

« INNOVATIONS TECHNOLOGIQUES ET MALADIES RARES ENDOCRINIENNES, DU SOIN À LA RECHERCHE »

MARDI
10 DÉCEMBRE
2019



Plan France Médecine Génomique, l'avancement des projets de recherche pilotes et la mise en place des indications pour le séquençage du génome entier à visée diagnostique

Frédérique Nowak - Responsable adjointe de la coordination opérationnelle du Plan France Médecine Génomique 2025

AVIESAN

« INNOVATIONS TECHNOLOGIQUES
ET MALADIES RARES ENDOCRINIENNES,
DU SOIN À LA RECHERCHE »

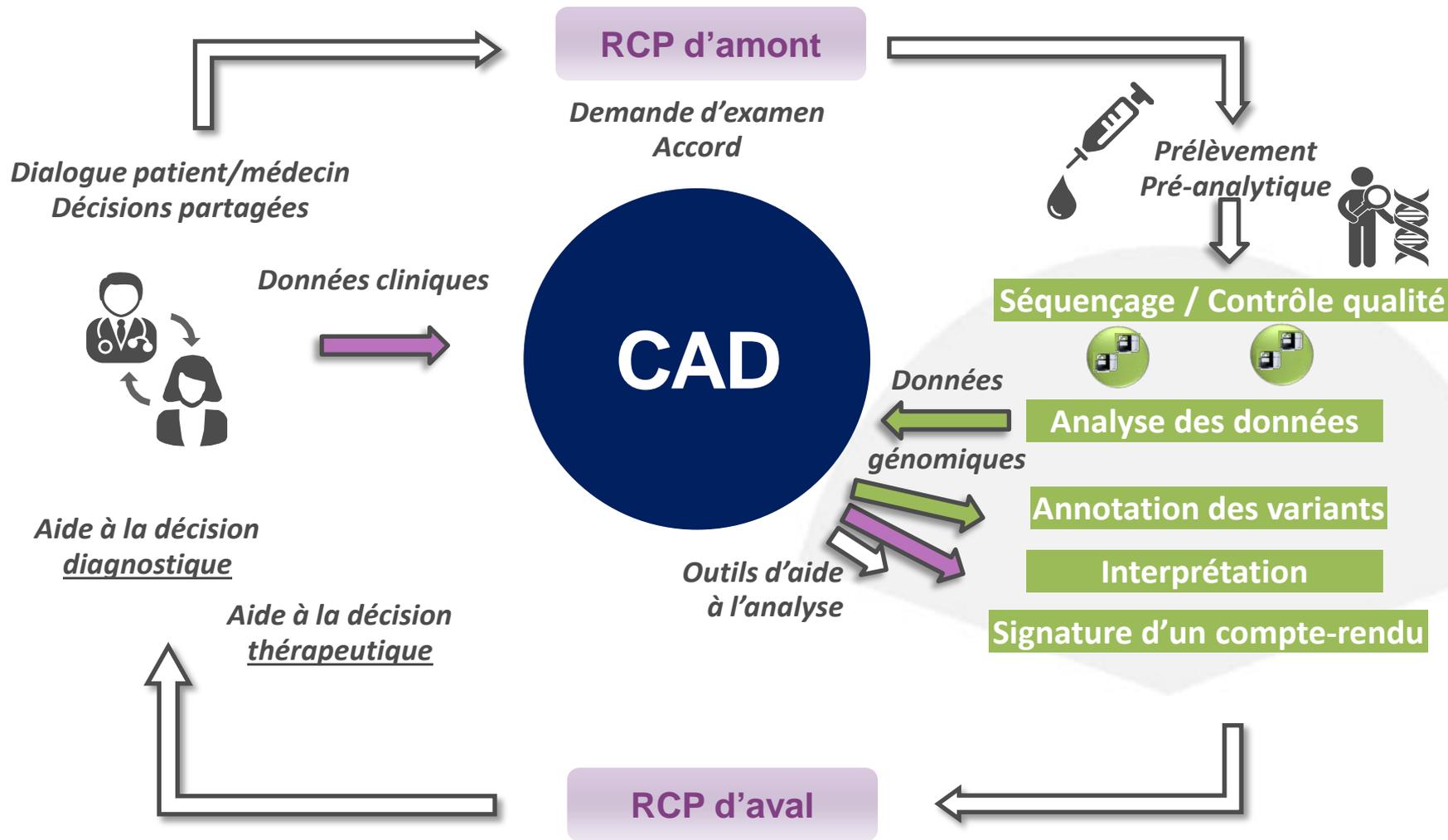
MARDI
10 DÉCEMBRE
2019

COLLOQUE RECHERCHE
FIRENDO - 3^{ème} ÉDITION -


FIRENDO
FILIERE MALADIES RARES ENDOCRINIENNES

AMBITION DU PLAN

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



Indications	Nombre/an
Maladies osseuses constitutionnelles	600
Maladies mitochondriales d'une gravité particulière	360
Anomalies graves de la différenciation sexuelle d'origine gonadique et hypothalamo-hypophysaire	60
Insuffisance ovarienne primitive	90
Maladies héréditaires du métabolisme à profil biochimique atypique	300
Néphropathie chronique d'origine indéterminée	300
Maladies auto-immunes inflammatoires et monogéniques	150
Cardiomyopathie dilatée familiale	300
Leucodystrophies	150
Enfant ou adolescent, porteur d'une tumeur solide maligne, d'une hémopathie maligne ou d'une tumeur cérébrale en échec des traitements curateurs	500
Patients atteints de cancers dans un contexte d'antécédents familiaux particulièrement sévères et pour lesquels les analyses en panel de gènes sont normales	50
Patients atteints de phénotypes tumoraux « extrêmes » isolés sur le plan familial et pour lesquels les analyses en panel de gènes sont normales	50
Patients atteints de leucémie aiguë en rechute, éligibles à un traitement curatif	250
Jeunes patients (<40 ans) présentant une tumeur solide et en échec thérapeutique	2000

Indication NHS WGS	Filières MR concernée	Préindication déjà retenue (4)	Préindication déjà soumise non retenue (9)
Ultra-rare and atypical monogenic disorders			
Congenital malformation and dysmorphism syndromes - microarray and sequencing	ANDDI-Rares - SENGGENE- FIRENDO		X (X,X,X)
Arthrogryposis			
Intellectual disability – microarray, fragile X and sequencing	AnDDI-rares, DéfiScience		
Hypotonic infant with a likely central cause	DéfiScience		
Skeletal dysplasia	OSCAR	X	
Rare syndromic craniosynostosis or isolated multisuture synostosis	OSCAR		
Neonatal diabetes	FIRENDO		
Likely inborn error of metabolism - targeted testing not possible	G2M	X	
Hereditary ataxia with onset in adulthood	BRAIN TEAM		X
Hereditary ataxia with onset in childhood	BRAIN TEAM		
Early onset or syndromic epilepsy	DéfiScience		X
Childhood onset hereditary spastic paraplegia	BRAIN TEAM		
Other rare neuromuscular disorders	FILNEMUS		X
Cerebellar anomalies	DéfiScience, AnDDI-rares		X
Holoprosencephaly - NOT chromosomal			
Hydrocephalus			
Cerebral malformation	DéfiScience, AnDDI-rares		X
Severe microcephaly			
Childhood onset leukodystrophy	BRAIN TEAM	X	
Cystic renal disease	ORKID	X	



2^{ème} VAGUE PRIORISATION PRE-INDICATIONS



Développer la qualité dans le champ
sanitaire, social et médico-social

PLAN FRANCE MEDECINE GENOMIQUE 2025

PRIORISATION DES PRE-INDICATIONS

Novembre 2019

DEAD LINE 11 DECEMBRE 2019

- **8 Novembre 2019** Envoi aux FMR et aux acteurs cancer du questionnaire
 - **11 décembre 2019** Date limite de remise des questionnaires
 - **18 décembre 2019** **COMOP FMG2025 : validation des pré-indications correspondant aux indications NHS pour le WGS**
 - **Janvier 2020** Analyse des questionnaires par le GT de la mesure 6 piloté par la HAS
 - **Début janvier 2020** Entretiens par visioconférence avec chaque porteur de projet
 - **Mi - Janvier 2020** Réunion du GT6 et revue des pré-indications
 - **22 janvier 2020** **Validation des autres pré-indications par le COMOP PFMG 2025 et diffusion des résultats**
 - **Février 2020** Réunion de lancement des nouvelles pré-indications
- 7 janvier 2020** Pré-indications actuelles: Entretiens avec chaque porteur de projet

Accompagnement des pré-indications retenues

- Les pré-indications retenues ont vocation à être évaluées dans un deuxième temps par la HAS en vue de leur inscription à la nomenclature.
- A cet effet, il est indispensable que :
 - le GT de la mesure 6 de la HAS précise les données nécessaires en vue de l'évaluation de ces actes par la HAS
 - pour chaque pré-indication, un nombre suffisant de patients soit adressé aux plateformes de séquençage pour permettre le recueil de ces données.
- Le PFMG2025 accompagnera les pré-indications retenues pour accélérer et faciliter leur mise en œuvre.

- Chaque prescription d'un séquençage réalisé par les LBM PFMG2025 doit être validée par une RCP
- 3 niveaux possibles de RCP :
 - nationales:
 - (inter)régionales
 - locales
- Le recours à une RCP locale, interrégionale et/ou nationale sera définie par les FSMR pour chaque préindication
- Les RCP interrégionales et nationales pourront être sollicitées d'emblée, ou en deuxième intention par une RCP locale.
- Pour chaque préindication, les FSMR auront la possibilité de définir des « critères phénotypes de prescription » (cliniques, d'imagerie et biologiques) pour les RCP locales.
 - si la situation médicale du patient respecte les « critères phénotypiques de prescription », la RCP locale pourra valider la prescription
 - pour les « dossiers complexes », le dossier devra être soumis à la RCP régionale ou nationale pour donner un avis et confirmer la prescription.



- **MESURE 5 : Lever les verrous technologiques, cliniques et réglementaires rencontrés sur le parcours dans le contexte de trois grands groupes de pathologie**

- 4 projets pilotes :
 - Cancer : MULTIPLI
 - Maladies rares : DEFIDIAG
 - Maladie commune : GlucoGEN
 - Population générale : POPGEN

- 1 seul promoteur : Inserm s'appuyant sur les experts hospitalo-universitaires reconnus
 - Soutien de la direction générale de l'Inserm et des ITMO
 - Mutualisation des ressources et des acquis (réflexions sur les circuits, les données secondaires, l'information des patients, le devenir des prélèvements et des résultats, ...)

4 PROJETS PILOTES

Maladies rares :
DEFIDIAG
Déficience intellectuelle

- Comparer le pourcentage de diagnostic causal de déficience intellectuelle identifié par WGS et par la stratégie de référence (ACPA, X-Fra, DI44)

Population générale : **POPGEN**

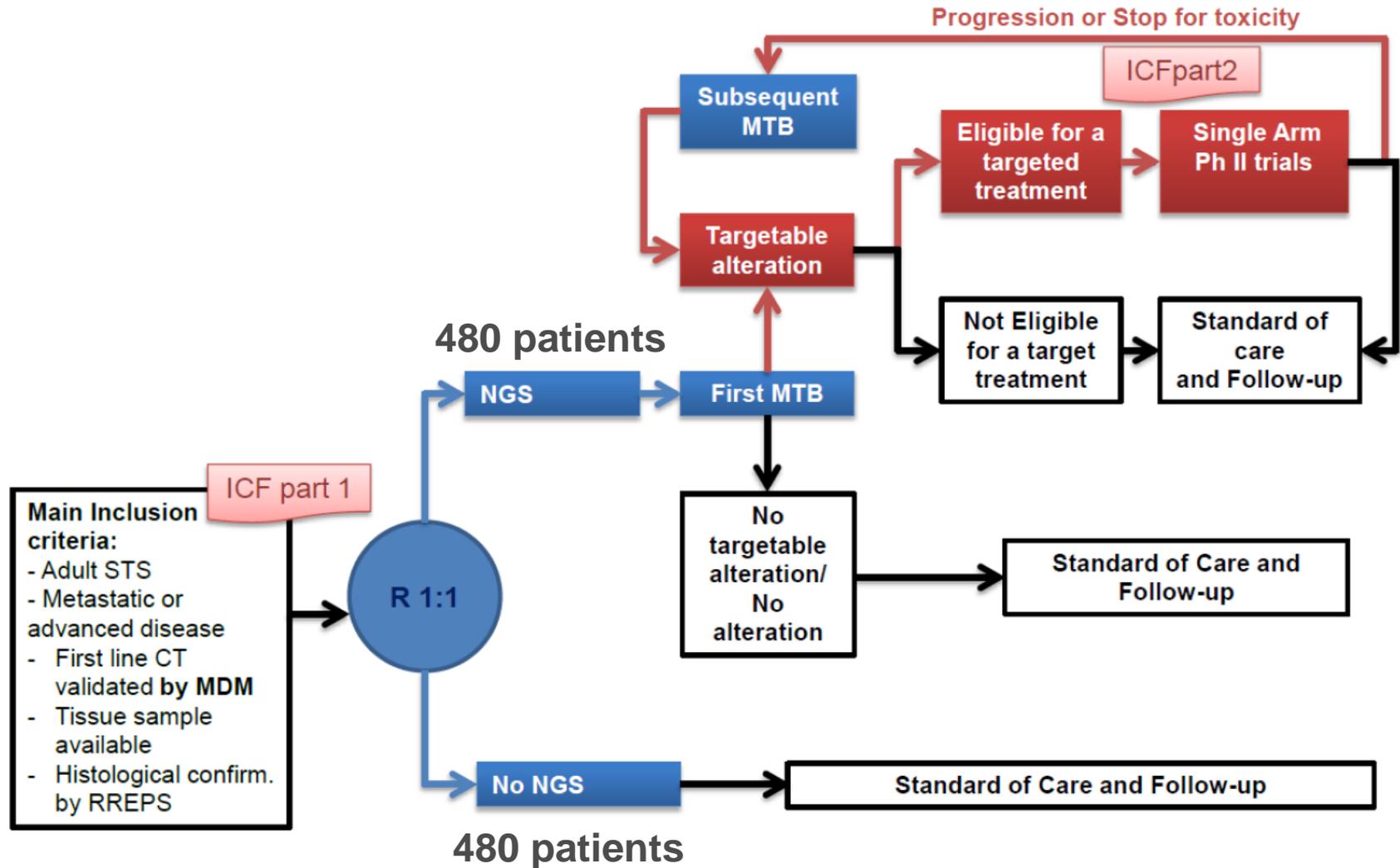
- « Filtrer » le génome des patients afin d'éliminer les variants génétiques courants dans la population générale.
- Fournir une référence sur les fréquences des variants génétiques dans un panel d'individus représentatifs de la population française.

Cancer : **MULTIPLI**
Sarcoma (Multisarc) ou cancers colorectaux métastatiques (Acompl)

- Évaluer la faisabilité du séquençage à haut débit dans un contexte clinique (WES).
- Évaluer si les traitements guidés par NGS améliorent la survie du patient.

Maladie commune :
GLUCOGEN
Formes atypiques du diabète

- Évaluer l'apport du WGS et d'une prise en charge multidisciplinaire coordonnée des patients pour le diagnostic et la prise en charge des formes atypiques du diabète.



Retombées attendues :

- Pour les patients : accès aux thérapies innovantes basées sur le séquençage
- Pour les soignants : faisabilité du NGS <8 semaines compatible délai de traitement
- Pour les décideurs : faisabilité du NGS à grande échelle

Etude prospective, multicentrique et randomisée à visée diagnostique

Stratégies comparées (Sref/WGS_T) appliquées à tous les patients sans diagnostic évident, inclus **consécutivement**



Quelques chiffres...

- 12 centres
- 6 laboratoires de référence/miroir
- 18 mois d'inclusion
- 24 mois de suivi
- 1275 cas index soit 3825 participants

637 patients déjà
investigués (50%)

637 patients première
consultation (50%)

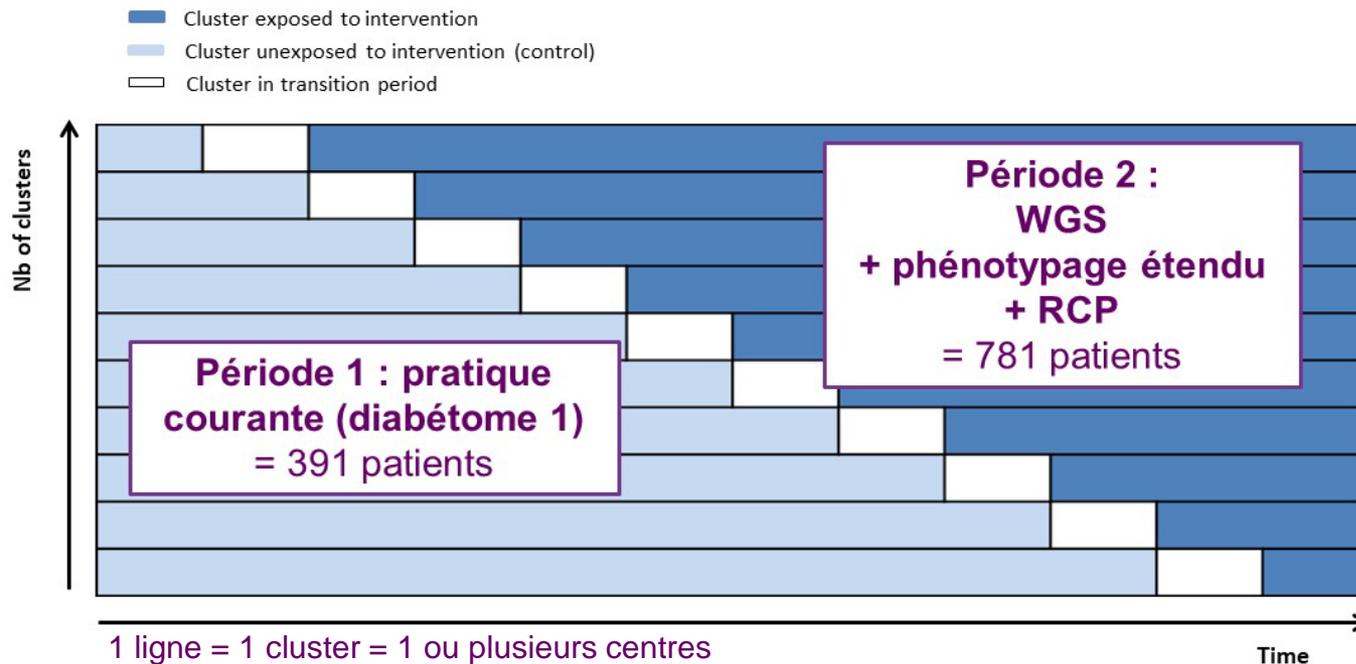
196 patients tirés au sort
avec WGS_S en plus

Retombées attendues :

- Pour les patients : ↗ capacités diagnostiques
- Pour les soignants : faisabilité NGS, stratégies diagnostiques de 1ère intention
- Pour les décideurs : données d'efficience, coûts

GLUCOGEN

- ✓ Etude prospective, multicentrique, en cluster, nationale, randomisée en ouvert
- ✓ Patients de plus de 18 ans présentant un diabète atypique



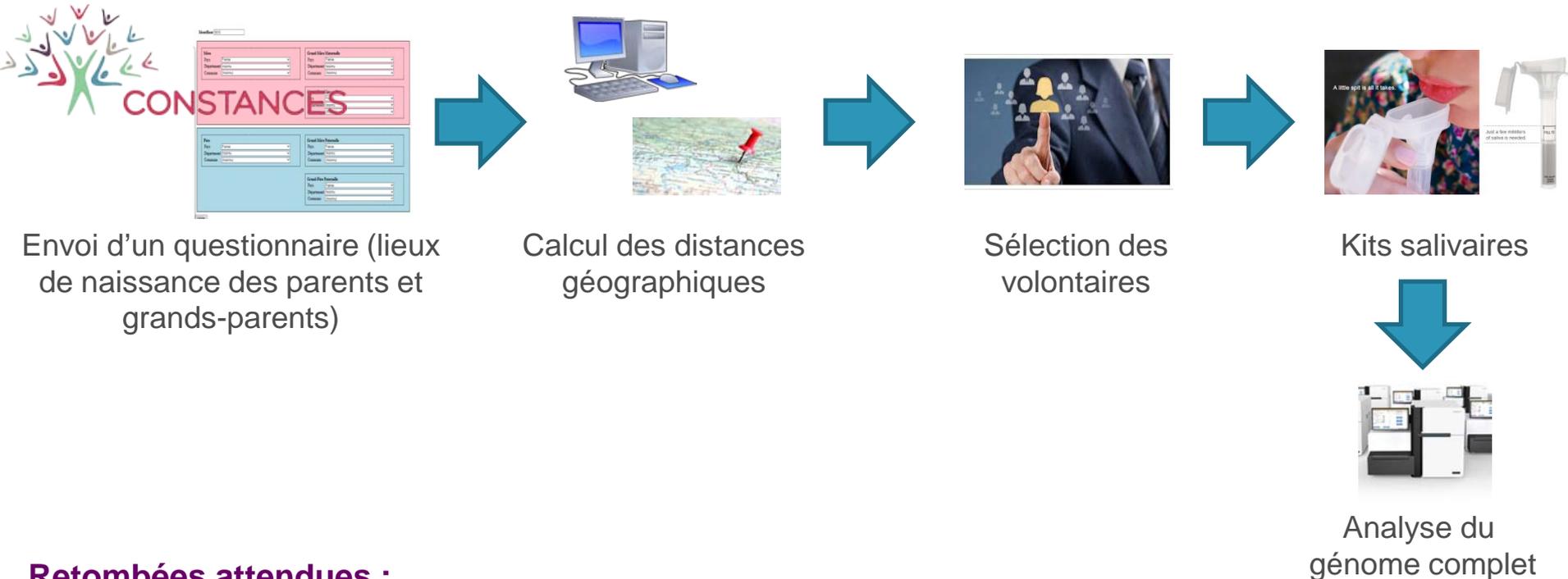
- ➔ Tirage au sort des centres sur le délai de passage de la période 1 à la période 2 :
- Patients inclus pendant la période 1 : groupe contrôle
 - Patients inclus pendant la période 2 : groupe WGS

Retombées attendues :

- Pour les patients : explication de la cause de la maladie
- Pour les soignants : faisabilité NGS, « réappropriation » diagnostique
- Pour les décideurs : données d'efficacité, coûts

Objectifs :

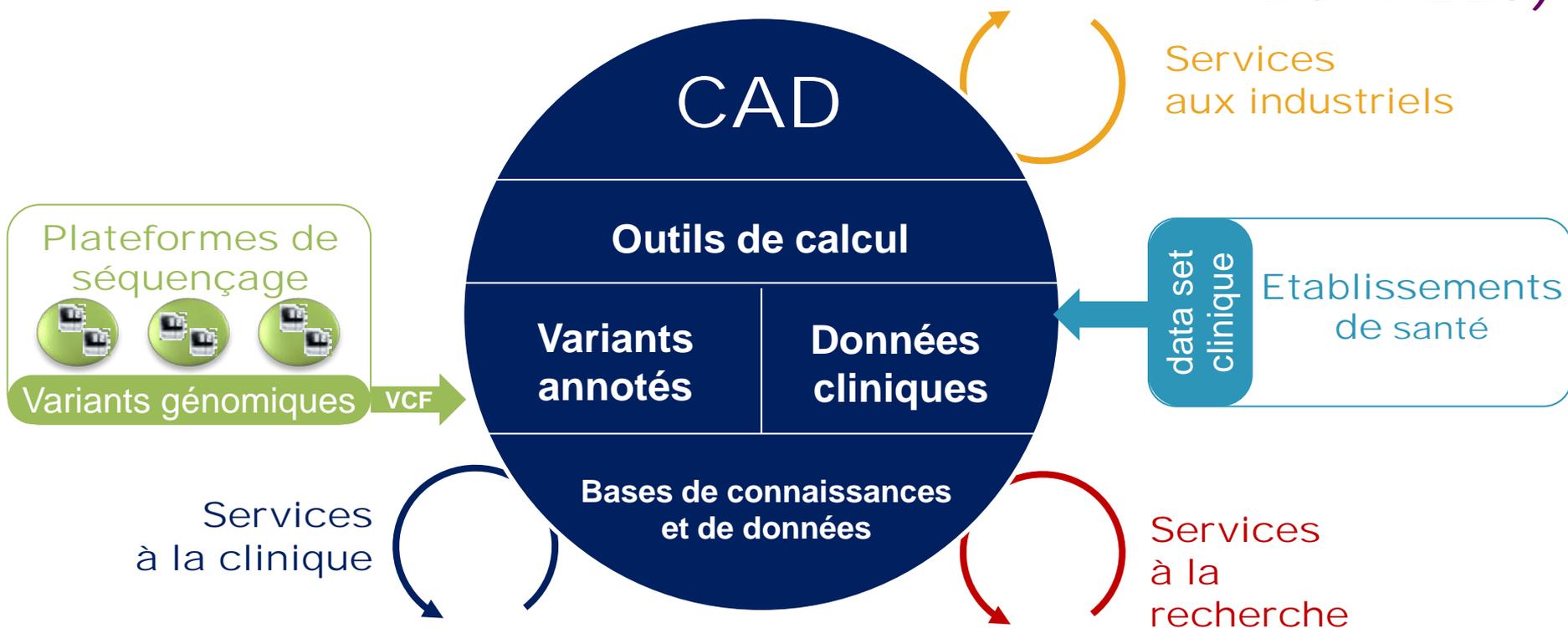
- Répondre aux besoins de « filtrage » des exomes et génomes des patients pour éliminer les variants génétiques communs dans la population générale.
- Fournir une référence sur les fréquences des variants génétiques dans un panel d'individus représentatifs de la population.



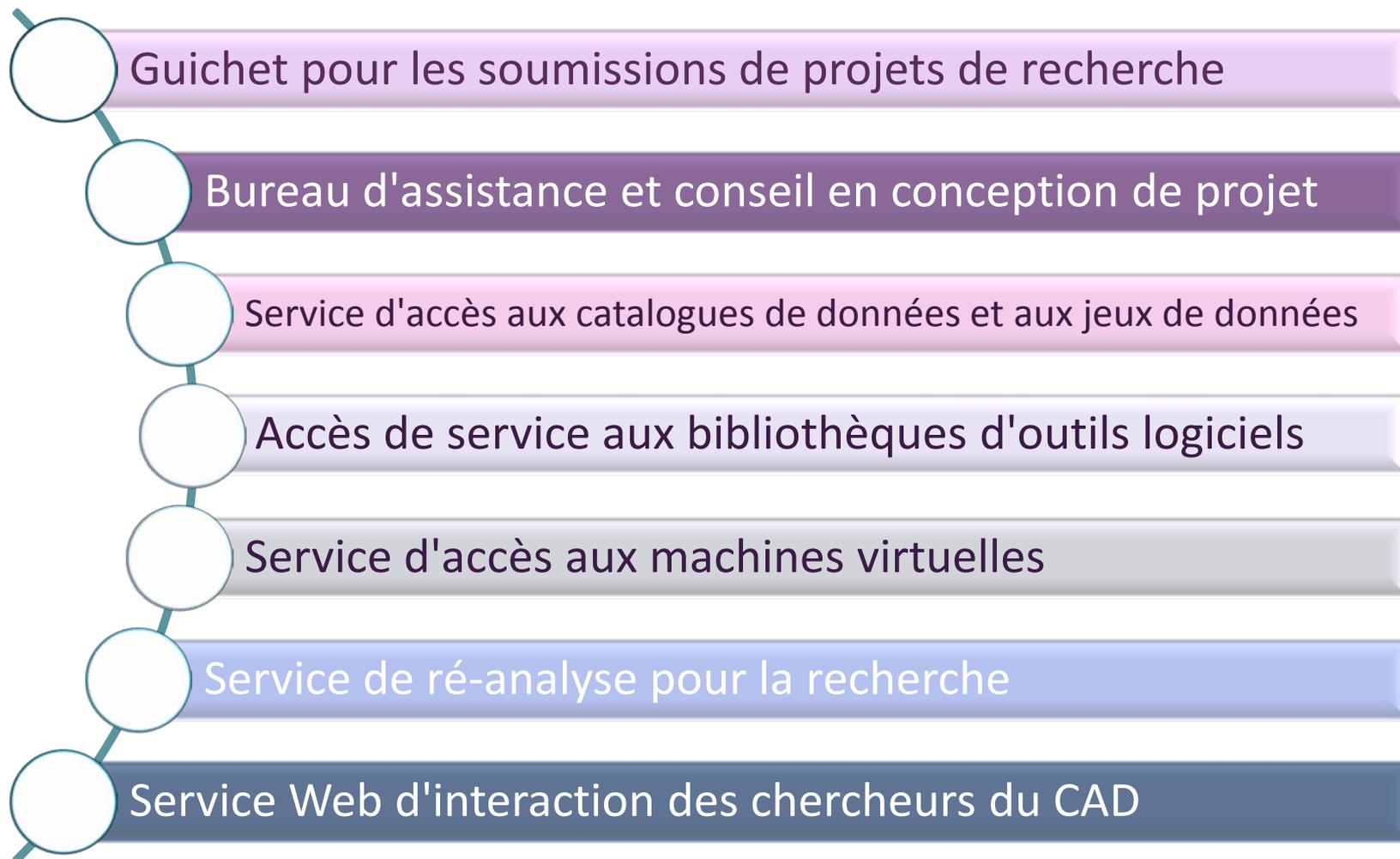
Retombées attendues :

- ↗ des connaissances sur la diversité génétique en France;
- ↗ des connaissances sur le risque de développement de maladies en tenant compte des facteurs environnementaux, génétiques et des interactions;
- Une ressource pour mettre en évidence de nouveaux gènes dans les maladies complexes.

LE CAD (COLLECTEUR ANALYSEUR DE DONNÉES)



- Collecte et annotations des données génomiques (vcf)
- Association avec les données cliniques
- Méthodes d'analyses, calcul associé aux grands volumes
- Constitution et gestion de bases de connaissances soin-recherche



FRANCE MÉDECINE
GÉNOMIQUE 2025

aviesan

MERCI

18