Koeller DM, Kohane IS, Lee BH, Loscalzo J, Luo X, McCray AT, Metz TO, Mulvihill JJ, Nelson SF, Palmer CGS, Phillips JA 3rd, Pick L, Postlethwait JH, Reuter C, Shashi V, Sweetser DA, Tifft CJ, Walley NM, Wangler MF, Westerfield M, Wheeler MT, Wise AL, Worthey EA, Yamamoto S, Ashley EA; Undiagnosed Diseases Network. Effect of Genetic Diagnosis on Patients with Previously Undiagnosed Disease. *N Engl J Med.* 2018 Nov 29;379(22):2131-2139.
- Niguidula N, Alamillo C, Shahmirzadi Mowlavi L, Powis Z, Cohen JS, Farwell Hagman KD. Clinical whole-exome sequencing results impact medical management. *Mol Genet Genomic Med.* 2018 Nov;6(6):1068-1078.-1556.
- Stivers T, Timmermans S. The Actionability of Exome sequencing testing results. *Sociol Health Illn.* 2017 Nov;39(8):1542
- Krier JB, Kalia SS, Green RC. Genomic sequencing in clinical practice: applications,

challenges, and opportunities. *Dialogues Clin Neurosci.* 2016 Sep;18(3):299-312.

Références sur les arguments économiques :

Schwarze K, Buchanan J, Taylor JC, Wordsworth S. Are whole-exome and whole-genome sequencing approaches cost-effective? A systematic review of the literature. *Genet Med.* 2018 Oct;20(10):1122-1130

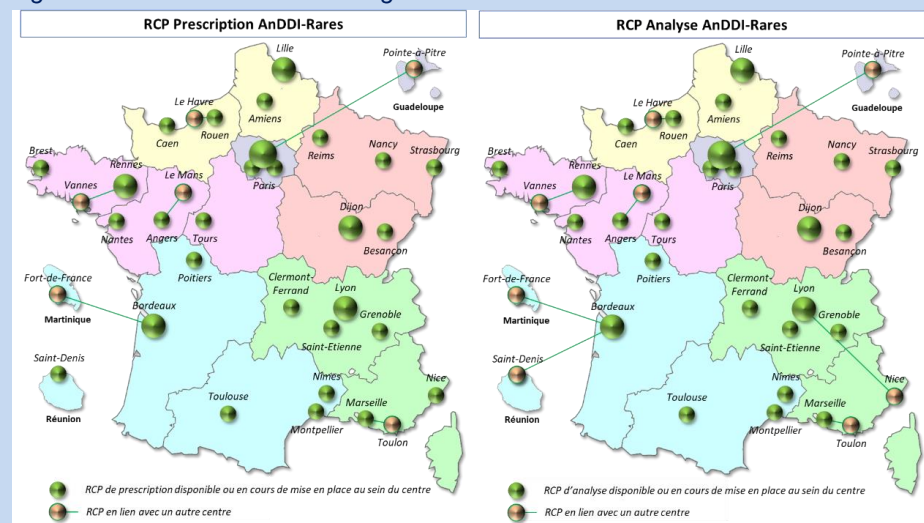
ORGANISATION DU PARCOURS DE STHD

La stratégie diagnostique de la pré-indication candidate dispose-t-elle aujourd'hui d'une organisation (filière, autre) permettant sa réalisation optimale de la prescription jusqu'à la transmission du compte rendu au patient ?

Si oui, merci de présenter cette organisation en place, en précisant notamment l'existence et l'organisation de RCP de prescription et de RCP d'analyse des résultats de séquençage. Merci de préciser les spécialités professionnelles concernées systématiquement dans ces RCP, la fréquence annuelle des RCP et leur niveau territorial (régional, national). Merci de décrire également son organisation territoriale (répartition sur le territoire français) et les moyens disponibles.

Réponse : Les CRMR/CCMR de la filière AnDDI-Rares sont tous coordonnés par des généticiens cliniciens. Ainsi, une organisation préexistante est déjà en place et opérationnelle, avec des RCP de prescription dans tous les CHU, et des RCP d'analyse des résultats de séquençage haut débit locales ou régionales. Cette organisation est décrite dans les figures ci-dessous.

O1



Ces figures sont issues d'une enquête déployée pour connaître la situation au 1^{er} Janvier 2019. Les résultats complets de cette enquête sont disponibles.

Les spécialités professionnelles concernées systématiquement dans ces RCP comprennent :

- pour les RCP de prescription : un minimum de 3 personnes, comprenant au moins un généticien clinicien, +/- un généticien moléculaire, +/- un cytogénéticien, +/- un foetopathologiste, +/- un spécialiste d'organe selon les cas présentés
- pour les RCP d'analyse des résultats : un minimum de 3 personnes, comprenant au

moins un généticien clinicien, un généticien moléculaire, un cytogénéticien, +/- un foetopathologiste, +/- un spécialiste d'organe selon les cas présentés

La fréquence des RCP est hebdomadaire dans la plupart des centres. Les RCP sont souvent locales, mais avec systématiquement une **possibilité de RCP de recours** dans le cadre du centre de référence pour les centres pouvant avoir moins d'expériences dans les analyses pangénomiques (périmètre des 6 centres de références chacun représenté par une couleur différente sur les cartes, suivant le schéma interrégional).

Une RCP nationale ne serait pas licite compte tenu du nombre élevé de patients candidats, mais des situations particulières peuvent être présentées lors des 3^{èmes} jeudis de génétique, réunion nationale mensuelle existant depuis les années 70, et réunissant tous les généticiens de France. Cette réunion, tout comme les outils performants de communication au sein de la filière, pourra permettre de façon optimale de réguler les préindications suivant les besoins. Un avis national en ligne peut être demandé (voir plus bas forum AnDDI-Variants)

Cette organisation est le fruit d'un intérêt majeur de la filière AnDDI-Rares autour du virage pris par l'arrivée du séquençage pangénomique dans le soin, avec l'organisation de réflexions, de formation et de mise en place d'outils. Citons particulièrement :

- pilotage du projet pilote 12 WGS en 2016 pour déterminer des équipes formées à l'interprétation de génome
- 3^{ème} jeudi interfilière en Octobre 2017 sur l'évolution du métier de généticien avec l'arrivée des nouvelles technologies
- réunion interfilière du 28 septembre 2018 sur les circuits de prescription et de résultats en lien avec l'arrivée des plateformes pilotes
- déploiement d'un guide de la consultation de médecine génomique
- mise en place du DIU de médecine personnalisée avec simulation de consultation de médecine génomique (explication du test et rendu de divers types de résultats)
- mise en place de formation « 2 jours NGS » avec ½ journées clinique, éthique, génétique moléculaire, bioinformatique, et 3 niveaux (débutant, intermédiaire, avancé)
- nombreux séminaires nationaux sur la thématique depuis de nombreuses années
- mise en place d'un **forum AnDDI-Variants** sur le site sécurisé de la filière, permettant aux praticiens de demander des avis avec un collègue d'experts nationaux pour optimiser l'interprétation de variants candidats
- mise en place d'un **forum AnDDI-Ethique** sur le site sécurisé de la filière, permettant aux praticiens de demander des avis sur des situations éthiques délicates et non anticipés suite à des résultats de séquençage pangénomique.

Enfin, la filière a déjà une grande habitude d'interagir avec le réseau international, par le biais des bases de partage de données telles que GeneMatcher (la France est le 2^{ème} pays soumetteur de données à GeneMatcher, avec des soumissions largement représentées par la filière AnDDI-Rares).

O2

L'organisation actuellement en place est-elle susceptible d'absorber l'activité (notamment d'interprétation) liée à l'introduction du STHD telle qu'elle a été précédemment définie et ce dès janvier 2019 ?

Merci de justifier en mettant en perspective l'organisation précédemment présentée et les besoins liés à l'introduction du STHD précédemment évoqués. La question de la capacité

quantitative et qualitative d'analyse et d'interprétation des résultats du séquençage est un élément clé à détailler.

Réponse : L'organisation clinique (consultation de médecine génomique, formalisée par un guide de consultation) et des RCP de prescription ne pose aucun problème, dans une filière essentiellement composée de généticiens, ayant bien en tête toutes les problématiques et caractéristiques en lien avec une prescription de séquençage pangénomique. Tous les généticiens cliniciens de la filière ont une expérience de prescription du séquençage pangénomique, en diagnostic comme en recherche.

Concernant l'analyse et l'interprétation des résultats de séquençage, les laboratoires de génétique moléculaire sont organisés en réseaux de laboratoires de référence en France, en fonction des expertises de ces laboratoires.

Il existe d'ores et déjà une forte expertise d'interprétation des données génétiques issues du séquençage pangénomique dans au moins un laboratoire de génétique par inter-région. Aussi, dans un premier temps, ces laboratoires pourront être sollicités pour la pré-indication « syndromes malformatifs sans DI » par les autres centres de leur région avec une expérience dans l'interprétation des panels de gènes depuis plusieurs années.

Par ailleurs, des panels spécifiques de malformations congénitales ciblées ont été développés dans une dizaine de laboratoires. Compte-tenu de la grande hétérogénéité génétique, ces panels ont **vocation à être remplacés par une approche de séquençage pangénomique en première intention**. Les laboratoires ayant développés ces panels et ayant l'expertise d'interprétation dans le champ de la malformation seront naturellement sollicités pour l'analyse et l'interprétation des résultats.

La filière AnDDI-Rares et l'ANPGM et poursuivent de concert leur objectif d'accompagner progressivement l'ensemble des laboratoires vers la maîtrise de l'analyse et l'interprétation de ces données génétiques issues du séquençage pangénomique, notamment par l'organisation d'un projet de séquençage de 12 génomes en 2016 et par l'organisation de formations en 2018 et 2019.

Avez-vous identifié des freins au sein de l'organisation actuellement en place qui limiteraient l'introduction du STHD ?

O3

Merci de justifier en mettant en perspective l'organisation précédemment présentée et les besoins liés à l'introduction du STHD précédemment évoqués. La question de la capacité quantitative et qualitative d'analyse et d'interprétation des résultats du séquençage est un élément clé à détailler.

Réponse : Suivant les organisations qui seront mises en place au sein des plateformes, 2 types de freins peuvent être identifiés :

- Si la plateforme rend tous ses résultats interprétés, la qualité de l'interprétation pourrait souffrir du **manque d'interaction avec la RCP locale**. Par ailleurs, le laboratoire local perd la possibilité d'interpréter les données issues des prescripteurs généticiens cliniciens locaux.

- Si la plateforme rend des résultats non interprétés, il serait nécessaire de **disposer d'un forfait de cotation correspondant à l'interprétation des données** pour les laboratoires réalisant cette analyse

COMMENTAIRES ADDITIONNELS

CA1

Souhaitez-vous émettre un commentaire complémentaire ?

Réponse : La filière AnDDI-Rares est une filière principalement composée de

génétiens cliniciens et généticiens moléculaires, bien au courant des conditions de prescription et de rendu des résultats du séquençage pangénomique. Le circuit de prescription et d'analyse des résultats est donc très bien organisé à travers la France, permettant d'assurer la mise en route du circuit très rapidement si cette préindication est choisie, ce qui sera un atout considérable pour la mise en place des plateformes.