

Ressource documentaire AnDDI-Rares

« Et si l'exome ne m'était pas compté »

Auteur(s)	Pr Laurence Faivre
Affiliation(s)	Centre de génétique, CLAD Est, Dijon
Date de création	03/2015
Dernière mise à jour	-

- ★ Ce document pdf est mis à la disposition des utilisateurs du site de la filière de santé AnDDI-Rares (www.anddi-rares.org) dans un cadre professionnel et/ou d'enseignement.
- ★ Le contenu peut être utilisé, en partie ou en totalité, à condition que tout document incorporant du contenu issu de ce fichier PDF, **mentionne clairement sa source**, sous la forme :
« Auteur – Ressource documentaire AnDDI-Rares »
- ★ Toute autre utilisation de ce matériel sera considérée comme un plagiat et dénoncé comme tel.



« Et si l'exome ne m'était pas compté... »

Points de vue sur les stratégies médico-économiques et la conduite du changement

Laurence Faivre
Séminaire Pierre Royer
20/03/2015

La médecine Génomique

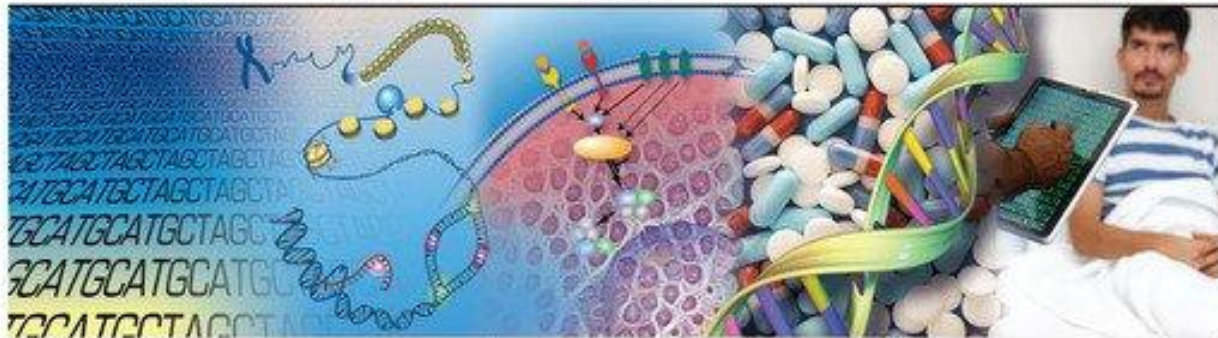
Understanding
the structure of
genomes

Understanding
the biology of
genomes

Understanding
the biology of
disease

Advancing
the science of
medicine

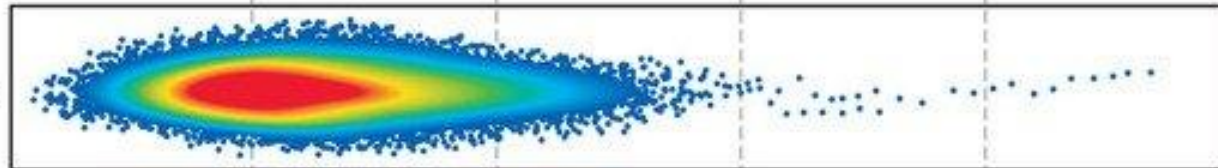
Improving the
effectiveness of
healthcare



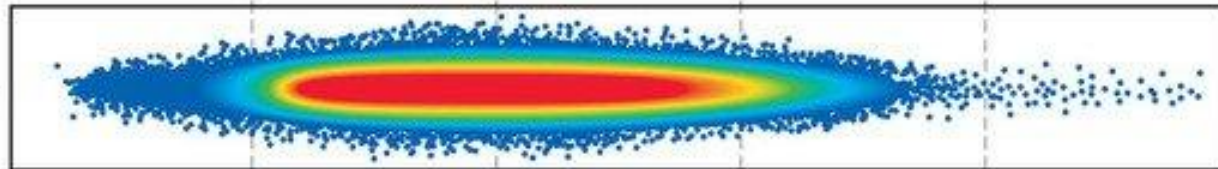
1990-2003
Human Genome Project



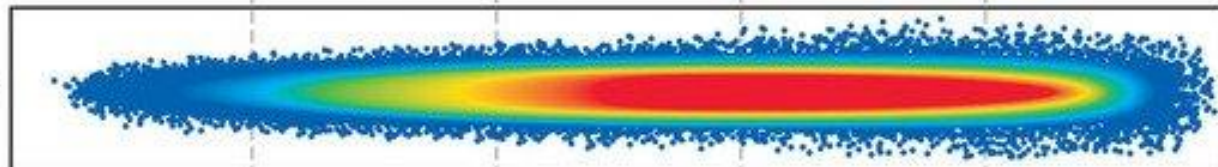
2004-2010



2011-2020



Beyond 2020



La médecine génomique

- **Définition:** An emerging medical discipline that involves using genomic information about an individual as part of their clinical care (e.g., for diagnostic or therapeutic decision-making) and the other implications of that clinical use.
- Correspond aux **espoirs** des généticiens cliniciens comme des patients
- Plus avancé dans le domaine de la cancérologie que des **maladies rares**
- Repose sur l'arrivée des **nouvelles technologies de SHD**

Le SHD et ses options

- Le SHD-E a été l'option retenue par de nombreux pays dans les situations **sans diagnostic ou cadre diagnostique très hétérogène** car:
 - Avantage d'un **examen unique**
 - D'une possibilité de **réanalyse des résultats** au fur et à mesure d'avancées scientifiques extrêmement rapides
 - **Rendement diagnostique inégalable**
- Pourtant, **la France est divisée**, ce qui est le principal frein à l'accès plus large pour tous nos patients
- Ce frein n'a pas existé lors de l'arrivée de la CGH-array, mise en place en un temps record.

Analyse des causes de cette division:

1) Le coût

- Le rationnel médicoéconomique de l'exome a été retenu dans plusieurs pays, basé sur le nombre de **tests cumulés** réalisés chez ses patients
- Aucune étude médicoéconomique de panel versus exome (PRME)
- Les prévisions chronologiques de mise en place des panels ne sont pas tenus
- Dans l'attente, la stratégie de séquençage de gènes potentiellement candidats en fonction du phénotype reste habituellement l'option retenue, et dépasse très vite le coût de l'exome.

Analyse des causes de cette division:

1) Le coût

- Exemple de la déficience intellectuelle:
- Prescription 1^{ère} intention sans orientation
 - CGH array
 - Analyse NGS ciblé comportant les gènes les plus fréquemment mutés, soit 40 gènes, avec un rendement mutationnel autour de 10-12% et un coût à 810 euros.
 - 20-25% de diagnostic = 2000 euros
- Mais l'analyse d'exome ou un plus grand panel sera secondairement prescrite à la majorité des patients négatifs
- On méconnaît le coût de la période de non diagnostic

Analyse des causes de cette division:

1) Le coût

- La stratégie du « pourquoi pas » existe encore très largement (cf VPS13B avec un cout >3000 euros)
- Expérience pilote Dijon 2014:
 - Plus de test ciblé sans forte suspicion diagnostique
 - Exome dans les cas sans diagnostic
 - Stabilisation des dépenses et augmentation de l'efficacité diagnostique et des retombées
- Bénéfices secondaires
 - De recherche
 - De partage de données pour les patients
 - Participation à la conduite du changement

Analyse des causes de cette division:

2) Quel panel?

- Leçon de l'exome: On tombe parfois sur des gènes que l'on avait pas toujours anticipé, d'où l'intérêt d'une approche non biaisée
- 400 nouveaux gènes identifiés entre 2013 et 2014, la plupart sans description clinique préalable
- **Doit-on choisir le moins cher ou le moins efficace?**
- Attention, le panel reste très pertinent pour certaines indications où le nombre de gènes identifié est très élevé

Analyse des causes de cette division:

3) Les craintes des cliniciens

- **Gérer des données incidentales** : travaux éthiques en cours, qui aideront à la mise en place de recommandations Françaises, mais peut être fait en parallèle de la mise en place de l'innovation
- **Voir son expertise disparaître**
 - Reste pourtant indispensable en amont du test, pour la validation de l'indication
 - En aval du test, pour
 - ✓ la **validité clinique des résultats qui sera indispensable pour retenir le diagnostic,**
 - ✓ pour le conseil génétique
 - ✓ Pour l'organisation de la prise en charge.

Analyse des causes de cette division:

4) Les craintes des biologistes

- Perdre une spécificité dans un domaine où il s'était investi
- Arrivée de la bioinformatique plus difficilement maîtrisée
- Nécessité d'interpréter des variations dans d'autres gènes que ceux connus du laboratoire

Analyse des causes de cette division:

5) Les craintes communes que l'on doit avoir

- **Ne pas nuire dans l'interprétation:**
 - Rendre en résultat incertains lorsque l'on a pas de certitudes
 - Les gènes non connus en pathologie humaine ne doivent pas être lus dans un contexte de diagnostic
- L'incertitude est connue depuis longtemps en médecine et en génétique, on a les clés pour les gérer
- Confrontation clinico-biologique essentielle

