



Recommandations pour l’articulation entre la génétique clinique, les laboratoires, les plateformes et les filières dans le cadre du Plan France Médecine Génomique 2025; conséquences pour le circuit des échantillons et des fichiers de résultats

Référence : **BP-ANPGM_012**

Numéro de version : **1**

Le présent document a été rédigé par le Conseil d’Administration de l’Association Nationale des Praticiens de Génétique Moléculaire composé de :

Cécile Acquaviva-Bourdain, Benoît Arveiler (Président), Stéphane Bézieau, Marie-Pierre Buisine, Nadège Calmels, Claude Férec, Claude Houdayer (Trésorier), Anne-Sophie Lebre, Marie-Anne Lorient, Christophe Philippe, Martine Raynaud, Anne-Françoise Roux (Secrétaire), Cécile Rouzier, Pascale Saugier-Veber, Nicolas Sévenet, Céline Verstuyft.

Date de validation : 22 mai 2018

Recommandations pour l'articulation entre la génétique clinique, les laboratoires, les plateformes et les filières dans le cadre du Plan France Médecine Génomique 2025; conséquences pour le circuit des échantillons et des fichiers de résultats

Référence : **BP-ANPGM_012**

Numéro de version : **1**

Résumé :

Le présent document présente les recommandations de l'Association Nationale des Praticiens de Génétique Moléculaire pour l'articulation entre l'environnement de génétique médicale constitutionnelle et le Plan France Médecine Génomique 2025.

- La décision de réaliser un séquençage d'exome ou de génome entier (WES/WGS) chez un patient doit émaner d'une Réunion de Concertation clinico-biologique Pluridisciplinaire, dite « RCP d'entrée ou pré-WES/WGS », issue de la collaboration entre un centre de référence ou de compétence labellisé pour ce qui concerne les maladies rares ou l'oncogénétique constitutionnelle et le laboratoire du CHU/CLCC concerné et/ou un laboratoire expert extérieur. L'ANPGM recommande de recourir aux laboratoires experts à chaque fois que cela est possible.
- Les échantillons biologiques ne doivent pas être expédiés aux Plateformes France Médecine Génomique directement par le clinicien prescripteur.
- La Plateforme France Médecine Génomique effectuera le séquençage et fournira au laboratoire demandeur ayant adressé les échantillons (laboratoire du CHU/CLCC demandeur ou laboratoire expert) des fichiers VCF précisément annotés.
- Le laboratoire demandeur (laboratoire du CHU/CLCC demandeur ou laboratoire expert) effectuera les analyses bioinformatiques permettant d'identifier les variants responsables de la pathologie. Il réalisera aussi la vérification de la ségrégation familiale, d'éventuels tests fonctionnels, l'analyse bibliographique, l'interrogation de bases de données et de bases d'échanges de données de manière à rassembler le faisceau d'arguments en faveur de leur pathogénicité.
- Le(s) biologiste(s) ayant effectué les analyses rendront compte des résultats obtenus lors d'une RCP « de sortie ou post-WES/WGS » ayant pour objet de confronter les variants candidats avec l'ensemble des éléments du dossier du patient afin de valider leur implication dans le phénotype. Le compte-rendu d'analyse sera établi à l'issue de cette RCP.
- Le Collecteur Analyseur de Données jouera un rôle clé en permettant l'intégration des données phénotypiques les plus complètes possibles et des variants identifiés chez les patients afin de développer des algorithmes « auto-apprenants » qui faciliteront au fil du temps l'analyse des données de séquençage en fonction du phénotype. Le CAD ne peut par contre avoir pour mission de réaliser tout ou partie de l'interprétation biologique des WES/WGS.
- Le Centre de référence, d'innovation, d'expertise et de transfert jouera un rôle d'harmonisation des pratiques. Nous recommandons que le Réseau NGS Diagnostic mis en place conjointement par l'Association Nationale des Praticiens de Génétique Moléculaire, l'Association des Cytogénéticiens de Langue Française, le Réseau Achropuce et le Groupe Génétique et Cancer soit impliqué dans cette mission d'harmonisation.

Recommandations pour l'articulation entre la génétique clinique, les laboratoires, les plateformes et les filières dans le cadre du Plan France Médecine Génomique 2025; conséquences pour le circuit des échantillons et des fichiers de résultats

Référence : **BP-ANPGM_012**

Numéro de version : **1**

L'Association Nationale des Praticiens de Génétique Moléculaire (ANPGM) indique dans le présent document ses préconisations dans le contexte de la mise en place du Plan France Médecine Génomique 2025, au regard notamment de l'articulation entre la génétique clinique, les laboratoires, les plateformes très haut débit et les filières de soin. Nous abordons ici uniquement les aspects concernant la génétique constitutionnelle qui constituent le domaine d'expertise des laboratoires de l'ANPGM.

Les Laboratoires de génétique des CHU et des CLCC sont organisés depuis plus de 15 ans en réseaux qui sont aujourd'hui partie intégrante d'une part des Filières de Santé Maladies Rares et d'autre part des Réseaux clinico-biologiques d'oncogénétique constitutionnelle. Cette structuration constitue une force et un gage de qualité des analyses à visée de diagnostic qui sont réalisées, car ces analyses se basent d'une part sur des arbres décisionnels établis de façon collégiale et d'autre part sur une expertise forte de laboratoires experts pour un groupe de pathologies et de gènes associés. Cette expertise est, par exemple, mise à profit au sein des Filières de Santé Maladies Rares lors de réunions clinico-biologiques nationales ou régionales organisées par visioconférence pour l'examen de cas posant des questions d'interprétation.

Nous rappelons par ailleurs la création du Réseau NGS Diagnostic de façon conjointe par l'Association Nationale des Praticiens de Génétique Moléculaire, l'Association des Cytogénéticiens de Langue Française, le Réseau Achropuce et le Groupe Génétique et Cancer. L'objectif du Réseau est de garantir une cohésion d'action entre les différents laboratoires de génétique (notamment par la mise en place de stratégies diagnostiques cohérentes et homogènes entre les différentes filières et entre les réseaux d'oncogénétique), d'établir des standards de qualité pour les laboratoires proposant des examens reposant sur le séquençage haut débit et d'élaborer des recommandations et guides de bonnes pratiques en vue d'une démarche commune de préparation à l'accréditation. Plusieurs documents ont d'ores et déjà été élaborés :

- Gestion informatique des données et des analyses de séquençage à haut débit ;
- Guide pour la maîtrise d'un pipeline bioinformatique pour le séquençage haut débit ;
- Homogénéisation de l'interprétation de variants de séquence générés par analyses en NGS ;
- Recommandations pour l'élaboration d'un compte rendu de résultats obtenus par analyse de Séquençage de Nouvelle Génération ;
- Validation de méthode: Validation initiale approfondie de la méthode de séquençage haut débit pour la recherche de mutations constitutionnelles (analyse qualitative).

Le Plan France Médecine Génomique 2025 vient s'intégrer dans un paysage riche et structuré sur les plans clinique (Centres de Références et de Compétences Maladies Rares mis en place dans le cadre des Plans Maladies Rares successifs ; Réseaux d'oncogénétique), biologique (Réseau de laboratoires, Réseau NGS diagnostic) et transversal clinico-biologique

Recommandations pour l'articulation entre la génétique clinique, les laboratoires, les plateformes et les filières dans le cadre du Plan France Médecine Génomique 2025; conséquences pour le circuit des échantillons et des fichiers de résultats

Référence : **BP-ANPGM_012**

Numéro de version : **1**

(Filières de Santé Maladies Rares, Groupe Génétique et Cancer). Le Plan France Médecine Génomique 2025 doit s'appuyer sur cette structuration qui l'a précédée pour bénéficier des expertises de chacun et optimiser ainsi l'interprétation des données de séquençage d'exome (WES) ou de génome entier (WGS). L'augmentation importante du nombre d'actes de médecine génomique avec le Plan France Médecine Génomique 2025 impose la plus grande prudence pour le maintien des compétences et de la qualité des analyses.

1) Parcours de soin.

Nos préconisations concernant le parcours de soin sont les suivantes.

a) De la prescription en RCP pré-WES/WGS à la prise de sang.

La décision de réaliser un séquençage d'exome ou de génome entier (WES/WGS) chez un patient doit émaner d'une Réunion de Concertation clinico-biologique Pluridisciplinaire, dite « RCP d'entrée ou pré-WES/WGS », issue de la collaboration entre un centre de référence ou de compétence labellisé pour ce qui concerne les maladies rares ou l'oncogénétique constitutionnelle et le laboratoire du CHU/CLCC concerné et/ou un laboratoire expert extérieur. L'ANPGM recommande de recourir aux laboratoires experts à chaque fois que cela est possible. Notamment, si un criblage de panel a été réalisé par un laboratoire expert d'une des Filières de Santé Maladies Rares ou du réseau d'oncogénétique, il est préconisé que ce laboratoire participe à la RCP ou au minimum émette son avis sur la pertinence d'effectuer un WES/WGS.

La décision de réaliser un WES/WGS reposera sur une synthèse incluant la présentation clinique, l'histoire familiale et l'ensemble des résultats des analyses biologiques (métaboliques, criblage génétique à l'aide d'un panel de gènes, ...) et de tout autre examen (imagerie, radiologie, anatomopathologie...) déjà réalisé chez le patient et, éventuellement, ses apparentés.

Ceci doit garantir 1) que l'indication du séquençage à très haut débit qui sera réalisé sur les Plateformes France Médecine Génomique est pertinente, 2) que la prescription d'un WES/WGS est faite par des généticiens cliniciens ou tout du moins par des spécialistes en lien étroit avec des généticiens cliniciens au sein de ces RCP, 3) que les biologistes du CHU/CLCC et le cas échéant du laboratoire expert sont partie prenante des décisions de prescription. Les biologistes prenant part aux RCP sont des experts en génétique moléculaire qui connaissent les dossiers des patients.

Lors de la RCP pré-WES/WGS, il convient de désigner le laboratoire (laboratoire du CHU/CLCC ou laboratoire expert) qui se chargera du dossier et sera en relation avec la Plateforme France Médecine Génomique. La prise en charge du dossier comprend l'ensemble des étapes : envoi des échantillons, interprétation des données, tests fonctionnels, ségrégation familiale, ..., jusqu'à l'établissement du compte-rendu.

Recommandations pour l'articulation entre la génétique clinique, les laboratoires, les plateformes et les filières dans le cadre du Plan France Médecine Génomique 2025; conséquences pour le circuit des échantillons et des fichiers de résultats

Référence : **BP-ANPGM_012**

Numéro de version : **1**

b) De la prise de sang à l'acheminement de l'échantillon biologique à la plateforme.

Le laboratoire du CHU/CLCC dans lequel est suivi le patient et ayant participé à la RCP pré-WES/WGS, ou le laboratoire expert extérieur s'il est décidé de lui déléguer l'analyse, conditionnera et expédiera les échantillons nécessaires à la Plateforme en vue du séquençage. Un échantillon est conservé par le laboratoire expéditeur en vue de l'identitovigilance.

Les échantillons biologiques ne doivent pas être expédiés aux Plateformes France Médecine Génomique directement par le clinicien prescripteur.

c) De la mise à disposition des fichiers bioinformatiques par la Plateforme France Médecine Génomique à l'interprétation des variants ponctuels et de structure par le laboratoire.

La Plateforme France Médecine Génomique effectuera le séquençage et fournira au laboratoire demandeur ayant adressé les échantillons (laboratoire du CHU/CLCC demandeur ou laboratoire expert) des fichiers VCF précisément annotés.

Le laboratoire demandeur (laboratoire du CHU/CLCC demandeur ou laboratoire expert) effectuera les analyses bioinformatiques permettant le cas échéant d'identifier les variants responsables de la pathologie. Le laboratoire prendra contact, en fonction des gènes concernés et autant que de besoin, avec un laboratoire expert de ce(s) gène(s). Cette phase s'effectuera en étroite interaction avec la Plateforme France Médecine Génomique notamment pour la validation des données qualité ou pour la demande d'accès à certaines données complémentaires, telles que fichiers fastq afin d'appliquer des solutions informatiques expertes. Outre le filtrage des variants, il réalisera la vérification de la ségrégation familiale, d'éventuels tests fonctionnels, l'analyse bibliographique, l'interrogation de bases de données et de bases d'échanges de données de manière à rassembler le faisceau d'arguments en faveur de leur pathogénicité. Le laboratoire réalisera également l'identitovigilance.

Il est recommandé que la lecture des WES/WGS soit réalisée par 2 personnes compétentes.

d) De la RCP post-WES/WGS à l'établissement du compte-rendu.

Le(s) biologiste(s) ayant effectué les analyses (qu'il s'agisse des biologistes du laboratoire du CHU/CLCC demandeur ou des biologistes du laboratoire expert) rendront compte des résultats obtenus lors d'une Réunion de Concertation clinico-biologique Pluridisciplinaire dite « RCP de sortie ou post-WES/WGS ». Au cours de cette RCP, avec le concours et l'expertise des généticiens cliniciens, les variants candidats seront confrontés avec l'ensemble des éléments du dossier du patient afin de valider leur implication dans le phénotype. Cette étape de validation ultime est indispensable pour établir le diagnostic ou, le cas échéant, l'absence de diagnostic.

C'est sur la base des conclusions de la « RCP de sortie ou post-WES/WGS » que sera établi le compte-rendu d'analyse par le(s) biologiste(s) ayant réalisé l'interprétation (biologistes du laboratoire du CHU/CLCC demandeur ou biologistes du laboratoire expert selon les cas). Ce

Recommandations pour l'articulation entre la génétique clinique, les laboratoires, les plateformes et les filières dans le cadre du Plan France Médecine Génomique 2025; conséquences pour le circuit des échantillons et des fichiers de résultats

Référence : **BP-ANPGM_012**

Numéro de version : **1**

compte-rendu sera envoyé au prescripteur et une copie adressée à la Plateforme France Médecine Génomique ayant réalisé le séquençage et les variants interprétés seront communiqués au Collecteur Analyseur de Données (CAD), en fonction des préconisations qui seront émises par le Plan France Médecine Génomique 2025.

2) Missions spécifiques des laboratoires de génétique.

Au-delà du séquençage effectué par les Plateformes France Médecine Génomique, les laboratoires réalisant l'interprétation (laboratoire du CHU/CLCC demandeur ou laboratoire expert selon les cas) auront de multiples tâches : validation des variants, analyse de la ségrégation familiale, réalisation de diagnostics prénatals, de tests fonctionnels, de tests d'identitovigilance, interrogation de bases de données et de bases de partage de données. Le biologiste participera aux RCP pré-WES/WGS et post-WES/WGS, soit en présentiel soit par visio- ou audio-conférence dans le cas de sites distants). Ils se portent garant de la qualité de l'analyse selon la norme ISO 15189. Ils seront en charge de la réinterprétation des variants à distance dans le temps en fonction de l'évolution des connaissances. Ils seront en charge de la soumission des variants dans les bases de données nationales et/ou internationales.

Lorsqu'un laboratoire identifie des variants dans un ou des gènes pour lesquels il ne possède pas d'expertise il est recommandé qu'il prenne attache avec un laboratoire expert s'il existe afin de s'assurer de la pertinence des variants mis en évidence dans le contexte clinique du patient considéré.

Il est à noter qu'il n'existe pas à l'heure actuelle de cotation, au Référentiel des actes Innovants Hors Nomenclature (RIHN) notamment, pour ces actes d'expertise. La possibilité de coter ces activités d'expertise, par exemple via un forfait « Interprétation/Expertise », est une demande très forte, soutenue par l'ANPGM.

3) Missions du Collecteur Analyseur de Données (CAD).

Le rôle du Collecteur Analyseur de Données (CAD) dans le dispositif du Plan France Médecine Génomique 2025 n'est pas clairement défini de notre point de vue.

L'intelligence artificielle sera d'une aide inestimable dans le traitement des données et le CAD jouera selon nous un rôle clé en permettant l'intégration des données phénotypiques les plus complètes possibles (données cliniques, biologiques, imagerie, ...) et des variants identifiés chez les patients afin de développer des algorithmes « auto-apprenants » qui faciliteront au fil du temps l'analyse des données de séquençage en fonction du phénotype. Les laboratoires interrogeront alors autant que de besoin les bases de données du CAD avec



Recommandations pour l’articulation entre la génétique clinique, les laboratoires, les plateformes et les filières dans le cadre du Plan France Médecine Génomique 2025; conséquences pour le circuit des échantillons et des fichiers de résultats

Référence : **BP-ANPGM_012**

Numéro de version : **1**

les outils informatiques/bioinformatiques que ce dernier développera pour aider à l’établissement du diagnostic. Mais le CAD ne peut avoir pour mission de réaliser tout ou partie de l’interprétation biologique des WES/WGS.

4) Missions du (CREFIX).

Le CREFIX jouera un rôle d’harmonisation des pratiques (séquenceurs et technologies de séquençage, algorithmes bioinformatiques, stockage de données, ...). Nous recommandons que le Réseau NGS Diagnostic soit impliqué dans cette mission d’harmonisation.