RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
Liberté
Égalité
Fraternité

Enjeux et perspectives d'un deuxième *Plan France médecine génomique*

MAI 2026

RAPPORT

TOME 1 IGAS – Olivier LABOUX, Yannick LE GUEN

TOME 2 IGÉSR – Sabine CAROTTI, Stéphane ELSHOUD, Marie-Odile OTT

TOME 3 Personnalités qualifiées – David GENEVIÈVE, Frédérique PENAULT-LLORCA, Alexandre REYMOND

RAPPORT

igas Inspection Générale des Affaires Sociales

IGÉSR INSPECTION GÉNÉRALE DE L'ÉDUCATION, DU SPORT ET DE LA RECHERCHE

Par lettre du 7 avril 2025, la ministre du travail, de la santé et de la solidarité, le ministre chargé de la santé et de l'accès aux soins, le ministre chargé de l'enseignement supérieur et de la recherche ont saisi l'inspection générale des affaires sociales (IGAS) et l'inspection générale de l'éducation, du sport et de la recherche (IGÉSR) pour mener une évaluation conjointe du « Plan France Médecine Génomique 2025 » (PFMG2025) et réaliser un travail prospectif pour un futur plan. Le chef de l'inspection générale des affaires sociales (IGAS) a désigné Olivier Laboux, Yannick Le Guen, inspecteurs généraux. La cheffe de l'Inspection générale de l'Éducation, du Sport et de la Recherche (IGÉSR) a désigné Sabine Carotti, Stéphane Elshoud, Marie-Odile Ott, inspecteurs généraux.

Par lettre du 26 mai 2025, la ministre du travail, de la santé et de la solidarité, le ministre chargé de la santé et de l'accès aux soins, le ministre chargé de l'enseignement supérieur et de la recherche ont nommé les professeurs **Frédérique Penault-Llorca**, directrice du Centre Jean Perrin, **David Genevieve**, chef du service de génétique médicale du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Montpellier, **Alexandre Reymond**, directeur du *Health 2030 Genome Center* de l'Université de Genève en tant que personnalités qualifiées en charge *de coordonner les travaux de prospective scientifique en appui des travaux des inspections générales*, dans une méthodologie innovante.

Les travaux ont débuté officiellement le 18 juillet 2025. Les inspections générales ont conduit les travaux d'évaluation rétrospective de façon indépendante des personnalités qualifiées.

Les inspections générales ont conduit les travaux prospectifs sur la stratégie organisationnelle d'un futur plan en prenant en compte le modèle médico-économique, les modalités de financement, la formation, les besoins en ressources humaines, la gestion des données, les besoins d'infrastructure, les enjeux éthiques, le contexte européen et aussi des éléments des travaux des personnalités qualifiées.

Compte-tenu de la multiplicité et de la diversité des enjeux entrant dans les orientations stratégiques d'un futur plan, les missions d'inspection ont choisi de présenter leurs travaux sous deux tomes visant à donner des éclairages complémentaires.

Ainsi le présent rapport est ainsi constitué de 3 tomes, le premier, réalisé par l'inspection générale des affaires sociales, le second par l'inspection générale de l'éducation, du sport et de la recherche et le troisième par les personnalités qualifiées.

Dans ce contexte, et conformément aux attendus, les travaux conjoints des inspections présentent, avec les tomes 1 et 2, une évaluation de la réalisation des objectifs assignés au PFMG2025, et formulent des préconisations et des orientations afin de poursuivre la construction entamée en consolidant les liens avec l'écosystème des soins et de la recherche de la génomique en France.

Le tome 3 présente les travaux des trois personnalités qualifiées « en appui aux inspections générales » leurs analyses basées notamment sur la consultation de la communauté « PFMG », **ne constituent pas l'écriture d'un prochain plan**. Les personnalités qualifiées « en appui aux inspections générales » ont coordonné deux groupes de travail préconisés conjointement avec la mission d'inspection : parcours de soins-prospective et recherche-nouvelles approches. Elles ont aussi mis en place d'autres groupes de travail, appuyées par 6 coordonnateurs scientifiques, ainsi que des consultations par voie de questionnaire ; les associations, fédérations et sociétés savantes concernées ont été également impliquées.

Les nombreux échanges entre les inspections générales et les personnalités qualifiées ont permis une approche partagée des différents enjeux et une bonne articulation de leurs travaux. **Il est à noter qu'il ne revenait pas aux inspections générales de valider, ou non, les orientations proposées par les personnalités qualifiées.** Cela étant, certaines analyses ou préconisations ont pu être reprises dans les travaux des inspections générales. Il est à noter que les inspections générales et les personnalités qualifiées ont veillé, conformément à la lettre de mission, « à rendre compte périodiquement de l'avancée de leurs travaux » au comité de suivi du PFMG2025.

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
Liberté
Égalité
Fraternité

Enjeux et perspectives d'un deuxième *Plan France médecine génomique*

MAI 2026

RAPPORT TOME 3 – PERSONNALITÉS QUALIFIÉES

RAPPORT

David **Geneviève**

Frédérique **Penault-Llorca**

Alexandre **Reymond**

Personnalités qualifiées

igas Inspection Générale des Affaires Sociales

IGÉSR INSPECTION GÉNÉRALE DE L'ÉDUCATION, DU SPORT ET DE LA RECHERCHE

SOMMAIRE

PRELIMINAIRE METHODOLOGIQUE **7**

RAPPORT **8**

1 AXE 1 : DIAGNOSTIC DES MALADIES RARES **8**

1.1 CONTEXTE ET METHODE 8

1.2 CONSTATS PARTAGES ISSUS DES TRAVAUX 8

1.3 UN PARCOURS DIAGNOSTIQUE JUGE TROP COMPLEXE ET INSUFFISAMMENT HARMONISE 9

1.4 UNE HETEROGENEITE DES PRATIQUES 9

1.5 UN CONSENSUS TRES LARGE SUR CERTAINES EVOLUTIONS CLES 10

1.6 UN PLEBISCITE POUR LES CHARGES DE PARCOURS GENOMIQUE 10

1.7 ORIENTATIONS STRATEGIQUES PROPOSEES POUR LE FUTUR PFMG 10

1.7.1 Orientation 1 Poursuivre les actions diagnostic du plan précédent 10

1.7.2 Orientation 2 – Simplifier le parcours de soins génomique 12

1.7.3 Orientation 3 – Clarifier la place du génome par rapport aux examens ciblés 13

1.7.4 Orientation 4 – Intégrer le génome prénatal comme évolution structurante du soin 13

1.7.5 Orientation 5 : Mettre en place une double interprétation, diagnostique et pharmacogénétique, pour certaines préindications 15

1.7.6 Orientation 6 – Accélérer l'innovation technologique à visée clinique pour sortir de l'impasse diagnostique vis-à-vis des variants de signification incertaine (VSI) 16

1.7.7 Orientation 7 Uniformiser et déployer des outils bio-informatiques 17

1.7.8 Orientation 8 – Faire évoluer l'organisation nationale sans fragiliser l'expertise territoriale 18

1.7.9 Orientation 9 – Consolider un modèle médico-économique équitable 19

1.8 CONCLUSION SUR L'AXE DIAGNOSTIC DES MALADIES RARES 20

1.9 POINT DE VUE PNMR4 ET DES FILIERES DE SANTE MALADIES RARES 22

1.9.1 Problèmes identifiés dans le PFMG 1 23

1.9.2 Besoins exprimés 23

1.9.3 Propositions d'amélioration 23

1.9.4 Exemples spécifiques de filières 24

1.9.5 Demandes transversales 24

1.9.6 Perspectives 24

2 AXE 2 DEPISTAGES EN POPULATION GENERALE 27

2.1 CONTEXTE GENERAL ET OBJECTIFS 27

2.2 DEPISTAGE GENOMIQUE CHEZ LES JEUNES ADULTES 27

2.2.1 Questions et enjeux abordés 27

2.2.2 Orientations dépistage jeunes adultes 29

2.3 DEPISTAGE NEONATAL GENOMIQUE (DNNG) 33

2.3.1 Questions et enjeux abordés 33

2.3.2 Orientation 11 : Dépistage néonatal génomique (DNNg) 33

2.3.3 Conclusion et perspectives 34

3 AXE 3 ONCOLOGIE : DIAGNOSTIC ET DEPISTAGE 38

3.1 CONTEXTE ET METHODE 38

Contexte 38

Méthode 38

3.2 CONSTATS PARTAGES ISSUS DES TRAVAUX 39

3.2.1 Une hétérogénéité des pratiques 39

3.2.2 Un parcours complexe 39

3.2.3 Un consensus très large sur certaines évolutions clés 40

3.3 RETOURS DES DIFFERENTES COMPOSANTES ET BILAN / FUTUR DES PRE-INDICATIONS 41

3.3.1 Retours des composantes consultées : messages convergents 41

3.3.2 Pré-indications : bilan opérationnel (PFMG2025) et retours des porteurs. Organisation envisagée pour PFMG2 41

3.3.3 Pédiatrie – couverture incomplète et enjeux de délai/données 47

3.3.4 CAPI (cancers de primitif inconnu) : dynamique réseau et bascule progressive vers FFPE 49

3.3.5 Lymphomes – besoin FFPE et perspectives de 1ère ligne 51

3.3.6 Nouvelles pré-indications (5ème vague) 52

3.4 PRE-INDICATIONS : ENSEIGNEMENTS TRANSVERSAUX ET PROPOSITIONS POUR LE FUTUR PFMG 52

3.5 TABLEAU DE LECTURE « PRE-INDICATIONS → FREINS → BESOINS → EVOLUTIONS » 53

3.6 ORIENTATIONS STRATEGIQUES PROPOSEES POUR LE FUTUR PFMG – AXE CANCER 57

3.6.1 Orientation 13 – Simplifier et rationnaliser le parcours de soins génomique en oncologie (oncogénétique et tumoral) 57

3.6.2 Orientation 13.1 Recommandations nationales et algorithmes décisionnels unifiés définis par l'INCa/la HAS en association avec les réseaux de tumeurs rares et les sociétés savantes 58

3.6.3 Orientation 14 – (en lien avec orientation 3) Clarifier la place des analyses WGS, WES, WTS par rapport aux examens ciblés panels 59

3.6.4 Orientation 15 – Prioriser deux nouveaux chantiers diagnostiques : Structurer une offre ctDNA selon les indications, en articulation avec les panels locaux (délais/profondeur), et intégrer progressivement méthylome/épissage/fragmentome etc… selon la maturité. 61

3.6.5 Orientation 16 – Permettre un accès encadré à des thérapies ciblées ou de l'immunothérapie hors AMM (modèle DRUP-like) 61

3.6.6 Orientation 17 – Accélérer l'innovation technologique à visée clinique pour sortir de l'impasse diagnostique vis-à-vis des VSI en oncogénétique et en génétique tumorale 63

3.6.7 Orientation 18– (en lien avec orientation 7, 26 et 28) Renforcer la bio-informatique, la réanalyse et les données 64

3.6.8 Orientation 19 Faire évoluer l'organisation nationale sans fragiliser l'expertise territoriale 64

3.6.9 Orientation 20 – Mettre en place une organisation stratégique permettant de répondre aux besoins émergents 65

3.6.10 Orientation 21 –Asseoir le modèle médico-économique et l'équilibre public–privé 65

4 AXE 4 RECHERCHE 69

4.1 ORIENTATION 22 CREATION D'UN COMITE DIRECTEUR SCIENTIFIQUE ET ETHIQUE DE LA RECHERCHE DANS LE PFMG 70

4.1.1 Orientation 22.1 créer un groupe bioinformatique PFMG en lien avec le CREFIX et le groupe bioinfodiag 70

4.1.2 Orientation 22.2 Mise en place d'une "voie de recherche simplifiée"(VRS) pour réanalyse des données 70

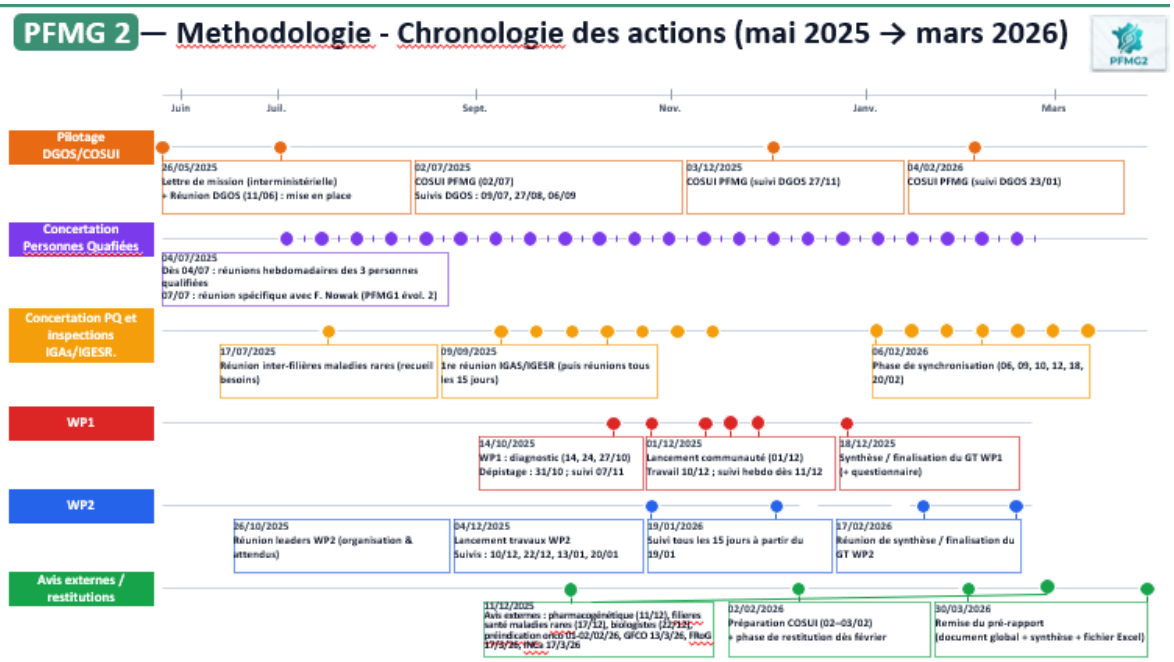
4.1.3 Orientation 22.3 dotation de la France d'un CAD2 73

4.1.4 Orientation 22.4 Création d'une bio-banque PFMG unique (Centre de Ressources Biologiques multisites, CRB) en lien avec une e-bio-banque nationale 74

4.1.5 Orientation 22.5 déploiement des technologies long-read à l'échelle nationale (en lien avec orientations 7.1.1 et 7.1.2) ... *75*
4.1.6 Orientation 22.6 déploiement des technologies OMICS ... *75*
4.1.7 Orientation 22.7 Mise en place d'un pipeline en lien avec le secteur bio-informatique PFMG et le CREFIX ... *76*
4.1.8 Orientation 22.8 réalisation des Multi-OMICS sur la base des sélections par le conseil scientifique et des appels d'offres ANR (PRC/PRME), PHRC, ABM, France génomique ... *77*
4.2 Orientation 23 CAD2 : deploiement de structures informatiques souveraines permettant le developpement et l'exploitation des donnees sans avoir recours a des solutions externes ou situees dans d'autres pays ... 79
4.3 Orientation 24 support pour la recherche en France sur appels d'offre via ANR et BPI France ... 79
4.4 Orientation 25 Renforcement des liens entre la recherche sur les maladies complexes et les maladies rares ... 80
4.4.1 Orientation 25.1. Etude des variants communs et des GRS comme facteurs modificateurs de maladies monogéniques associées à des variants rares ... *80*
4.4.2 Orientation 25.2 Utilisation des GRS dans les maladies complexes (non monogéniques ou les variants rares à effet fort ont été exclus ... *80*
4.5 Gouvernance et aspects ethiques et reglementaires ... 81
4.5.1 Comité scientifique et éthique (CSE) ... *81*
4.5.2 Portail national de transparence du PFMG ... *82*
4.5.3 PFMG comme promoteur des projet RIPH - cellule de promotion de la recherche ... *83*
4.6 Vision a 2 ans / 5 ans / 10 ans ... 83
5 AXE 5 INTELLIGENCE ARTICIFIELLE - IA ... 85
5.1 Orientation 26 Creation d'une structure d'innovation, de recherche et de transfert, pour le PFMG2 et travaillant en lien Inserm et INRIA et dans la continuite du PEPR Sante Numerique, en collaboration, avec le PNRM4 et l'INCa ... 85
5.1.1 Orientation 26.1 création d'une taskforce nationale pour l'IA en génomique ... *86*
5.1.2 Orientation 26.2 infrastructure et développement de nouveaux outils souverains ... *86*
5.1.3 Orientation 26.3 créations interfaces IA. Partenariat et licences ... *86*
5.1.4 Orientation 26.4 Formation, frais de structure et juridique ... *86*
6 AXE 6 STRUCTURES TRANSVERSALES ... 89
6.1 Orientation 27 Direction PFMG2 ... 89
6.2 Orientation 28 Groupe bio-informatique PFMG2 ... 89
6.3 Orientation 29 Anticipation des besoins Innovation, d'expertise, et Transfer technologiques/bio-informatique ... 89
6.3.1 Orientation 29.1 Excellence Technologique et Exploration Multi-omique ... *89*
6.3.2 Orientation 29.2 Accélération du Transfert de la R&D vers le Soin ... *89*
6.3.3 Orientation 29.3 Souveraineté Numérique et Intelligence Artificielle en lien avec Axe 4 IA ... *89*
6.3.4 Orientation 29.4 Développement de la Filière Industrielle et Partenariats ... *90*
6.4 Orientation 30 CAD 2 (en lien avec orientation 23 et 31) et Organiser/archiver/stocker/rendre disponible les donnees issues du genome/participer a 1M+ genome/clinvar et GnomAD français-europeen ... 91
6.4.1 Orientation 30.1 Organiser la voie de la recherche simplifiée (VRS) ... *91*
6.4.2 Orientation 30.1 organiser et rendre fluide et accessible la recherche lourde ... *91*
6.4.3 Orientation 30.3 Souveraineté bases de données ... *91*
6.4.4 Orientation 30.4 Rendre accessible facilement la recherche via les PRS ... *91*
6.4.5 Orientation 30.5 Stockage des données et data-lake ... *91*

6.5 ORIENTATION 31 EUROPE LIEN AVEC 1 MILLION GENOME + ... 93
6.6 ORIENTATION 32 EVALUATION MEDICO-ECONOMIQUE DES PARCOURS DE SOINS GENOMIQUES : SEQOGEN 93
6.6.1 Orientation 32.1 Jumeau Numérique 93
6.6.2 Orientation 32.2 Etude médico-économique 93
6.6.3 Orientation 32.3 Indicateurs de performance et impact sur le parcours de soins : SAMARI et SONCO 94
6.6.4 Orientation 32.4 Évaluation de l'efficience, évaluation qualitative et valeur sociétale du service rendu d'un examen pangénomique PFMG 2025 94
LETTRE DE MISSION DES PERSONNALITES QUALIFIES 96

PRELIMINAIRE METHODOLOGIQUE



Pour les maladies rares, outre par des rencontres avec les associations et fédérations représentatives, ont été conduites une consultation nationale large (*Wooclap* et *Google Forms*, 448 réponses) et des contributions écrites structurées via un *Google Doc* ouvert à la communauté. Un groupe de travail s'est réuni trois fois afin de définir les nouveaux projets pilotes qui pourraient être proposés.

En oncologie, les sociétés savantes d'oncologie et d'oncogénétique ainsi que les parties prenantes majeures ont été sollicitées et une enquête en ligne sur les besoins pressentis pour les années à venir, menée de façon anonyme diffusée par les mêmes canaux que les réunions (224 réponses).

Six axes structurent le tome 3, avec les axes : parcours de soins, dépistage en population, oncologie (diagnostic et dépistage, recherche, intelligence artificielle et structures transversales.

RAPPORT

1 Axe 1 : DIAGNOSTiC DES MALADIES RARES

Axe « Diagnostic des maladies rares »
Orientations pour le futur parcours de soins génomique
Coordonnateur Damien SANLAVILLE damien.sanlaville@chu-lyon.fr

1.1 Contexte et méthode

Dans le cadre de l'évaluation du Plan France Médecine Génomique (PFMG) par l'IGAS et l'IGESR, un groupe de travail dédié à l'axe diagnostique des maladies rares a été constitué à la demande des personnes qualifiées afin de proposer des orientations pour la poursuite et l'évolution du parcours de soins génomique.

Les 16 associations composantes la FFGH, les FSMR, l'alliance maladies rares ont été sollicitées.

Les travaux se sont appuyés sur :

- Trois réunions successives (1er décembre, 10 décembre, 18 décembre),
- Une consultation nationale large (*Wooclap* et *Google Forms*, 448 réponses),
- Des contributions écrites structurées via un Google Doc ouvert à la communauté.

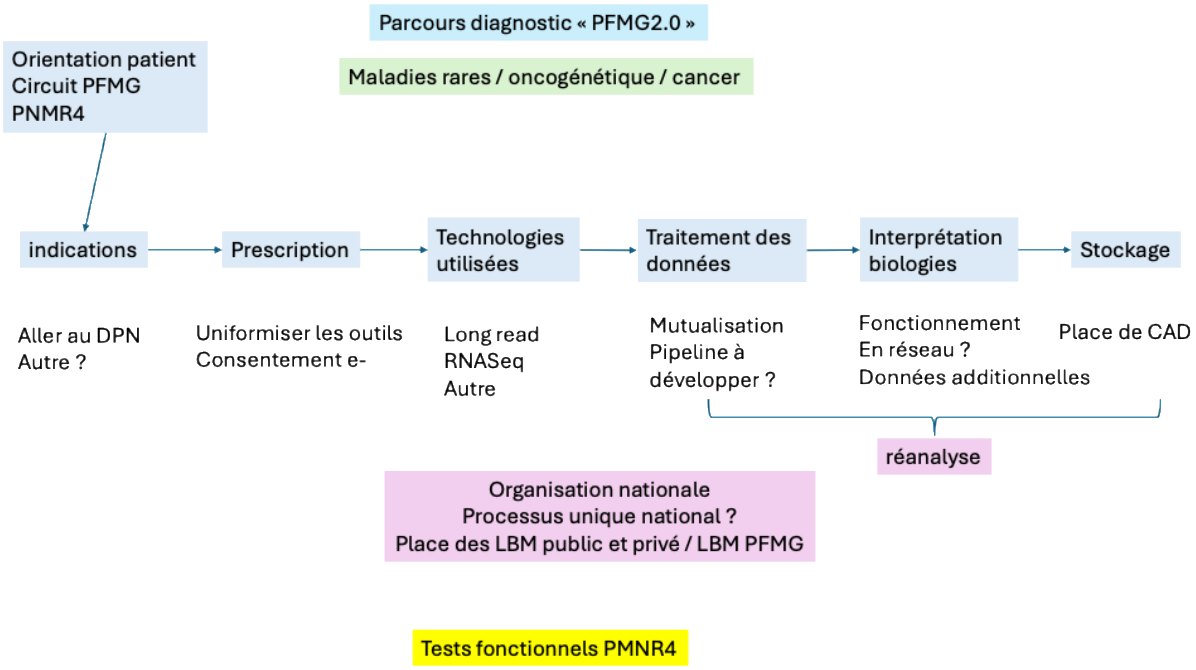
L'enquête *wooclap* a été diffusée largement, mais elle n'a pas permis d'avoir l'avis de tous les prescripteurs en particulier ceux qui prescrivent peu ou pas du tout dans le cadre du PFMG. SeqOIA et AURAGEN ont largement participé à la diffusion de l'enquête.

L'objectif n'était pas d'établir un bilan du PFMG1, mais de formuler des propositions d'orientations opérationnelles, scientifiques et organisationnelles pour le futur plan, dans un calendrier contraint.

Les comptes rendus des trois réunions ainsi que les supports de présentation sont joints à cette synthèse.

1.2 Constats partagés issus des travaux

Rappel du parcours génomique pour les maladies rares actuel sans la cadre du PFMG et des principales questions soulevées.



Étapes du parcours génomique actuel encadrées en bleu avec en dessous les éléments abordés en réunion et en rose, les autres questions plus générales.

Il est important de noter que la communauté juge indispensable la poursuite de la pratique du séquençage WGS pour le diagnostic de maladies rares.

1.3 Un parcours diagnostique jugé trop complexe et insuffisamment harmonisé

Les contributions convergent vers un constat clair :

- Le parcours actuel est trop lourd, en particulier pour les prescripteurs,
- L'exitance de 2 outils de prescriptions différents peut diminuer la fluidité en particulier pour les pré-indications avec RCP nationale,
- Les délais sont perçus comme excessifs pour certaines pré-indications fréquentes. Néanmoins le PFMG a permis un accès au séquençage du génome au niveau national,
- La pénurie de temps médical et biologique impose une simplification structurelle, sans perte de qualité diagnostique.

Données incidentes : attente retour ABM pour les modalités opérationnelles attendues depuis 2021.

1.4 Une hétérogénéité des pratiques

La communauté souligne :

- Un besoin de regrouper certaines pré-indications,
- Des pratiques variables selon les laboratoires et les territoires,
- Des cultures d'interprétation parfois hétérogènes entre SeqOIA et AURAGEN, y compris dans la rédaction des comptes rendus,
- Un besoin de suivi annuel du rendement diagnostic des préindications par le PFMG avec les filières de santé maladies rares.

Il en résulte un besoin de priorisation, regroupement de certaines pré indications, en lien avec les filières maladies rares et le PNMR. Propositions de faire des RICB/RVI communes pour les pré-indications proches

1.5 Un consensus très large sur certaines évolutions clés

[1] Plusieurs orientations font l'objet d'un large consensus, parfois quasi unanime :

- Implémentation du génome prénatal (DPN),
- Mise en place d'un consentement électronique dynamique,
- Création d'une base nationale de variants (a création en cours de la base de variants CADmos au sein du CAD),
- Evolution technologique vers *long reads*, transcriptomique et épigénomique,
- Les PRS sont plus du domaine de la recherche. Leur implémentation pour des pathologies pour lesquels un intérêt médical a été démontré devra être considérée,
- Une majorité est en faveur d'intégrer dans le compte rendu les données de pharmacogénétique. Concernant le HLA les avis sont plus divergents.

1.6 Un plébiscite pour les chargés de parcours génomique

L'ensemble des filières de santé maladies rares ont plébiscité le rôle et l'utilité des chargés de parcours génomiques

1.7 Orientations stratégiques proposées pour le futur PFMG

Plusieurs orientations ont été discutées

1.7.1 Orientation 1 Poursuivre les actions diagnostic du plan précédent

1.7.1.1 Orientation 1.1 Poursuivre le diagnostic en incluant de nouvelles préindications

- Poursuivre le séquençage dans le cadre des pré-indications qui seront retenue par le prochain groupe de travail et la HAS
- Poursuivre l'optimisation des coûts
- Suivre les évolutions technologiques permettant de faire du séquençage très haut débit tout en limitant les coûts
- Poursuivre le déploiement des chargés de parcours génomique (plébiscite des acteurs du soins = filières de santé maladies rares) en renforçant les ETP dans les DROM-COM afin d'augmenter la représentativité des diversités de populations en France

Moyens pour la mesure : séquençage 120 millions d'euros par ans pendant 5 ans (comprenant l'achat de 2 séquenceurs à 1 M d'euros)

Moyens humains pour la mesure : L'organisation actuelle semble fragiliser le paysage des biologistes spécialisés dans la médecine génomique.

Deux propositions pour financer l'interprétation :

- Financement sur forfaits (actuel) avec 2 options :centraliser les temps de biologistes sur les 2 LBM (ou autant de LBM nécessaire pour le futur PFMG) par contractualisation au risque que les activités soient irrégulières (et donc une fluctuation dans le maintien du viviers de biologistes) et également au risque d'appauvrir les possibilités d'actes biologiques innovants et la ségrégation des variants familiaux par Sanger dans les CHU sauf si les LMB contractualisent avec les CHU (mais au risque également que certains CHU ne soient pas garant du risque de fluctuation des analyses).
- Les postes des biologistes sont financés dans les CHU sur des OSP (ex MIG) en moyen socle avec des objectifs de lecture de génome et pour les validations en Sanger ainsi que pour les ségrégation familiale et autre à définir (financement à l'activité) qui permettrait aux biologistes de rester dans les CHU (et ainsi développer d'autres moyens que de la lecture de génome comme des outils pour

traiter les VSI, outils non déployables de façon industriellement.) mais avec une incertitude sur la production et donc les moyens et donc les recrutements car certains CHU seront d'accord pour financer sur des moyens non pérennes et d'autres non car verrons un risque. Pour identifier les LBM qui pourraient participer et recevoir les OSP, pour les maladies rares une option est de s'appuyer sur les LBM de référence (LBMR) et pour le cancer sur le réseau INCA.

Evaluation : tous les 2 ans par le CREFIX pour faire un point sur les innovations et par l'équipe Seqogen pour évaluer et revoir les couts. En particulier veille technologique sur les nouvelles machines de séquençage (Ultima génomix et Roche ou autre)

Evaluation sur les parcours et les organisations nationales : temps de rendu des résultats, taux de VSI, etc..

Mesure pour Equipe Seqogen : cf. fonctions transversales

Mesure OSP pour maintenir l'organisation locale des LBM : à définir avec les équipes en charge de la mise en place du plan.

Schéma 1 : Évaluation des productions de génomes (cas index : barres bleues) et de la dépense en considérant le trio comme la base (et évaluation des saturations des appareils des 2 LMB avec achat d'appareil supplémentaires) sans la partie génome prénatal.

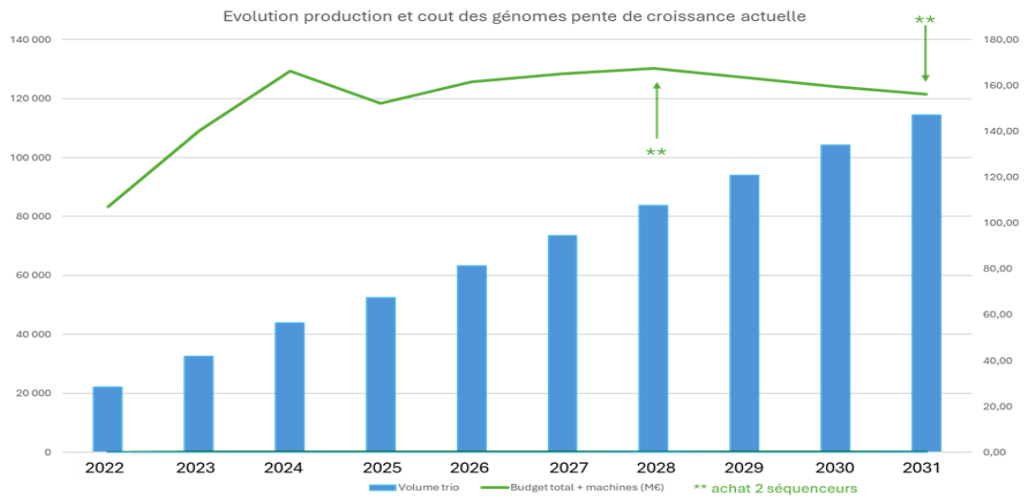


Tableau 1 : Estimation de l'évolution des volumes et cout des génomes « solo » cas index sur le PFMG

Année	Volume trio	Budget total (M€)	Achats machines (M€)	Budget total + machines (M€)	Coût moyen trio MRAR + cancer (€)
2022	22 161	107,06	0,00	107,06	4 831,1
2023	32 535	140,30	0,00	140,30	4 312,3
2024	43 809	166,19	0,00	166,19	3 793,5
2025	52 500	152,22	0,00	152,22	2 899,4
2026	63 324	161,57	0,00	161,57	2 551,5
2027	73 554	165,15	0,00	165,15	2 245,3
2028	83 781	165,54	2,00	167,54	1 975,9
2029	94 011	163,47	0,00	163,47	1 738,8
2030	104 241	159,50	0,00	159,50	1 530,1
2031	114 471	154,14	2,00	156,14	1 346,5

Le cout du génome tumoral + transcriptome + exome est proche d'un génome trio.
Actualisation avec les estimations Seqogen 2025 trio (2 571,5 euros le trio MRAR 80 % des indications,4 656 euros pour le cancer 20 % des indications soit un cout moyen pondéré en 2025 de coût moyen pondéré est de 2 988,40 €) le cout moyen en 2021 était de 5 349,9 €
Mesure pour les chargés de parcours génomique : Actuellement 48,5 ETP financés par les LBM-FMG

1.7.1.2 Orientation 1.2 Poursuivre le travail des chargés de parcours génomiques et renforcer les équipes de chargés de parcours génomiques dans les DROM-COM pour assurer une représentativité des diversités de population Française

Prévoir un financement national et un pilotage national
Moyen pour la mesure : 3,5 millions d'euros par an.
Evaluation de l'efficacité et de la nécessité d'augmenter les postes : tous les ans.
Evaluer à 5 ans si les rôles des chargés de parcours génomique doivent converger vers d'autres missions/métiers. Et faire les travails préparatoires pour permettre les évolutions vers d'autres métiers/missions (passerelles, formations, etc)

1.7.1.3 Orientation 1.3 Renforcer la représentation de toutes les populations françaises

Proposer une référence des DROM-COM type POGEN. Identification des populations non malade du territoire sous représentées et séquençage de ces populations en soutenant des programmes « locaux » ou nationaux.
Proposer du séquençage en *short read* et *long read* pour ces populations. Les données pourront être utilisé pour la base de données « GnomAD/Clinvar » Français et 1Million génome/Genome of Europe
Moyens : Communication auprès des populations sous représentées. S'appuyer sur un renforcement des chargés de parcours génomique pour le recrutement des personnes non malades et malades représentatif des populations des DROM-COM.
2 millions d'euros pour monter des groupes citoyens dans les régions sous représentées, organiser la collecte, le stockage in situ et le transport ainsi que le séquençage les individus (1000 individus à 1000 euros (pas d'interprétation médicale car pas de recherche de maladies).
Evaluation : annuelle sur le nombre de génome disponibles dans le CAD et dans le « GnomAD » Français.

1.7.2 Orientation 2 – Simplifier le parcours de soins génomique

Propositions principales :

- Un laboratoire unique permettant d'avoir des modalités de prescription, de production, d'analyse des données, de productions de métriques, de sortie de fichiers pour le CAD, et de résultats uniques, avec des sites de productions différents en fonction des volumes de génomes à réaliser et la saturation des sites existants (en particulier si déploiement du dépistage)
- Allègement ciblé des RCP d'amont : sous l'égide d'un comité scientifique
    - Suppression pour les indications fréquentes et bien codifiées (ex. DI, malformations)
    - Discussion sur le fait d'habiliter les praticiens à la prescription sachant que cela sera nécessitera une gestion spécifique chronophage.
    - Maintien des RCP pour les situations ou pathologies rares et complexes.
- E-consentement : déploiement d'un consentement électronique dynamique et actualisable dans le temps. Cette action peut permettre le déploiement à l'échelle nationale d'un consentement électronique pour toute activité de génétique
- E-prescription : réflexion à avoir autour de la mise en place d'un outil national harmonisé de prescription, commun aux laboratoires, tout en maintenant l'exigence de qualité des données cliniques. Cette mesure permettrait également de proposer un algorithme de prescription pour

une juste prescription d'ECGP et une maitrise des analyses et des dépenses de santé en lien en évitant les redondances et les prescriptions injustifiées.

- E-formation : Nécessité au préalable de former les prescripteurs aux ECGP. Une e-formation nationale permettrait une équité de formation. Un numéro de formé permettrait de s'inscrire sur le site de e-prescription

Ces mesures visent à :

- Réduire les délais en amont des LBM-FMG
- Favoriser une prescription pertinente
- Préserver la pertinence clinique et biologique (importance des informations cliniques transmises).

Moyens pour la mesure consentement électronique et de l'outil de prescription national : 3 millions d'euros sur 2 ans en lien avec la BNDMR

Evaluation de la mesure : adoption par les prescripteurs et par les patients, évaluation du nombre de prescription, du nombre de prescription aberrantes/doubles, etc.

1.7.3 Orientation 3 – Clarifier la place du génome par rapport aux examens ciblés

Principes retenus

- Confirmation du génome en première intention pour certaines indications (ex. déficience intellectuelle).
- Maintien raisonné des panels ciblés lorsque :
  - Le rendement est très proche de celui du génome et que les inclusions de gènes nouveaux sont rares.,
  - Le phénotype est spécifique, avec très peu de gènes associés,
  - Les volumes sont importants.

Recommandations : Élaborer des critères nationaux explicites d'accès au génome en lien avec la HAS, tenant compte :

- Du rendement diagnostique attendu,
- De la capacité analytique,
- De l'impact clinique.

Autrement dit le cout/bénéfice et l'intérêt médical et scientifique.

Moyens pour la mesure via Seqogen, ABM, INCA et HAS. Mesure pilotée par la DGS et la DGOS.

Evaluation par un groupe de travail commun PFMG (SAMARI) et BNDMR ainsi que HAS, ABM, PNMR4 et INCA en lien avec les sociétés savantes pour évaluer la place des panels vs génome en prenant en compte la recherche de nouvelles maladies et la recherche nationale via le CAD.

1.7.4 Orientation 4 – Intégrer le génome prénatal comme évolution structurante du soin

Constat :

- La très grande majorité des acteurs soutient l'introduction du génome en DPN si une indication médicale est retenue.
- Les équipes disposent déjà d'une expertise solide en exome prénatal.

Position du groupe :

- Intégration du DPN comme pré-indication génomique à part entière dans le futur PFMG.

- Les débats portent non sur l'intérêt scientifique, mais sur les modalités organisationnelles : L'intérêt d'un projet pilote, identiques à ceux réalisés dans le cadre du PFMG 2025 ne paraît pas répondre au besoin, mais une phase pilote ou une montée en charge progressive sont à discuter

1.7.4.1 Orientation 4.1 Inscrire le génome prénatal dans le PFMGv2 dès la phase initiale

- Prévoir une montée en charge progressive ou une phase pilote, sécurisant :
  - Les délais de rendu,
  - L'articulation avec les CPDPN,
  - L'équité territoriale à l'échelle nationale.

Moyens pour la mesure : 27 millions par an si transition de tous les exomes prénataux en génomes prénataux (séquençage début 2027) + gestion SHS et recueil de données.

Evaluation de l'efficacité de la mesure : délais entre le prélèvement et le résultat rendu au clinicien

Délais entre le résultat rendu au clinicien et le rendu à la patiente

Suite de grossesse à court terme post rendu du génome prénatal.

Mesure en lien avec les équipes hospitalières de génétique et les CPDPN. En lien avec l'ABM.

Tableau 2 : Données 2021 à 2024

	Nombre de fœtus étudiés	Nombre de fœtus atteints	% de fœtus atteint sur testé
2021	341	99	29 %
2022	614	154	25 %
2023	1298	318	24 %
2024	2100	487	23 %

Source : ABM

Tableau 3 : Extrapolation du nombre d'analyses fœtales entre la période 2027-2030

Année	Valeur estimée génome	% de grossesse discuté au CPDPN (n=32000)	Taux de croissance (estimé)	Cout du trio MRAR	Total/an millions d'euros
2024	2 100	6,5	(Donnée réelle)	3 407,0	Non réalisé
2025	3 150	9,8	+50 %	2 571,5	Non réalisé
2026	4 410	13,8	+40 %	2 185,8	Non réalisé
2027	5 950	18,6	+35 %	1 857,9	11, 054 505
2028	7 740	24,2	+30 %	1 579,2	12, 223 008
2029	9 670	30,2	+25 %	1 342,3	12, 980 041
2030	11 600	36,2	+20 %	1 141,0	13, 235 600

PS : seul le nombre de discussion de CPDPN et d'IMG est connue par année (chiffres ABM)

Pour l'année 2023, 5 % des grossesses ont été discutées par les CPDPN (32 000 pour 640 000 naissances années 2025) et1 % des grossesses totales ont été interrompues (ou 20 % passages au CPDPN soit 1 grossesse sur 5 discuté aux CPDPN soit 6400 IMG).

1.7.4.2 Orientation 4.2 -évaluer la faisabilité et le déploiement à grande échelle du dépistage non invasif sur signe d'appel échographie par le génome sur ADN circulant

- Pour les maladies monogéniques et chromosomiques en s'appuyant sur les équipes expertes en dépistage non invasif

Évaluer le nombre de situations possible via les CPDPN et les services de génétique

Étudier les différentes technologies actuelles et à venir (long read) pour la faisabilité

Réaliser plusieurs études sur différents signes d'appel et situations génétiques familiales (reverche de variants de novo, hérité d'un parent (dominant), hérité des 2 parents

Évaluer le cout efficacité de cette recommandation via Seqogen

Moyens

1.7.5 Orientation 5 : Mettre en place une double interprétation, diagnostique et pharmacogénétique, pour certaines préindications

Dans certaines portes d'entrée cliniques, le diagnostic est associé à une prise en charge thérapeutique. Parfois il est nécessaire d'avoir des indications sur une éventuelle contrindication thérapeutique (ex variant Récepteur à la ryanodine 1 - RYR1 et hyperthermie maligne aux neuroleptiques ; ou variant DPYD qui code pour une enzyme appelée la Dihydropyrimidine Déshydrogénase (DPD) en cas de thérapies par 5-FU) ou une adaptation des doses thérapeutiques en cas d'identification de métaboliseurs rapide ou de métaboliseurs lents.

Recommandation : Evaluer avec les filières de santés maladies rares, les sociétés savantes dont les sociétés savantes de pharmacogénétique et l'INCA quelles préindications doivent être associés systématiquement avec une analyse pharmacogénétique et évaluer avec l'équipe Seqogen les modifications de prise en charge et des couts engendrés par la double interprétation.

Mettre en place les pipelines pour automatiser l'extraction des données pharmacogénétiques

Moyen : le conseil scientifique du PFMG2 associé à l'HAS, l'INCa, les aux porteurs de préindications, les sociétés savantes de pharmacogénétique et Seqogen.

Cout de la double interprétation. 230 euros par interprétation en plus pour environ 1 à 5 % des génomes soit :

Tableau 4 : Evaluation annuelle : nombre de doubles analyses par préindication donnant lieu à une modification thérapeutique et évaluation médico-économique

Année	Volume Trio (Nb x 3)	Pourcentage de génomes avec double interprétation basse 1 %	Pourcentage de génomes avec double interprétation haute (5 %)	Cout double interprétation
2027	73554	735,54	3677,7	Entre 169 et 850 000 euros
2028	83781	837,81	4189,05	Entre 200 et 963 000 euros
2029	94011	940,11	4700,55	Entre 216 et 1, 08 M euros
2030	104241	1042,41	5212,05	Entre 240 et 1.20 M euros
2031	114471	1144,71	5723,55	Entre 263 et 1.3 M euros

1.7.6 Orientation 6 – Accélérer l'innovation technologique à visée clinique pour sortir de l'impasse diagnostique vis-à-vis des variants de signification incertaine (VSI)

1.7.6.1 Orientation 6.1 Limiter le nombre de VSI rendu par les LBM-FMG par la réalisation d'autres analyses dans la suite du séquençage de génome *short read*

Les VSI représentent 10 à 12 % des résultats de génomes maladies rares.

Parmi ces VSI

- 4 % sont des variants recherche nécessitant un partage avec l'étranger via *genematcher* et potentiellement des ségrégations familiales.
- 2 à 3 % sont des variants introniques profond pouvant faire l'objet d'un transcriptome (cout Seqogen 1500 euros) si le transcrit est exprimé dans le sang.
- 1 % sont des remaniements chromosomiques complexes (RCC) nécessitant une analyse de séquençage long fragment (*long read*)
- 1 % sont des variants dans des gènes nécessitant une analyse de la méthylation (épi signature)
- 4 % nécessitent une ségrégation familiale par méthode Sanger

Le PNMR4 a prévu de financer des études fonctionnelles pour les VSI. Il conviendra de travailler par subsidiarité en lien avec l'ANPGM et l'ACLF.

Elément structurant avec le WP recherche : l'acquisition des machines et le déploiement des pipelines bio-informatiques permettrons le déploiement des multi-OMICS.

Moyens pour la mesure : 1 millions d'euros par an de séquençage et 2.4 millions pour l'achat de machines en 1 fois (achat de séquenceurs *long read* pour méthylation (4 fois 600 000 euros) et évaluation de RCC et étude des transcrits (matériel déjà disponible).

Pour les VSI : Base 2027 : 22 540 génomes cas index : (500 transcriptomes *1550 € = 775 000, 225 *long read*, 225 épisignature sur la même machine (cout environ 300 euros par analyses sans les surcouts + 460 euros d'interprétation = 171 000))

Evaluation : Nombre de VSI issus du génome par an et nombre de VSI traitée par les LBM-FMG. Prendre en compte une augmentation des VSI du fait d'une augmentation du nombre de génome.

1.7.6.2 Orientation 6.2 : Évaluer la pertinence d'une analyse de séquençage *long read* d'emblée dans certaines pré-indications

Par ailleurs, nous proposons de tester l'efficience diagnostic et la diminution des VSI du séquençage *long read* vs le séquençage *short read* pour certaines indications cliniques tel que le trouble du développement intellectuel ou les syndromes malformatifs. Une étude pilote sur la différence d'efficacité peut être proposé :

Proposition séquençage 3000 *long read* pour 1000 personnes avec TDI, 1000 personnes avec pathologies neurodégénératives et 1000 personnes syndrome malformatif.

Technologies prioritaires identifiées :

- Séquençage *long reads*,
- Transcriptomique,
- Méthylome / épisignatures.

Conditions de déploiement :

- Investissements ciblés en équipements et formation,
- Évaluation continue de l'utilité clinique,
- Vigilance sur la maturité industrielle et la capacité de production.

- Collaboration avec les équipes expertes cliniques et moléculaire pour l'utilisation des épisignatures déjà connues et pour la réalisation de nouvelles épisignatures.

Moyens : 0.5 Millions d'euros pour le séquençage (les machines sont également achetés pour la mesure 6.1). Pipeline bio-informatique par groupe bio-info LBM-FMG/Crefix

Pour l'évaluation technologique pour la préindication TDI, syndrome malformatif et maladies neurodégénératives.

Evaluation : Evaluation 1 an après la mise en place de l'efficacité de la mesure sur les process et la réduction des VSI. Evaluation des couts.

Comparaison des rendements diagnostics et diminution des VSI par rapport à 3000 short read contrôles (soin courant) Evaluation ensuite à 3 ans

Evaluation du ratio diagnostic et du TAT long read vs short read. Evaluation cout / efficacité via Seqogen.

Par ailleurs ces analyses long read permettrons de préparer la partie recherche multi-OMICS.

1.7.7 Orientation 7 Uniformiser et déployer des outils bio-informatiques

1.7.7.1 Orientation 7.1 - Aller vers une automatisation de l'interprétations des données de génome

- Mesurer l'impact du séquençage solo vs trio sur le rendement diagnostic

Analyse rétrospective des données de séquençage *short read* de la routine des LBM-FMG pour modéliser l'impact sur la priorisation des variants dans les outils du PFMG, en particulier les outils de rankings actuels (arbre décisionnel déjà réalisé) et é développer.
Objectif principal évaluer les génomes des cas index sans les parents afin de prédire via des algorithmes les variants causaux dont les de novo afin de réduire les couts de séquençage, et diminuer les risques de données incidentes.
Objectif secondaire préparer des outils permettant l'automatisation des analyses en vue d'interprétations à large échelle (dépistages).
Mesurer l'acceptabilité de la communauté des LBM-FMG concernant cette proposition
Evaluer les apports des outils d'IA pour réduire le nombre
Evaluer le temps moyen de l'analyse in silico du temps biologistes et du rendement diagnostic et entre trio et solo.

- Évaluer une approche séquentielle de séquençage par du séquençage *long read* en solo (et si besoin du séquençage court fragment pour les parents).

Analyse prospective de non-infériorité du séquençage solo en *long read* pour les préindications TDI, syndromes malformatifs et neurodégénératif.
Évaluation d'autres préindications au fur et à mesure des connaissances en lien avec les filières de santé maladies rares.
Moyens : Accès des données aux CAD pour relancer les analyses et 1 ETP de bio-informaticien sur 3 ans pour retraitement des données *short read* et mise en place des pipelines en parallèle de la génération des données pour le *long read* (de séquençage et pour les analyses de la méthylation).

1.7.7.2 Orientation 7.2 – Renforcer la bio-informatique, la réanalyse des données

Éléments consensuels :

- Création d'une base nationale unifiée de variants qui sera intégrée à *Genome of Europe*
- Forte demande d'un système d'information harmonisé ou communiquant, couvrant :
    - Prescription,

- Interprétation,
- Réanalyse,
- Partage sécurisé des données.

Réanalyse : jugée essentielle, mais actuellement limitée par :

- Le manque de temps biologique et la non valorisation de cette activité,
- L'absence d'outils à ce jour, permettant de voir rapidement les variants non détectés à la première analyse / interprétation.

Nécessité de :

- Définir une politique nationale de réanalyse pour sortir de l'impasse diagnostique
- Prévoir un financement dédié (forfait réanalyse),
- Adapter le consentement initial.
- Nécessité d'intégrer les omiques dans des modèles unifiés
- Urgence d'investir dans la formation des interprétateurs pour ces nouvelles couches de complexité.

Stockage des données : besoin d'un cadrage national sur :

- Les formats à conserver,
- La durée de conservation,
- L'articulation avec le CAD
- Les usages soins versus recherche.

Moyens pour la mesure : via le CAD et le CREFIX et les moyens humains des 2 LBM via les structures transversales CAD et CREFIX

1.7.8 Orientation 8 – Faire évoluer l'organisation nationale sans fragiliser l'expertise territoriale

Evoluer vers 1 Laboratoire unique avec 2 sites de production ou plus en fonction de l'évaluation du dépistage. 1 système unique de prescription, 1 pipeline et une seule façon de produire et déposer les génomes dans le CAD.

La stratégie de LBM-FMG fragilise l'existant = réseau de LBM français pour le diagnostic des maladies rares et du cancer.
Pour mémoire dans le PFMG initial il était prévu 12 laboratoires, ce qui pose la question de l'évolution du modèle actuel.

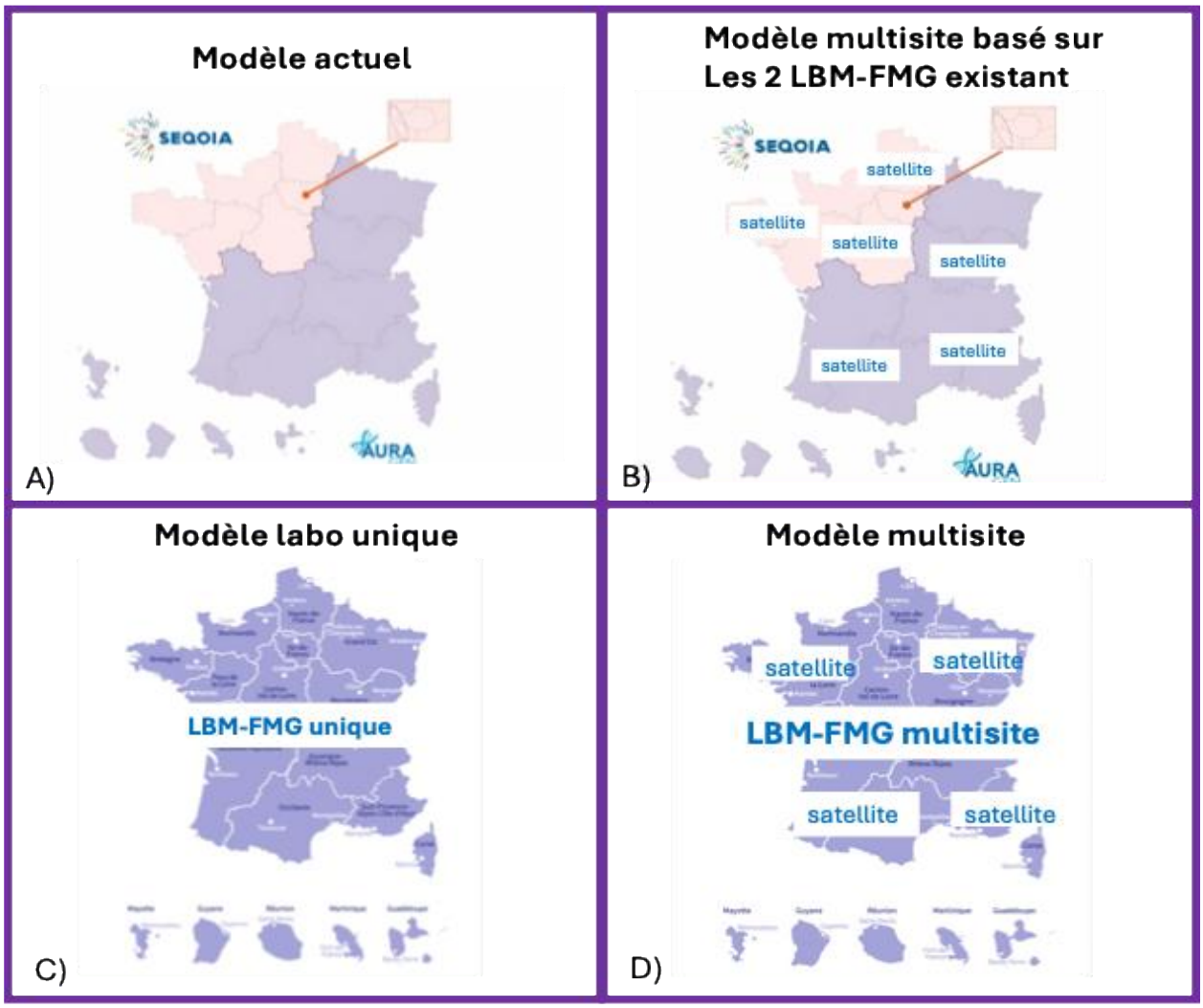
Constat : la division actuelle en bi-zones est remise en question, mais une centralisation excessive est perçue comme risquée. La majorité souhaite néanmoins un LBM unique multisite.

La division actuelle en bi-zones est remise en question laissant peu de place aux laboratoires extérieurs aux GCS SeqOIA et AURAGEN. Cependant, une majorité des répondants semble souhaiter un LBM unique multisite, mais une centralisation excessive est perçue comme risquée. Par ailleurs, la majorité des répondants sont issus des laboratoires SeqOIA et AURAGEN, entraînant un biais dans les réponses à cet item, à considérer avec prudence.

Objectif :

- Garantir la qualité diagnostique,
- Préserver la formation, l'innovation locale et la proximité clinico-biologique.

Les 4 modèles les plus discutés (les tendances des personnes qui ont répondu au sondage sont dans le support ppt) sont représentés ci-dessous :



A) Modèle actuel 2 LBM-FMG : Même capacité de séquençage. Possibilité d'augmenter les capacités de séquençage (2 systèmes d'information, des outils d'interprétation différents)
B) Modèle actuel avec des laboratoires satellites pour augmenter la production et des laboratoires satellites qui pourraient plus ou moins spécialisés.
C) Un seul LBM-FMG : Problème du back up, mais 1 seul circuit, 1 seul SI. Modèle très centralisé. Place des laboratoires de CHU ?
D) Modèle fédéré autour s'un seul LBM_FMG avec des laboratoires satellites pour augmenter la production : 1 LBM et des laboratoires satellites qui pourraient plus ou moins spécialisés.

Il sera nécessaire d'évaluer la faisabilité et les coûts engendrés de ces différentes options tout en conservant les compétences nécessaires et l'agilité nécessaire à cette activité. Il est aussi possible de discuter d'autres organisation selon les propositions de l'orientation 1).

1.7.9 Orientation 9 – Consolider un modèle médico-économique équitable

Préoccupation majeure
Crainte d'une marchandisation de la génétique et d'un accès à deux vitesses.
Proposition

- Maintenir un financement majoritairement étatique du diagnostic génomique des maladies rares.
- Mandater la HAS pour une évaluation médico-économique structurée, avant toute évolution vers la nomenclature.

Moyens pour la mesure : Seqogen et en lien avec HAS et avec l'ABM
Evaluation : annuelle en se basant sur les prescriptions connectées (orientation 2 – simplifier les parcours) et le nombre de compte rendu de génomes adressés aux prescripteurs.

A) Le point de vue des patients/ associations de personnes malades

Garantir une organisation nationale lisible pour les patients :

- Interlocuteurs identifiés,
- Responsabilités claires.
- Préserver la proximité entre prescripteurs, biologistes, patients.
- Informer des délais éventuels de rendus des résultats

Conditionner toute évolution de l'organisation à une évaluation de son impact sur :

- Les délais diagnostiques,
- La qualité du rendu,
- L'équité territoriale.

Réaffirmer que :

- La génomique diagnostique relève du soin,
- Elle doit être intégralement remboursée.

Eviter :

- La privatisation progressive du diagnostic génétique,
- L'émergence d'un accès conditionné aux capacités financières ou aux mutuelles.

B) Préserver le modèle français fondé sur l'équité et la solidarité

1.8 Conclusion sur l'axe diagnostic des maladies rares

Les participants ont souligné l'intérêt du PFMG2025 permettant l'accès au génome dans le cadre du soin aux patient atteint de maladies rares permettant de diminuer l'errance diagnostique et améliorer la prise en charge des patients. Le séquençage du génome doit rester un outil du soin, au service des patients.

Les travaux de l'axe « diagnostic des maladies rares » montrent une forte mobilisation de la communauté, et dégagent sept orientations structurantes :

1) Poursuivre l'effort de séquençage du plan actuel en améliorant encore la production et en renforçant l'organisation nationale.
2) Simplifier le parcours de soins génomique, en allégeant certaines étapes en amont (notamment les RCP pour des indications fréquentes et bien codifiées), en déployant un consentement électronique dynamique et en visant une harmonisation nationale des outils de prescription.
3) Clarifier la place du génome par rapport aux examens ciblés, en confirmant son utilisation en première intention pour certaines pré-indications, tout en maintenant de façon raisonnée des panels ciblés lorsque leur pertinence clinique et médico-économique est démontrée.

4) Intégrer le génome prénatal comme une évolution structurante du soin, en l'inscrivant comme pré-indication à part entière du PFMG, avec une montée en charge progressive garantissant les délais, l'équité territoriale et l'articulation avec les CPDPN.
5) Accélérer l'innovation technologique à visée clinique, en accompagnant le déploiement du séquençage long reads, de la transcriptomique et des approches épigénomiques, sous réserve d'une évaluation continue de leur utilité médicale.
6) Renforcer la bio-informatique, la réanalyse et la gestion des données, en développant une base nationale unifiée de variants, en structurant une politique nationale de réanalyse avec un financement dédié, et en harmonisant les systèmes d'information.
7) Faire évoluer l'organisation nationale sans fragiliser l'expertise territoriale, en réinterrogeant les modèles actuels (bi-zones, laboratoires uniques ou multisite) à l'aune de critères de qualité, de résilience, de formation et d'innovation, tout en préservant la proximité clinico-biologique.
8) Consolider un modèle médico-économique équitable, reposant sur un financement majoritairement étatique du diagnostic génomique des maladies rares, avec une évaluation structurée par la HAS avant toute évolution vers une inscription à la nomenclature.

Le point de vue des patients souligne l'importance d'une organisation nationale lisible, de délais maîtrisés, d'interlocuteurs identifiés et du maintien d'un accès universel au diagnostic génomique, intégralement remboursé.

Ces éléments constituent une base pour les orientations du futur PFMG, en cohérence avec les attentes des professionnels, des patients et des institutions consultées.

Liste des présent WT1 axe diagnostic des maladies rares :

ATTIE-BITACH Tania
BARDEL CLAIRE
BEZIEAU Stephane
BIENVENU Thierry
BLANC Pierre (PSL)
BOULIGAND Jérôme
CHAMBON Pascal
COGNE Benjamin
CONSOLINO Emilie
HEISER, Lionel
KANNENGIESSER Caroline
KEREN Boris
LEBRE Anne-Sophie
LEVY Jonathan
LERMINE Alban
MESNARD Laurent
ODENT Sylvie
PEDINI Pascal
PENAULT-LIORCA Frédérique
QUELIN Chloe
RICHARD Pascale

SAUGIER-VEBER Pascale
THEVENON Julien
VAN GOETHEM Charles
VIAL Yoann
VINAUGER Lara
VINCIGUERRA, Christine
DELALOGE Suzette
GENEVIEVE DAVID
NICOLAS Gael
DUPONT Jean-Michel
FAIVRE Laurence
CHARRON Philippe
BERTHOLET-THOMAS, Aurelia
SAMSON Maxime
BERTHERAT Jérôme
MULLER Jean
TARDY Veronique
TESSIER Aude
MOUTOU Celine
DUBOIS Valerie
DURR alexandra
RENAUD Mathilde
DOCO-FENZY Martine
SCHLUTH BOLARD Caroline
MALAN Valérie
PICARD Nicolas
PLANCON Jean-Philippe
BELOT, Alexandre

1.9 Point de vue PNMR4 et des filières de santé maladies rares

S'assurer d'une cohérence entre PNMR4 et PFMG2
Réunion du 5/3/2026
Présents
Alexandre BELOT
Sylvie ODENT
Yannick LE GUERN
Marie Odile OTT
Stéphane ELSHOUD
Alexandre REYMOND
Frédérique PENAULT-LLORCA
David GENEVIEVE

Discussion autour des points en communs entre PFMG2 et PNMR4. Conserver quelques RCP prétest.
Cohérence sur e-prescription et e-consentement
Cohérence sur la nécessité d'une représentation de toutes les populations Française
Cohérence sur les CPG

Cohérence sur CRB et e-biobank
Point de vigilance sur la donnée poussée automatiquement dans BNDMR avant que le résultat soit rendu aux personnes malades car il est prévu que les patients aient directement accès à la BNDMR
Cohérence sur les sorties de VSI en subsidiarité PFMG2-PNMR4
Cohérence sur les projets de dépistage
Cohérence sur les projets de recherche
Cohérence sur la nécessité de la souveraineté d'un *GnomAD* et *Clinvar* à la Française
Point de vigilance sur le rôle des biologistes dans les CHU. Attention à la fragilisation
Discussion autour d'un format fédéré vs format centralisé.

Collecter les retours d'expérience et les besoins des filières maladies rares dans le cadre de la préparation du **PFMG 2** (Plan France Médecine Génomique 2), en s'appuyant sur le bilan du **PFMG 1** et en coordination avec le **PNMR 4** et les instances de santé publique (IGAS, IGESR).

Points principaux abordés

1.9.1 Problèmes identifiés dans le PFMG 1

- Manque de **traçabilité** des préindications et de leur rendement diagnostique.
- **RCP locales** souvent déconnectées des **RCP nationales**, avec des indications parfois inappropriées.
- Difficulté à récupérer des **données annuelles consolidées** (nombre de cas, résultats positifs).
- Hétérogénéité dans les outils et modalités d'interprétation entre les **plateformes AURAGEN et SeqOIA**.
- Retards dans les **délais d'interprétation** des génomes, manque de **ressources humaines**.
- Besoin crucial d'**assistants de parcours génomique (CPG)** pour fluidifier les parcours patients.

1.9.2 Besoins exprimés

- **Rationalisation des RCP** : priorisation des RCP nationales, harmonisation des pratiques locales, validation d'indications.
- **Accès aux données** : reporting standardisé et régulier aux filières sur les génomes soumis et les résultats.
- **Renforcement des CPG** : postes indispensables mais encore trop peu nombreux.
- **Développement des tests post-génomiques** : études fonctionnelles à mutualiser, manque de financement et de reconnaissance.
- **Interopérabilité des systèmes** : harmoniser les outils d'interprétation et les bases de données entre les plateformes.
- **Codage HPO** : meilleure formation des cliniciens à l'utilisation des termes HPO.
- **Équité d'accès au diagnostic** : prise en charge des cas rares comme les mosaïques et mutations somatiques.

1.9.3 Propositions d'amélioration

- Intégration d'un **cadre médico-économique** dans le futur plan.
- Création d'un **référentiel partagé** des indications valides.
- Favoriser les technologies à forte valeur ajoutée comme le **séquençage *long read***.
- Réflexion sur la **place des maladies complexes** dans le PFMG 2 (aujourd'hui peu intégrées).
- Mieux articuler les rôles du **PFMG**, du **PNMR 4**, de la **BNDMR**, et des **RIHN**.
- Créer une **base nationale de variants** partagée entre laboratoires et accessible en temps réel pour interprétation.

1.9.4 Exemples spécifiques de filières

- **FILSLAN (SLA)** : modèle très efficace avec RCP nationale unique, intégration des biologistes SeqOIA et AURAGEN.
- **Brain-Team** : difficultés de suivi car hétérogénéité des pratiques selon les préindications.
- **Fava-Multi** : inégalité dans les indications entre les RCP locales et nationales, perte d'efficience.
- **ORKID** : besoin de clarification du parcours patient et meilleure coordination entre examens génétiques précédents.
- **FILNEMUS** : saturation des interprétateurs, importance des assistants de parcours, retards préoccupants.
- **CardioGen** : réflexion sur la valorisation des tests fonctionnels en lien avec les enjeux cliniques forts (ex. mort subite).

1.9.5 Demandes transversales

- **Harmonisation des pratiques** entre plateformes.
- **Valorisation de l'expertise des généticiens cliniciens** face au risque d'industrialisation.
- **Soutien au post-génomique** (tests fonctionnels) comme étape clé dans l'interprétation.
- **Interopérabilité accrue** entre la BNDMR, les outils de prescription et les plateformes.

1.9.6 Perspectives

- Une **base de données de variants** partagée est en cours de conception.
- L'interopérabilité entre la **BNDMR et les plateformes** est en développement, avec des retards à AURAGEN par rapport à SeqOIA.
- Une **réflexion est ouverte** sur la montée en charge du séquençage *long read*.
- Une volonté affirmée d'impliquer fortement les **filières maladies rares** dans la gouvernance et l'implémentation du PFMG 2.

Participants
Réunion Inter-FSMR PFMG - Recueil des besoins jeudi 17 juillet 2025 15:00 – 17:00
Titre de la réunion : **Réunion Inter-FSMR PFMG - Recueil des besoins**
Participants présents : **51,**
Durée de la réunion : **2h 16 m 45s**
Temps de participation moyen: **1h 33 m 25s**

- HET Julie
- Nathalie Bonello-Palot
- DJABER Samir
- Leen Youssef - MARVU RDB
- ACQUAVIVA-BOURDAIN, Cecile
- PION EMMANUELLE
- RONDEAU Sophie
- BELLOIR Benedicte
- Azza KHEMIRI-Filière G2m
- BILLON Clarisse
- Tiphaine Piron (NeuroSphinx)
- MILLAT, Gilles
- Nathalie Morel-Maillard (FAI2R)
- OSWALD Marilyne
- Génétique PSL
- Kevin Mouzat
- PAMART, Rachel
- BELOT, Alexandre
- David GENEVIEVE
- Sonia Pavan
- Karelle Benistan
- DAVID, Ariane
- RINGENBACH, Stephanie
- Flavie ADER
- TA Alexandre
- Nizar MAHLAOUI
- Frédérique NOWAK
- MANSOURI Rafik
- Myriam de Chalendar
- Pauline ARNAUD
- BERGOUGNOUX ANNE
- Frédérique PENAULT-LLORCA
- POUZAT Catherine
- CHABRIER Amélie
- Alexandre Reymond
- Rébecca (FIMARAD)
- BERTHOLET-THOMAS, Aurelia
- Guillaume JONDEAU
- Caroline THAMBO
- Lisa Lalouette - CARDIOGEN
- Matthieu PEYCELON (Debré, Paris)
- COSSEE MIREILLE
- Azza KHEMIRI-Filière G2m
- RADENAC JENNIFER
- Emilie Nouguerede - Filnemus
- EZZILI Lilia
- Caroline THAMBO
- LACRONIQUE-GUGLIERMINA Juliette

- Gilles MILLAT
- Nathalie
- Bénédicte DEMEER

2 AXE 2 DEPISTAGES EN POPULATION GENERALE

Rapport de synthèse des groupes de travail « Dépistage – Grands enjeux pour le PFMG 2.0 »
Coordonnatrices : Pr Laurence OLIVIER-FAIVRE

2.1 Contexte général et objectifs

Dans le cadre de la réflexion stratégique autour du Plan France Médecine Génomique 2.0 (PFMG 2.0), un groupe de travail s'est réuni les 1er, 10 et 18 décembre afin de discuter de projets pilotes qui pourraient être proposés dans le cadre de la recherche permettant d'avancer sur l'intérêt de de la génomique dans le dépistage de prédispositions génétiques traitables et/ou actionnables.
La carte de route portait :

- D'une part sur un projet de dépistage de différentes prédispositions génétiques actionnables chez de jeunes adultes
    - de l'information préconceptionnelle
    - du dépistage du risque de prédispositions génétiques actionnables: cancer, pathologies cardiaques héréditaires, maladies métaboliques (dont risques polygéiques)
    - de la pharmacogénétique
    - de l'infertilité
- D'autre part, sur les prochaines phases permettant d'entrevoir une mise en place du dépistage néonatal génomique

2.2 Dépistage génomique chez les jeunes adultes

2.2.1 Questions et enjeux abordés

Les discussions ont été structurées autour de plusieurs grandes questions :

- Acceptabilité du dépistage par les individus et les professionnels de santé
- Faisabilité organisationnelle et technique
- Impact psychosocial, incluant les conséquences psychologiques de la connaissance des résultats
- Utilité clinique et bénéfice potentiel pour la santé individuelle et collective
- Plusieurs paramètres clés ont été débattus :
- Âge cible envisagé : 20 à 45 ans, compte tenu de certaines questions posées, dont dépistage préconceptionnel et infertilité
- Nature de la population : population générale, patients ou apparentés entrant dans un parcours génomique, patients entrant dans un parcours de soin non génomique, cohortes existantes
- Biais potentiels liés aux modalités de recrutement
- Estimation de la proportion de résultats positifs nécessaires pour dimensionner les effectifs à inclure, sur la base de données bibliographiques : 1 à 5 % des couples pour le diagnostic préconceptionnel, 3 à 5 % pour les données secondaires actionnables, jusqu'à 80 % de métaboliseurs extrêmes en pharmacogénétique, 5 à 10 % pour les PRS à haut risque, 2 à 5 % pour les infertilités génétiques
  Certaines études emblématiques ont été discutées puisqu'il s'agit d'un champ encore peu exploré dans la littérature internationale, en particulier 2 programmes aux USA :
- Geinsinger program (Savatt et al., 2025) : Le Geisinger Health System a développé l'un des programmes de médecine génomique populationnelle les plus emblématiques aux États-Unis à travers l'initiative MyCode® Community Health Initiative. Lancé en 2007, ce programme repose sur l'inclusion volontaire de dizaines de milliers de participants issus du système de soins Geisinger, avec un consentement large permettant l'utilisation des données cliniques et génomiques à des fins de recherche et de retour de résultats cliniquement actionnables. Le programme s'appuie

principalement sur le séquençage de l'exome ou du génome et vise à identifier des variants pathogènes associés à des maladies monogéniques actionnables, notamment des prédispositions héréditaires aux cancers, des cardiopathies génétiques et des troubles métaboliques. Les résultats pertinents sont retournés aux participants et intégrés dans le dossier médical électronique, accompagnés d'un parcours de prise en charge clinique structuré. Le programme Geisinger a démontré la faisabilité, l'acceptabilité et l'impact clinique du dépistage génomique à large échelle dans un système de santé intégré, et constitue aujourd'hui une référence majeure pour les initiatives de génomique populationnelle et les réflexions sur l'extension du dépistage génétique en santé publique.
À la mi-2024, 354 957 patients avaient été inclus dans le programme, parmi lesquels 175 500 disposaient de données de séquençage de l'exome exploitables. Au sein de cette population non sélectionnée, 3,4 % des participants (5 934 individus) présentaient un variant pathogène ou probablement pathogène dans l'un des 81 gènes associés à des pathologies médicalement pertinentes, soit environ un individu sur 30. Parmi eux, 5 052 participants ont effectivement bénéficié d'un retour de résultats cliniquement validés. Les anomalies identifiées concernaient principalement des prédispositions cardiovasculaires héréditaires (44,2 %), des syndromes de prédisposition aux cancers (39,7 %), et, dans une moindre mesure, d'autres pathologies génétiques (16,0 %). Il est notable que près de 60 % des résultats retournés concernaient des gènes situés en dehors des gènes de "Tier 1" du CDC, soulignant que des résultats actionnables cliniquement dépassent largement le périmètre classiquement ciblé en santé publique. Par ailleurs, 87,6 % des participants n'avaient pas connaissance de leur risque génétique avant le dépistage, illustrant la capacité du dépistage génomique non ciblé à identifier des personnes à risque qui n'auraient probablement pas été détectées par les approches cliniques conventionnelles fondées sur les antécédents personnels ou familiaux. Ce programme constitue à ce jour l'un des exemples les plus aboutis de génomique populationnelle intégrée à un système de soins.

- MedSeq project (Roberts et al., 2018): Le MedSeq Project est une étude pionnière financée par les National Institutes of Health (NIH) aux États-Unis, conçue pour explorer l'intégration du séquençage du génome entier (WGS) dans la pratique clinique quotidienne. Cette initiative vise à comprendre non seulement les impacts médicaux et comportementaux de l'utilisation du séquençage génomique chez des patients suivis en médecine générale et en cardiologie, mais aussi les aspects économiques liés à son utilisation dans des contextes de soins réels.
  Sur le plan méthodologique, le MedSeq Project est structuré autour de deux essais contrôlés randomisés dont un groupe de patients en bonne santé est inclus en médecine générale. L'objectif était d'évaluer comment l'intégration du séquençage génomique influence les décisions cliniques, la communication entre médecins et patients, les comportements de soins et les résultats cliniques. Les résultats indiquent que le séquençage du génome génère un nombre non négligeable de résultats cliniquement significatifs, y compris des variants monogéniques associés au risque de maladies héréditaires et des variants secondaires avec pertinence médicale. Les patients exprimant une satisfaction globale vis-à-vis de la communication des résultats et reconnaissant une utilité perçue de l'information génomique pour leur prise en charge médicale, même lorsque les implications cliniques directes étaient limitées. Par ailleurs, les données disponibles suggèrent qu'en comparaison avec les soins standards, l'intégration du WGS n'entraîne pas d'augmentation significative des coûts de soins à court terme ni un excès de tests et de consultations non justifiés, tout en favorisant des actions médicales ciblées adaptées aux risques identifiés. Enfin, l'étude met en évidence que la compréhension des résultats et leur incorporation dans la pratique clinique requièrent un accompagnement expert structuré, ainsi que des stratégies de communication claires pour gérer les attentes et optimiser l'utilisation des informations génomiques par les cliniciens et les patients.

Des informations ont été prises sur des études de cohorte Françaises qui pourraient être un support à ce projet :

- La cohorte CONSTANCES est une grande cohorte française de population générale regroupant environ 200 000 adultes, initialement âgés de 18 à 69 ans à l'inclusion, suivis de façon prospective sur le long terme. Elle repose sur un dispositif robuste associant examens de santé périodiques, questionnaires répétés et appariement aux bases médico-administratives, permettant une analyse fine des trajectoires de santé en population non sélectionnée. Des échantillons biologiques sont conservés, et 70.000 personnes seront génotypées par la puce Infinium Global Screening Array-48 v4.0 Illumina à court terme, qui comprend en particulier un certain nombre de variants dans la liste d'intérêt. Dans le cadre des réflexions sur le dépistage génomique, CONSTANCES pourrait constituer un support privilégié pour étudier la valeur et les conséquences d'une approche populationnelle.
- Un sous-ensemble d'environ 4 000 participants a bénéficié d'un séquençage du génome entier dans la dynamique du projet POPGEN. Le projet POPGEN est l'un des projets pilotes du PFMG2025, et avait pour objectif de constituer une base nationale de référence des variations génétiques de la population française, en estimant la fréquence des variants selon les origines géographiques. Cette ressource vise à améliorer l'interprétation des données génomiques en distinguant les variants fréquents non pathogènes des variants rares potentiellement délétères, et à fournir un socle indispensable au développement de la médecine génomique et du dépistage à l'échelle populationnelle. Pour atteindre cet objectif, POPGEN s'est appuyé sur des données de la cohorte CONSTANCES, en sélectionnant des volontaires selon l'origine régionale de leurs ascendants, afin de couvrir le territoire métropolitain, puis en procédant à un génotypage d'un large panel, suivi du séquençage du génome entier pour un sous-ensemble significatif, ce qui permettra de constituer ce catalogue de variants génétiques de la population française.

2.2.2 Orientations dépistage jeunes adultes

2.2.2.1 Orientation 10 – Evaluation de l'acceptabilité et des modèles d'organisation pour le dépistage jeunes adultes

Orientation 10.1 – Dépistage jeunes adultes Volet d'acceptabilité théorique en population générale

Une étude d'acceptabilité théorique est proposée, reposant sur un sondage réalisé par un institut spécialisé, avec méthode des quotas afin d'assurer la représentativité de la population générale cible (20-45 ans).

- Hypothèse d'acceptabilité : 50 %, précision souhaitée : ± 2,5 %
- Effectif requis : 1 574 personnes
- Cout : 50.000 euros

Un volet complémentaire pourrait comprendre une étude d'acceptabilité des professionnels de santé (hospitaliers et libéraux)

Orientation 10.2 – Dépistage jeunes adultes Volet prospectif : acceptabilité, faisabilité et impact psychosocial

Ce volet reposerait sur une inclusion prospective de personnes entrant dans un parcours de soin.

- Effectif total estimé : 5 000 sujets
- Hypothèse d'acceptabilité : 60 %
- Objectif : disposer d'environ 30 personnes positives par groupe (rappel des 4 groupes : préconceptionnel, prédispositions génétiques actionnables, pharmacogénétique, infertilité), permettant des analyses qualitatives approfondies de l'impact psychosocial

La population incluse serait constituée :

- D'adultes de 20 à 45 ans bénéficiant d'un séquençage du génome dans le cadre du soin (parents d'enfants suivis, adultes suspects de pathologie génétique), à qui on proposerait des analyses génomiques complémentaires dans les centres participant (permettant de ne pas supporter le cout d'un séquençage du génome supplémentaire)
- En cas de financement dédié plus important : Inclusion de patients du même âge entrant dans un parcours de soin non génomique (en lien avec certaines filières de santé)

Les centres participants : Proposition d'un centre par inter région
Moyens totaux : sur 4 années : 7.8 millions d'euros
2.5 millions pour les inclusions et le suivi
5 millions pour le séquençage de 5000 personnes de constances (les autres séquençage sont déjà réalisés ou réalisés dans le cadre des parcours soins du PFMG.
153 milles euros (0.15 millions) pour accès aux données constances et publipostage etc…

Moyens pour l'évaluation du dépistage en population non malade 20-45 ans :

- 2 500 000 euros pour 2 ans d'inclusion et 2 ans de suivi (comprenant Coord. d'études Cliniques, Data Manager, Biostatisticien, Epidémiologiste, Bioinformaticien, Biologistes, Cliniciens, Conseillers en génétique, Sociologue junior + Senior, TEC, Chef de Projets DRCi, ARC moniteur, Frais de retranscription des entretiens, Frais de déplacement sociologue + ARC moniteur, Impressions, Congrès, Publications, Forfaits administratifs, frais de gestion)

Moyens pour accès aux échantillons d'ADN et pour le séquençage de ces échantillons

- Accès aux échantillons des ADN de la cohorte CONSTANCE + hotline et droits d'accès 152 547,5 euros

Nombre d'échantillons extraits	**5 000**		
	Echantillons	Hotline	Droits d'accès
Accès aux échantillons, Picking, Gestion de droit d'information *	100 000,00		
Gestion de la Hotline **		2 547,50	
Sous-total	100 000,00	2 547,50	50 000,00
Total	152 547,50		

- 5 000 000 euros supplémentaires si option de séquençage supplémentaires chez 5000 personnes (si séquencées si hors plateformes PFMG 1000 euros par personnes, 1500 euros si LBM-FMG soit 7 500 000 euros)

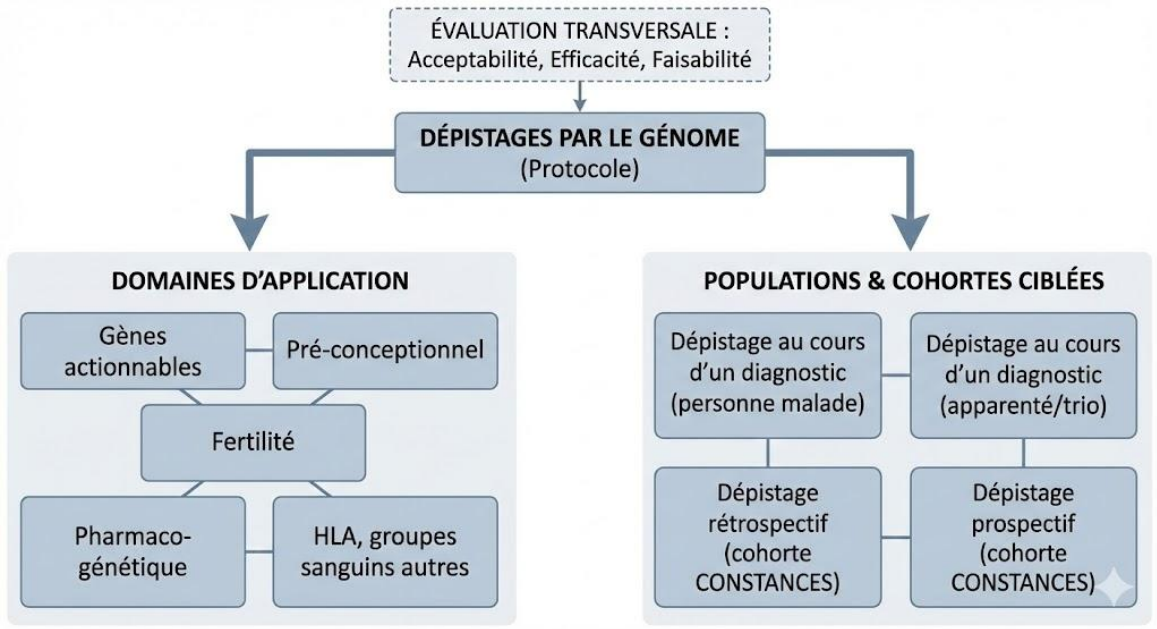
L'intérêt du séquençage des 5000 personnes sera de verser les données au projet 1+ Million génome et de participer à la connaissance des variants de la population Française.

- Une participation d'Illumina pourrait être recherchée

Calendrier :

- 2026-2027 : Préparation du projet à l'obtention des financements
- 2028-2029 : Inclusions
- 2031 : Fin du projet après 2 ans de suivi

Figure : visualisation du projet d'étude portant sur le dépistage des jeunes adultes de 20 à 45 ans.



Orientation 10.3 Dépistage jeunes adultes Volet d'impact populationnel et de modélisation du bénéfice

Un troisième volet vise à simuler le bénéfice potentiel d'un dépistage précoce et à évaluer la fréquence et la pénétrance des variants en population générale.
Il s'appuie sur la cohorte CONSTANCES :

- Environ 4 000 personnes séquencées en génome
- 70 000 personnes génotypées par puce (Infinium Global Screening Array-48 v4.0, voir annexe)
- Suivi longitudinal via examens de santé, auto-questionnaires et données du SNDS, avec un recul pouvant atteindre 19 ans
- Il ne s'agit plus de cibler les 20–45 ans, mais de modéliser le bénéfice global d'un dépistage génomique sur cette tranche d'âge.

Evaluation du cout : 150 000 euros
En cas de financement complémentaire :

- Possibilité d'augmenter le nombre de patients séquencés en génome
- Et/ou proposer une étude prospective sur les 20-45 ans possible de la cohorte avec recontact pour information et proposition de séquençage du génome et de restitution des résultats si positifs

Moyens pour faire la collecte des données via la cohorte CONSTANCE : 89 642,71 euros

Nombre de volontaires sollicités	**5 000**				
% papier	50				
% web	50				
Durée de collecte (mois)	6				
% participation initiale	40				
% participation relance	30				
Nombre de pages du questionnaire	4				

		Quest Papier	Quest Web	Hotline	Droits d'accès
Impression	Lettre	179,79			
	Note d'info	359,58			
	Questionnaire	243,38			
Personnalisation	Lettre	409,83			
	Questionnaire	356,33			
Enveloppes	Porteuse	202,58			
	Post-réponse	261,46			
Fichier mailing		360,00			
Routage	Mise sous pli	1 350,11			
	Affranchissement	1 800,00			
Post-réponse		2 175,00			
Aquisition des données	Questionnaire (4p)	11 532,15			
Developpement Quest web			4 800,00		
Déploiement/Exploitation			6 000,00		
Fichier mailing			360,00		
Routage			80,00		
Hotline	Coordination			3 447,50	
	Gestion des contacts (1 %)			325,00	
	CR hebdomadaire			5 400,00	
	Sous-total	19 230,21	11 240,00	9 172,50	50 000,00
	Total	89 642,71			

Moyens pour connections données CONSTANCES et données PFMG : 100 000 euros
43 616 € pour 1 bulle sur 32 mois avec 3 boîtiers et 9 accès. Les boîtiers sont attachés à un poste de travail et les accès à un utilisateur. Il faut compter environ 450 €/an par boitier plus ensuite 500 €/an par utilisateur (tarifs de 2024)
Calendrier : En parallèle du projet prospectif
References :
Savatt JM, Kelly MA, Sturm AC, McCormick CZ, Williams MS, Nixon MP, Rolston DD, Strande NT, Wain KE, Willard HF, Faucett WA, Ledbetter DH, Buchanan AH, Martin CL. Genomic Screening at a Single Health System. JAMA Netw Open. 2025 Mar 3;8(3):e250917.

Christensen KD, Phillips KA, Green RC, Dukhovny D. Cost Analyses of Genomic Sequencing: Lessons Learned from the MedSeq Project. Value Health. 2018 Sep;21(9):1054-1061.

Roberts JS, Robinson JO, Diamond PM, Bharadwaj A, Christensen KD, Lee KB, Green RC, McGuire AL; MedSeq Project team. Patient understanding of, satisfaction with, and perceived utility of whole-genome sequencing: findings from the MedSeq Project. Genet Med. 2018 Sep;20(9):1069-1076.

2.3 Dépistage néonatal génomique (DNNg)

2.3.1 Questions et enjeux abordés

Le dépistage néonatal génomique (DNNg) constitue un enjeu majeur pour l'évolution des programmes de dépistage néonatal, en offrant la possibilité d'étendre significativement le nombre de pathologies dépistées tout en s'adaptant de manière souple et progressive aux innovations scientifiques et technologiques. En s'appuyant sur les technologies de séquençage à haut débit, le DNNg permet d'envisager une approche plus globale, évolutive et personnalisée du dépistage, complémentaire des stratégies actuelles fondées sur des tests biochimiques ciblés.
À l'échelle internationale, le DNNg fait l'objet d'un intérêt croissant, avec environ une cinquantaine de projets pilotes déjà lancés ou en cours dans différents pays. Ces initiatives explorent des modèles variés de sélection des pathologies, de restitution des résultats et d'intégration dans les systèmes de santé, illustrant à la fois le potentiel du DNNg et la nécessité de travaux méthodologiques, éthiques et organisationnels pour accompagner son déploiement à grande échelle.
En France, cette dynamique est portée par le programme PERIGENOMED (PGC), actuellement en cours de déploiement. La phase 1, conduite dans cinq centres hospitalo-universitaires répartis sur les axes Est et Ouest, prévoit l'inclusion de 2 500 nouveau-nés et s'achèvera au premier semestre 2026. Cette phase a pour objectif d'évaluer la faisabilité, l'acceptabilité et les premières modalités organisationnelles du DNNg. Une phase 2, conçue comme un préfigurateur à plus large échelle, sera déployée dans cinq départements de Bourgogne–Franche-Comté, avec l'inclusion d'environ 19 000 nouveau-nés, et devrait débuter à la fin du deuxième trimestre 2026. Ces travaux s'inscrivent en articulation avec le SeDeN, qui intervient en amont dans l'organisation et la structuration du dépistage néonatal.

2.3.2 Orientation 11 : Dépistage néonatal génomique (DNNg)

Proposer une phase 3 au projet PERIGENOMED, après la phase 2 menée sous la forme d'un préfigurateur dans 5 départements de Bourgogne Franche Comté, dans un but de transférabilité, avec une approche inspirée des travaux sur la transférabilité des interventions complexes (Schloemer et al., 2018).
Objectifs : Evaluer la robustesse du dispositif dans différents contextes institutionnels

- L'adaptation des procédures et livrables du programme aux contextes locaux
- Les freins et leviers organisationnels
- Le maintien de la capacité à atteindre la population cible
- Les niveaux d'adoption et d'acceptabilité, notamment par les professionnels
- La comparabilité des résultats (taux de positifs, performance du dispositif, impact psychosocial, évaluation médico-économique)

L'approche proposée repose sur des méthodes mixtes, à dominante descriptive.
Population d'étude

- Effectif requis estimé : environ 60 000 nouveau-nés
- Passage à 2 régions complètes autour de 2 CRDN dont une grande métropole

Cout : 63 millions d'euros avec investissements
Calendrier :

- 2026-2027 : Préparation du projet à l'obtention des financements
  10 millions achats des machines et préparation des circuits
- 2028-2029 : Inclusions
  24 millions 2028 30 000 nouveaux nés

24 millions 2029 30 000 nouveaux nés

- 2034 : Fin du projet après 5 ans de suivi
  5 millions sur 3 ans

Questions posées :

- Lieu du séquençage ? Investissement sur site (CRDN) adapté à un projet d'implémentation, mais scénario PFMG futur non connu
- L'évaluation du cout pourrait être très variable en fonction

Référence : Schloemer T, Schröder-Bäck P. Criteria for evaluating transferability of health interventions: a systematic review and thematic synthesis. Implement Sci. 2018 Jun 26;13(1):88.

2.3.3 Conclusion et perspectives

Les travaux des groupes de travail mettent en évidence :

- Un fort intérêt scientifique et clinique du dépistage génomique élargi
- Deux thématiques à des niveaux d'avancement très différents, tant sur le plan national, qu'international
- Des enjeux majeurs d'acceptabilité, de faisabilité et d'impact psychosocial
- La nécessité d'études méthodologiquement robustes et dimensionnées à grande échelle
- Les effectifs importants nécessaires pour des études d'impact et d'utilité clinique
- L'importance de l'anticipation des questions organisationnelles, éthiques et médico-économiques

Ces éléments constituent une base solide pour orienter les décisions stratégiques du PFMG 2.0 et définir les priorités de financement et de déploiement à venir.

Annexe 1 : Participants pluridisciplinaires

Pasquier Laurent
Thauvin Christel
Ziegler A
Huet Frédéric
Bregeault Paul
Jaillard Sylvie
Coutton C
Belliard Sophie
Pasmant Eric
Bertherat Jerôme
Delonlay Pascale
Delaloge Suzette
Pujol P
Nambot Sophie
Charron philippe
Rooryck-Thambo Caroline
Picard Nicolas
Bertholet-Thomas Aurelia
Sanlaville Damien
Gaudillat Lea
Binquet Christine
Bardel-Danjean Claire
van Goethem C
de Tayrac Marie

Tessier Aude
Attie Tania
Quelin Chloe
Lamouroux Audrey
Odent Sylvie
Belot Alexandre
Müller Jean
Doco Martine
Le Gac Gérald
Auger Nathalie
Lefebvre C
Schaeffer Elise
Consolino Emilie
Depauw Antoine
Troadec Marie-Bérangère
Rouleau Etienne
Galibert-Anne Marie-Dominique
Lasset Christine
Nogues C
Bouzigon Emmanuelle
Leutenegger Anne-louis
Internes en génétique
Moutou Céline
Thierry Gaelle
Turcq Béatrice
Ribeyre Cyril
Dubois Valérie
Pedini Pascal
Durr Alexandra
Renaud M
Sevenet nicolas
Keren Boris
Malan Valérie
Blanc Pierre
Dupont Jean-Michel
Bienvenu Thierry
Saugier-Verber Pascale
Cogne Benjamin
Bezieau Stéphane
Smol Thomas
Levy Jonathan
Richard Pascale
Kannegiesser Caroline

Bouligand Jerôme
Vinciguerra Christine
Thevenon julien
Lyonnet Stanislas
Mesnard Laurent
Plancon JP
Calmels nadège
Zins Marie
Genin emmanuelle

Annexe 2 : Contenu de la puce Infinium Global Screening Array-48 v4.0

Tableau 2 : Contenu à valeur élevée provenant des principales bases de données de recherche

Contenu	Nbre de marqueurs[a]	Application de recherche/ remarque	Contenu	Nbre de marqueurs	Application de recherche/ remarque
ACMG[5] 59, couverture des gènes de 2016	18 446	Variants ayant une signification clinique connue, identifiés à partir d'échantillons cliniques de séquençage de l'exome entier et du génome entier	GO[11], gènes CVS	99 142	Maladies cardiovasculaires
ACMG 59, toutes les annotations	4 436		Base de données de variants génomiques[12]	492 527	Variation génomique structurelle
ACMG 59, pathogènes	2 588		eQTL[13]	2 648	Locus génomiques régulant le niveau d'expression de l'ARNm
ACMG 59, probablement pathogènes	1 111		SNP d'empreinte[14]	429	Identification humaine
ACMG 59, bénins	145		Exome gnomAD[15]	73 179	Les résultats de séquençage d'exome entier et de génome entier proviennent de personnes sans lien de parenté et de différentes études.
ACMG 59, probablement bénins	203		Gènes HLA[16]	446	Défense contre la maladie, rejet de transplantation et affections auto-immunes
ACMG 59, VUS	488		CMH étendu[16,c]	8 156	Défense contre la maladie, rejet de transplantation et affections auto-immunes
ADME[6], gènes principaux et étendus + gènes CPIC	15 906	Absorption, distribution, métabolisme et excrétion des médicaments	Gènes KIR[7]	24	Affections auto-immunes et défense contre la maladie
ADME, gènes principaux et étendus + gènes CPIC +/- 10 kb	18 366	Y compris les régions régulatrices	SNP néandertaliens[17]	1 498	Ascendance néandertalienne et migration des populations humaines
AIM[5]	2 794	Marqueurs d'identification ancestrale	Couverture du dépistage génétique du nouveau-né/porteur	24 051	Gènes associés aux maladies infantiles comprises dans le panel de séquençage des maladies héréditaires TruSight[MC18]
APOE[7]	11	Maladie cardiovasculaire, maladie d'Alzheimer et cognition	Catalogue NHGRI-EBI GWAS[2]	30 999	Marqueurs provenant d'études d'association pangénomique (GWAS) publiées
Gènes du phénotype sanguin[8]	1 786	Phénotypes sanguins	PharmGKB[3,19], tous	4 684	Variation génétique associée à la réaction aux médicaments
ClinVar[1], variants	20 059	Relations entre les variations, les phénotypes et la santé humaine	PharmGKB, niveau 1A	218	
ClinVar, pathogènes	3 032		PharmGKB, niveau 1B	7	
ClinVar, probablement pathogènes	1 351		PharmGKB, niveau 2A	33	
ClinVar, bénins	8 072		PharmGKB, niveau 2B	44	
ClinVar, probablement bénins	2 820		PharmGKB, niveau 3	1 720	
ClinVar, VUS	4 199		PharmGKB, niveau 4	406	
COSMIC[9], gènes	290 137	Mutations somatiques du cancer	RefSeq[20], UTR 3'	13 249	Régions non traduites 3'[d]
CPIC[10], tous	480	Variants pouvant indiquer des lignes directrices pour optimiser la pharmacothérapie	RefSeq, UTR 5'	6 000	Régions non traduites 5'[d]
CPIC-A	331		RefSeq, tous les UTR	18 677	Régions non traduites[d]
CPIC-A/B	3		RefSeq, +/- 10 kb	378 074	Régions régulatrices[d]
CPIC-B	17		RefSeq, promoteurs	14 181	2 kb en amont pour inclure les régions du promoteur[d]
CPIC-C	42		RefSeq, régions d'épissage	3 178	Variants aux sites d'épissage[d]
CPIC-C/D	1				
CPIC-D	58				

a. Le nombre de marqueurs de chaque catégorie peut varier selon les calculs internes.
b. Le CMH étendu est une région d'environ 8 Mb.
c. De tous les gènes connus.

Abréviations : ACMG : American College of Medical Genetics; ADME : absorption, distribution, métabolisme et excrétion; AIM : ancestry-informative marker (marqueur d'identification ancestrale); APOE : apolipoprotéine E; COSMIC : Catalog of Somatic Mutations in Cancer (catalogue des mutations somatiques intervenant dans un cancer); CPIC : Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium; EBI : European Bioinformatics Institute; eQTL : locus de caractères quantitatifs d'expression; gnomAD : Genome Aggregation Database; GO CVS : annotation du système cardiovasculaire de la Gene Ontology; GWAS: genome-wide association study (étude d'association pangénomique); HLA : human leukocyte antigen (antigène leucocytaire humain); KIR : killer cell immunoglobulin-like receptor (récepteur de type immunoglobuline de cellules tueuses); CMH : complexe majeur d'histocompatibilité; NHGRI : National Human Genome Research Institute; PharmGKB : Pharmacogenomics Knowledgebase; RefSeq : NCBI Reference Sequence Database; UTR : untranslated region (région non traduite); VUS : variant of unknown significance (variant d'importance inconnue); WES : whole-exome sequencing (séquençage de l'exome entier); WGS : whole-genome sequencing (séquençage du génome entier)

3 AXE 3 ONCOLOGIE : DIAGNOSTIC ET DEPISTAGE

3.1 Contexte et méthode

Contexte

Dans le cadre de l'évaluation du Plan France Médecine Génomique (PFMG) par l'IGAS et l'IGESR, un groupe de travail dédié à l'axe cancer a été constitué à la demande des personnes qualifiées afin de proposer des orientations pour la poursuite et l'évolution du parcours de soins génomique.

En 2026, la génomique est un pilier central de l'oncologie à toutes les étapes du parcours de soin : prévention, dépistage, diagnostic, traitement et suivi. Le besoin anticipé pour les années à venir est majeur, permettant et accompagnant l'essor d'une oncologie plus personnalisée à toutes les étapes. Des défis persistent à l'échelle nationale et Européenne, incluant un accès encore inégal, le besoin de mécanismes de financement pérenne, des besoins élevés en standardisation, mais aussi en développement technologique. La France est l'un des pays moteurs de la coopération européenne en cancérologie et génomique. A noter, le rapport spécial 2026 de la Cour des Comptes Européenne sur le Plan Cancer Européen a souligné l'incertitude du financement européen au-delà de 2027 (la France ayant cependant une forte autonomie à cet égard), et le risque de non-soutenabilité pour certaines actions génomiques pan-européennes.

Méthode

Pour définir les orientations du PFMG français en oncologie, les sociétés savantes d'oncologie et d'oncogénétique ainsi que les parties prenantes majeures ont été sollicitées (INCa, CNP oncologie, SOFOM, groupes coopérateurs nationaux d'oncologie, Groupe Génétique et Cancer, Unicancer, APHP, CNEC, SFH, GEFPICS, onco-pédiatres, opérateurs actuels des plateformes, porteurs de pré-indications) ont été sollicitées par Frédérique Penault-Llorca et Suzette Delaloge.

Nous n'avons pas consulté les associations de patients cela reste à faire je pense

Les travaux se sont appuyés sur :

- Deux réunions successives dédiées et une réunion de synthèse (décembre 2025)
- Des consultations des différents porteurs de pré-indications
- Des contributions de QoL
- Une enquête en ligne sur les besoins pressentis pour les années à venir, menée de façon anonyme diffusée par les mêmes canaux que les réunions (224 réponses)
- Une réunion de retour suite à l'enquête

L'objectif n'était pas d'établir un bilan du PFMG1, mais de formuler des propositions d'orientations opérationnelles, scientifiques et organisationnelles pour le futur plan, dans un calendrier contraint.

Les comptes rendus des trois réunions ainsi que les supports de présentation sont joints à cette synthèse

3.2 Constats partagés issus des travaux

Constats clés

- **Besoin de clarifier** la place du PFMG dans l'offre globale de soins : première intention vs recours, articulation anapath/INCa/privé.
- Parcours amont perçu comme trop **complexe** : prescription, RCP, données cliniques ; **hétérogénéité** des pratiques et délais.
- **Modèle bi-zones** perçu comme **limité** ; vigilance forte sur **volumes/coûts** (ctDNA, MRD).
- Besoin de **données complètes de qualité** permettant évaluation et R&D
- **Service rendu aux patients atteints de cancer limité** par l'absence d'accès dans la majorité des cas à des traitements ciblés ou de l'immunothérapie

Rappel des préindications dans le cadre du PFMG en ajoutant les 3 nouvelles pré-indications (voir Annexe X1)

3.2.1 Une hétérogénéité des pratiques

Une des particularités de l'axe cancer est une organisation éparpillée malgré la stratégie décennale et la feuille de route INCa, avec des indications et des algorithmes non clarifiés de façon unifiée. L'organisation se fait en réseaux pour certaines pathologies présentes dans les pré-indications (18 réseaux labellisés INCa en 2025, voir Annexe x2), dans le cadre de RCP nationales (CAPI), d'autres n'ont pas d'organisation spécifique ni de recommandations ad-hoc nationales (cancers en rechute…). Certaines indications se sont fortement éloignées des préconisations initiales pour répondre aux besoins (exemple oncogénétique, via le Groupe Génétique et Cancer et la base nationale du consortium FrOG).
A des fins d'évaluation et de recherche, et globalement d'augmentation de l'impact du PFMG, une amélioration de la qualité des données cliniques et de suivi recueillies, ainsi que leur accès facilité semblent indispensables à tous.
Un besoin fort a été identifié de stratification et d'algorithmes concernant les pré-indications, permettant de bien définir le périmètre de la production centrale. Une structuration stratégique et évolutive de l'équilibre central/PFMG et périphérique/centres locaux est indispensable.
Les volumes potentiels élevés en oncologie (biopsie liquide en cancers avancés, MRD en précoces) imposent une stratification et un positionnement clair vis-à-vis des autres offres (nomenclature vs PFMG) et des capacités des LBM qui ne sont pas saturés à ce jour.

3.2.2 Un parcours complexe

L'organisation globale de l'offre de génomique en France est assez peu lisible pour certains usagers.
Complexité du parcours de soins
Un besoin urgent de clarification du périmètre du PFMG dans l'écosystème existant a été identifié. Le système souffre de la coexistence complexe et hétérogène sur le territoire d'offres juxtaposées pas toujours synergiques et variables selon les organisations, régions : laboratoires de bio-pathologie avec offre locale le plus souvent ciblée / plateformes INCa / laboratoires de génétique constitutionnelle / offres privées.
Une meilleure définition de la place exacte des différents acteurs associés à une cartographie nationale sont souhaités. Cette action permettrait de garantir l'autonomie, l'équité, l'équilibre public-privé et éviter la destruction du tissu local absolument crucial à l'oncologie quotidienne de demain. Ceci devrait également permettre d'adresser la problématique, malgré les efforts majeurs engagés, de la persistance d'une certaine hétérogénéité d'accès, mal évaluée à ce jour. Le plan doit permettre et faciliter une harmonie à l'échelle nationale.

La multiplicité des outils de prescription a été mentionnée à de nombreuses reprises et un système unifié est souhaité par beaucoup. L'hétérogénéité des délais de rendu a été pointée à de nombreuses reprises. Les RCP d'amont sont considérées comme superflues et trop nombreuses sur certaines indications. Des indications claires associées à des recommandations nationales partagées et des algorithmes décisionnels, ainsi qu'une meilleure formation des prescripteurs, devraient permettre une amélioration de l'accès et l'équité territoriale, de l'homogénéité des pratiques, et des délais de réalisation en supprimant les RCP inutiles.
Le modèle actuel bi-zone est généralement perçu comme limité (robustesse, résilience, équité). Certains risques ont été pointés dont celui d'un déploiement incontrôlé du ctDNA ou de la MRD, associé à un risque majeur de volumétrie ingérable, et qui doit rester dévolu à des panels réalisés sur une offre locale. Une proposition de labellisation des centres périphériques avec cahier des charges, partage de données a été formulée.
Le besoin de plus d'interaction et communication a été mentionné à de nombreuses reprises.

Besoin de la clarification de la gouvernance
Une clarification des orientations stratégiques et de la gouvernance du PFMG semblait indispensable à tous. Les rôles du PFMG en exécution versus coordination devraient être mieux précisés.
Par ailleurs, une clarification des missions de soins versus innovation du PFMG semblent indispensables, incluant des boucles innovation-implémentation bien définies et salvatrices pour l'évolution long terme du système.

3.2.3 Un consensus très large sur certaines évolutions clés

Les indications médicales
Les besoins en génomique du cancer sont identifiés par tous comme majeurs et en croissance forte dans les années à venir, dans toutes les phases de la maladie, prévention, dépistage, diagnostic, traitement en phase localisée et avancée.
Cependant, les besoins en dépistage précoce restent très limités (très peu de réponses, essentiellement en hématologie) et la plupart des réponses obtenues et des discussions ont concerné avant tout la maladie avancée où se concentrent environ 80 % des besoins actuellement.
Les besoins restent par ailleurs hétérogènes selon les pathologies, pour ce qui concerne en particulier l'utilisation d'une offre simple locale (panels, circulant) versus le recours à du pan-génomique complexe.
Le besoin considéré « fort » (défini ici comme concernant ≥ 70 % des patients) à venir dans les cinq prochaines années en panels tumoraux (offre hors PFMG) concerne plus de 75 % des pathologies, quasi 100 % en phase avancée de la maladie. A ce titre, 50 % des répondants identifient un besoin fort en génome tumoral dans les maladies avancées, concernant toutes les pathologies, en tête poumon, sein, ORL, prostate, colon, tumeurs rares, ovaire, mélanome, sarcomes, leucémies.
Au-delà du génome, des besoins émergent depuis quelques années en transcriptome (30 % des réponses obtenues mentionnent un besoin fort à venir), méthylome (22 %), surtout en maladie avancée.
Le circulant (cfDNA) est fortement demandé en oncologie avancée mais repose avant tout sur du panel (60 % des répondants considèrent la demande forte). Cependant, le méthylome circulant émerge (25 %).
On notera que dans l'objectif de dépistage précoce des cancers, le méthylome et fragmentome circulants, restent exploratoires à ce stade et du domaine de la recherche (avec l'échec de la grande étude prospective du NHS anglais utilisant le test Grail-Galleri qui repose sur du méthylome circulant), mais à surveiller de façon rapprochée avec un besoin de veille et de compétences technologiques potentiel très élevé en France si une autonomie est souhaitée dans les années à venir. Ce besoin de veille scientifique, médicale et technologie est essentielle à la partie cancer du plan devant l'évolutivité extrêmement importante de l'oncologie.
Enfin la demande d'oncogénétique est assez claire pour les oncogénéticiens qui la définissent dans un cadre de coopération nationale, elle concerne avant tout la classification de variants indéterminés. On rappellera la fréquence d'identification de variants constitutionnels en rapport ou non avec le cancer, lors de la réalisation des panels, et une organisation avec des algorithmes partagés serait souhaitée,

incluant un parcours de soins oncogénétique en cas de découverte de variant de prédisposition ou de score de risque polygénique élevés (PRS) au cancer lors de génomes faits pour d'autres indications.

Evolutions technologiques

Le *long-read* est plébiscité permettant l'association des diverses techniques, dont génome et méthylome en particulier, pour le diagnostic, et de plus en plus la prise en charge thérapeutique (voir ci-dessus). Il ne pourra être réalisé que sur tissus congelé.

Pour certaines pré-indications d'oncologie, les analyses tissulaires sur tissu fixé sont indispensables, permettant d'éliminer une grande partie des inégalités d'accès antérieures. L'acquisition de tissu congelé pourrait être réalisé dans un second temps et acheminé au sein des laboratoires du PFMG pour analyse WGS complémentaire.

Les outils et compétences bio-informatiques du PFMG sont un point fort à l'échelle nationale et internationale, à renforcer et exploiter, mais l'évolution de l'écosystème logiciel doit être adaptatif et bien réfléchi.

Les discussions sur le choix des technologies les plus agiles, doivent être alignées dans les laboratoires, permettant une stratégie unifiée d'évolution et d'investissement.

3.3 Retours des différentes composantes et bilan / futur des pré-indications

Cette section complète la synthèse en intégrant explicitement : (i) les retours des principales composantes consultées (sociétés savantes, réseaux, plateformes, agences, porteurs de pré-indications) et (ii) un focus dédié au bilan et aux perspectives d'évolution des pré-indications de l'axe cancer.

3.3.1 Retours des composantes consultées : messages convergents

Les travaux de l'axe cancer se sont appuyés sur des réunions dédiées et une réunion de synthèse, des consultations des porteurs de pré-indications et des contributions QoL ; une enquête en ligne anonyme (224 réponses) a également été réalisée pour objectiver les besoins pressentis des prochaines années.

Messages convergents rapportés par les contributeurs :

- Clarifier la place du PFMG dans l'offre globale de soins : première intention vs recours, et articulation avec l'anatomo-pathologie, les plateformes INCa, l'oncogénétique et les acteurs privés.
- Simplifier un parcours jugé trop complexe dans certains cas (prescription, RCP amont, collecte de données cliniques) et réduire l'hétérogénéité territoriale des pratiques et des délais.
- Positionner les technologies (WGS/WES/WTS, panels) selon des algorithmes et recommandations nationales partagées, en tenant compte des contraintes de volumétrie et de soutenabilité.
- Renforcer la qualité et la complétude des données (clinique/suivi tous les six mois) pour l'évaluation et la R&D, et mieux exploiter les données « cancer » produites.
- Éviter un recentrage exclusif sur l'innovation : consolider d'abord les acquis (parcours, délais, robustesse, accès aux prélèvements).

3.3.2 Pré-indications : bilan opérationnel (PFMG2025) et retours des porteurs. Organisation envisagée pour PFMG2

Les retours ci-dessous proviennent des porteurs de pré-indications et illustrent les volumes, les freins opérationnels et les besoins technologiques. Les chiffres sont présentés tels que rapportés par les contributeurs.

3.3.2.1 Oncogénétique – pré-indications GGC : situations très sélectionnées et succès

Deux pré-indications sont portées par le Groupe Génétique et Cancer (GGC) – **« cancers avec phénotypes tumoraux extrêmes et sans antécédents familiaux »** et **« cancers avec antécédents familiaux particulièrement sévères »**. Ces deux pré-indications PFMG correspondent à des situations de

deuxième intention après panels classiques réalisés dans le réseau d'oncogénétique français, non contributifs. Récemment, au génome constitutionnel est offerte la possibilité d'ajouter des analyses tumorales lorsque de la tumeur congelée est disponible. Une extension aux prélèvements FFPE est envisagée par le groupe, dès que possible.

Constat

- Ordres de grandeur estimés : ~1000 cas/an possibles à partir des données INCa (4 % de 25 000 cas index négatifs/an), dont ~10 % avec apparenté informatif accessible (~100 cas/an).
- Engagement initial : 50/an pour chacune des deux pré-indications ; bilan rapporté : 895 demandes validées en RCP nationale, 503 dossiers complets arrivés sur les deux plateformes (sur 6 ans) ce qui témoigne d'une adhésion importante des structures d'oncogénétique de terrain à ces deux pré-indications et d'un besoin réel pour la population.
    - Bilan fin 2025, sur 446 dossiers discutés en RCP d'aval, 25 résultats conclusifs (soit 5,6 %) et 84 explorations complémentaires demandées (principalement des VSI, dont les analyses approfondies fonctionnelles sont faites dans le réseau d'oncogénétique donc avec un financement RIHN). Au total 315 résultats non conclusifs pour le moment et 19 données incidentes.

Freins

- Logistiques et ressources humaines pour les consultations, la prescription, l'organisation des prélèvements et la disponibilité des tumeurs congelées

Organisation actuelle

- Hors-PFMG : panels oncogénétiques classiques type « HBOC », « Lynch » etc. Dans le réseau d'oncogénétique français selon les recommandations du GCC. Ces panels indispensables à l'adressage dans le PFMG devraient être financés par une MIG pour les établissements effecteurs lorsque le patient est éligible à une des deux pré-indications, suite à cette analyse.
    - Dans-PFMG : WGS constitutionnel en trio le plus souvent et analyses tumorales (WGS/WES/RNA-seq) sur tumeur congelée si disponible.
    - Lien avec les bases FRoG pour interprétation des VSI

Positionnement

- Absence de plus-value à passer en exome/génome « first » à ce stade (rendement diagnostique faible et volumétrie potentielle très élevée).

Perspectives (horizon ~10 ans)

- Evolution attendue des pratiques avec diffusion de l'exome/génome en routine

Propositions pour PFMG2

- **Analyses complémentaires PFMG2** : PRS, méthylation, long-read et interaction croissante avec le tumoral (incluant ADN tumoral circulant), y compris dans des contextes de dépistage/prévention.
- **Positionnement de l'oncogénétique plutôt avec la cancérologie** que les MR dans PFMG2 en raison de convergence des sujets, étude constitutionnelle parallèle à celle des tumeurs dans les autres pré-indications et de la généralisation de l'analyse tumorale dans les pré-indications d'oncogénétique. A l'inverse la majorité des analyses réalisées sont proches de celles des MR de même que les outils. Cette thématique est « à cheval » entre les deux grands champs du plan. Il serait intéressant à l'occasion du PFMG2 de discuter de son positionnement.

3.3.2.2 Leucémies aiguës de l'adulte – prédispositions et diagnostic

La pré-indication « **Leucémies aiguës de l'adulte avec histoire familiale** » est portée par l'intergroupe CIGAL. Elle correspond à des situations de deuxième intention, après panels classiques, réalisés dans les plateformes spécialisées locales habilités, rendus non contributifs. Le recours aux panels locaux permet de résoudre environ les trois quarts des cas. La question d'une éventuelle prédisposition familiale est cruciale et urgente dans les situations d'allogreffe, à partir d'un donneur apparenté. L'intérêt est de découvrir de nouveaux mécanismes de prédisposition.

Constat

- Ordres de grandeur estimés : 300–350 cas/an soit environ 10 % des leucémies de l'adulte
- Contrainte de délai : nécessité de garder des panels rapides pour des situations urgentes (notamment choix d'un apparenté donneur en contexte d'allogreffe).
- le recrutement a été lent à se mettre en place mais aujourd'hui plusieurs familles ont pu être caractérisées.

Organisation actuelle

- Hors-PFMG : panels oncogénétiques classiques de prédisposition aux leucémies selon les recommandations en vigueur (SNV et CNV). Ces panels indispensables à l'adressage dans le PFMG devraient être financés par une MIG pour les établissements effecteurs lorsque le patient est éligible à la pré-indications, suite à cette analyse.
    - Dans-PFMG : WGS, **WTS** afin d'étudier expression et épissage., car les prédispositions les plus fréquentes impliquent des gènes d'épissage, cela pourrait améliorer le rendement diagnostique.
    - Positionnement : Absence de plus-value à passer en exome/génome « first » à ce stade (rendement diagnostique faible).

Perspectives (horizon ~10 ans)

- Evolution attendue des pratiques avec diffusion de l'exome/génome en routine

<u>Propositions pour PFMG2</u>

3.3.2.3 Orientation 12– Poursuivre les actions diagnostiques du plan précédent et consolider l'existant

- **Analyses complémentaires PFMG2** : épissage, PRS, méthylation, *long-read* et interaction croissante avec le tumoral (incluant ADN tumoral circulant), y compris dans des contextes de dépistage/prévention.

Pré-indication : « **Patients adultes atteints de leucémie aiguë au diagnostic, éligibles à un traitement actif** » : ordre de grandeur rapporté 3500–4000 nouveaux cas/an, dont environ la moitié dans le périmètre « éligible » ; chiffre potentiel initial cité : 1200 patients/an.

Freins identifiés :

- Consentement pour la part constitutionnelle au diagnostic
- Accès au tissu normal rémission, biopsie cutanée, solution possible tri CD3 si présents).
- **Accès au tissu normal** Le geste de biopsie cutanée (pour étude directe ou après culture de fibroblastes) est difficile au diagnostic de leucémie aiguë. Les prélèvements jugaux ou de salive ne sont pas adaptés en raison de la contamination par des cellules hématopoïétiques. La meilleure piste est probablement le tri CD3 (sous réserve qu'il en reste).

Organisation actuelle

- Hors-PFMG : panels de débrouillage locaux. Ces panels indispensables à l'adressage dans le PFMG devraient être financés par une MIG pour les établissements effecteurs lorsque le patient est éligible à la pré-indication, suite à cette analyse.
- Dans-PFMG : WGS tumoral, WES tumoral, WTS tumoral et analyse constitutionnelle par WGS en parallèle

Propositions pour PFMG2

3.3.2.4 Cancers rares / échec thérapeutique : montée en charge mais parcours contraignant

Les retours issus du bilan SEQOIA soulignent une difficulté pratique à distinguer « cancers rares » vs « cancers en échec thérapeutique », de nombreux cas cumulant les deux dimensions. En considérant conjointement ces deux pré-indications, il est rapporté qu'en 2025 plus de 1 000 patients ont été inclus, traduisant une montée en charge significative du dispositif.

Pré-indication « Cancers rares »
Le PFMG reprend une définition opérationnelle du cancer rare fondée sur une incidence annuelle inférieure à 6 cas pour 100 000 habitants, en cohérence avec l'organisation nationale des cancers rares portée par l'INCa. Ces cancers rares pourraient correspondre à près de 20 % des cancers. Cette pré-indication concerne les patients atteints de cancers rares pris en charge dans les réseaux labellisés de l'INCa, en rechute ou non curable. Il existe, une seconde entrée, par laquelle sont notamment éligibles les patients atteints d'un cancer rare solide, à n'importe quel stade, avec une espérance de vie supérieure à 3 mois, lorsqu'ils ne relèvent pas d'un centre expert INCa dédié.

Constat

- La pré-indication "cancers rares" du PFMG est une pré-indication hautement pertinente, car elle cible des patients pour lesquels l'expertise histologique et la génomique large ont une forte valeur ajoutée potentielle. Son principal atout est son adossement aux réseaux experts INCa.
- Hétérogénéité intrinsèque des cancers rares : sous le terme "cancers rares", on agrège des situations extrêmement différentes : sarcomes, tumeurs gynécologiques rares, tumeurs thymiques, tumeurs rares du SNC, tumeurs endocrines rares, cancers cutanés rares, la plupart des cancers héréditaires
- Selon l'entité, le besoin peut relever d'un raffinement diagnostique, d'une reclassification, d'une recherche de cible thérapeutique, d'un enjeu pronostique, ou d'une orientation vers un essai.
- Pour bon nombre de cas, cette pré-indication bénéficie de l'expertise de terrain des réseaux labelisés INCa, qui effectuent un pré-triage des cas via des panels dédiés interprétés soit par des biologistes soit par des pathologistes en fonction des organisations locales
- Une évaluation détaillée des cas adressés est en cours (cohorte SONCO).
- Un essai clinique : « MULTISARC » a été adossé à cette pré-indication. Il porte sur les sarcomes des tissus mous, avec 439 patients randomisés et 10 thérapies ciblées disponibles dans le cadre de l'essai. Dand le bras « NGS » 47 % des patients avaient une altération ciblable et 36 % d'entre eux ont pu être inclus dans un des bras de traitement de l'étude. Des premiers résultats ont été présentés en communication orale au congrès de *l'European Society of Medical Oncology* (ESMO) en septembre 2024. Une publication est en cours de rédaction sur une partie de l'essai est en cours. Elle porte sur 26 patients inclus dans le bras olaparib-durvalumab, dont 32 % (8 patients) ont bénéficié significativement du traitement (PFS de plus de six mois).

Organisation actuelle

- Hors-plan :
  - Dans les réseaux labelisés INCa : expertise anatomopathologique et panel diagnostiques de débrouillage large panels ADN, ARN, méthylome (selon indications en particulier pour les sarcomes) et RCP d'adressage.
  - Hors réseaux labelisés INCa : panel local +/- et RCP d'adressage
- PFMG :
  - WGS tumoral, WES tumoral, WTS tumoral, signatures et WGS constitutionnel en parallèle

Proposition pour PFMG2

- Garder la même organisation, autoriser dans certains cas après accord de la coordination de la pré-indication, un adressage FFPE mais la congélation reste le standard, un des objectifs prioritaires restant la caractérisation de ces cancers rares.
- Ajouter l'analyse du méthylome et autres analyses plus poussées du WTS tumoral
- Opportunité de segmenter la pré-indication par grandes familles (sarcomes, SNC, gynécologie rare, tumeurs endocrines rares, etc.) pour rendre l'évaluation plus fine et les parcours plus adaptés.
- Meilleure articulation avec les pré-indications « cancers réfractaires » et « cancers de phénotypes extrêmes » lorsque l'accès à des prélèvements tumoraux congelés est possible
- Sécuriser l'accès à des traitements hors AMM disponibles dans d'autres indications via un essai « drup-like » et à des essais cliniques y compris dans le réseau européen PRIME-ROSE
- Enjeu stratégique : structuration d'une offre concomitante d'ADN tumoral circulant (panels larges) pour dépistage/monitoring/résistances.

Articulation panels locaux : Pour cette large pré-indication, le PFMG ne se substitue pas aux panels dédiés locaux réalisés, le plus souvent, dans des centres experts. Ils demeurent indispensables pour la caractérisation histo-patho-moléculaire de ces tumeurs rares et devraient bénéficier d'un financement ciblé dans l'attente de leur validation par l'HAS si elle est programmée, sécurisé par exemple par une MIG au centre effecteur dans le cas contraire.

Cette pré-indication comptait pour 24 % des adressages « cancer » hors oncogénétique en 2023.

Cancers avancés en échec thérapeutique

Cette pré-indication concerne des cancers avancés en échec thérapeutique de première ligne après traitement standard, susceptibles de bénéficier d'une thérapie moléculaire ciblée dans le cadre d'un essai clinique (PRIMO), sous réserve de la présence d'un matériel tumoral disponible congelé, d'une espérance de vie d'au moins 6 mois; dans une situation après échec du traitement de 1re ligne ou des lignes suivantes et, lorsqu'un panel NGS ciblé n'a pas mis en évidence d'altération ciblable avec AMM. Cette pré-indication s'inscrit dans un maillage national de RCP-FMG tumeurs solides adultes, avec des RCP régionales couvrant l'ensemble du territoire dans les centres universitaires et CLCC

Organisation actuelle

- Hors-plan : panel NGS ciblé recommandé dans la pathologie tumorale ou panel de débrouillage si pas de panel recommandé (50-100 gènes) avec absence d'altération tumorale ciblable avec AMM. Matériel congelé disponible de biopsie récente
- PFMG : WGS, WES, WTS et analyse constitutionnelle en parallèle

Constat

- Complexité du parcours d'inclusion, notamment l'exigence de congélation tumorale ; faible part FFPE analysées à ce jour (9 % rapportés).
- Délais de réponse d'environ 2 mois entre la RCP-FMG d'amont et la RCP-FMG d'aval
- RCP d'amont ne filtrant pas toujours correctement les indications (absence de panel local de débrouillage)
- Nombreux cas non adressés en raison de la pratique de grands panels en local interprétés soit par des biologistes soit par des pathologistes en fonction des organisations locales
- Analyse PFMG : WGS tumoral, WES tumoral, WTS, signatures et WGS constitutionnel en parallèle
- Manque d'intérêt des cliniciens en raison du faible accès à des traitements même en cas de mise en évidence d'anomalies ciblables (absence d'AMM, critères d'accès à un essais clinique non remplis)
- Une évaluation détaillée des cas adressés est en cours (cohorte SONCO).

Propositions pour PFMG2

- Allègement de la RCP d'amont et filtrage des dossiers avant envoi des échantillons sur les plateformes du plan
- Ouvrir plus largement l'accès aux prélèvements FFPE, l'objectif ici étant le traitement plus que la caractérisation fine de la maladie comme dans la pré-indication cancers rares, dans ce cas le WES tumoral et le WTS tumoral seront privilégiés.
- Bien préciser l'indication : en effet l'intitulé est plus restrictif que le contenu réel : le libellé insiste sur l'« échec thérapeutique de première ligne », alors que la fiche précise qu'elle concerne aussi les patients en échec des lignes suivantes, ce qui peut créer une ambiguïté de lecture et de pilotage
- Meilleure articulation avec la pré-indication « cancers rares »
- **Sécuriser l'accès à des traitements** hors AMM disponibles dans d'autres indications via un essai « *drup-like* » et à des essais cliniques y compris dans le réseau européen PRIME-ROSE
- Enjeu stratégique : structuration d'une offre concomitante d'ADN tumoral circulant (panels larges) pour dépistage/monitoring/résistances.
- Utilisation d'un outil d'IA pour mieux sélectionner les patients (aide à la RCP d'amont) et pour aider à la rédaction des comptes rendus (meilleure compréhension de l'interprétation des données)

Articulation panels locaux : Pour cette large pré-indication, le PFMG ne se substitue pas aux panels dédiés locaux réalisés, le plus souvent dans des centres locaux, non spécialisés. Ils demeurent indispensables pour l'adressage des patients dans cette pré-indication et devraient bénéficier d'un financement ciblé dans l'attente de leur validation par l'HAS si le patient est adressé vers PFMG (par exemple une MIG forfaitaire au prorata des inclusions).

Cette pré-indication comptait pour 37 % des adressages « cancer » hors oncogénétique en 2023.

3.3.2.5 Orientation 12.1 Cancers rares et hémopathies /diagnostics difficiles (incluant les cancers et hémopathies avec prédisposition familiale, lymphomes).

Objectif diagnostique et théranostique si possible prélèvements congelés, débrouillage local indispensable pour adressage. Proposition de fusion des indications leucémies aiguës ; de modification de l'indication lymphome diffus à grandes cellules pour un accès au PFMG à la première ligne thérapeutique et ouvrir l'indication lymphome de diagnostic difficile aux hémopathies de diagnostic difficile.

- Tendance attendue : augmentation de l'activité avec recommandations des groupes coopérateurs, élargissement des patients éligibles (nouvelles molécules) et évolution des définitions génétiques.

- **Hors-plan** : Conservation de l'organisation locale indispensable pour la prise en charge urgente initiale et la RCP nationale pré-indication
- **PFMG2 :**
  - WES tumoral, WGS tumoral , WTS tumoral ; avec analyses nouvelles : épissage aberrants, exploitation de l'analyse de données d'expression en RNA-seq, signatures, fusions sur ADN génomique…)
  - En recherche
    - Développement du méthylome, analyse Long Read
    - Développement de technologies d'ADN circulant pourrait avoir un rôle très intéressant dans la MRD post greffe et au diagnostic de formes non leucémisées (sarcome myéloïde, lymphomes lymphoblastiques) et également en MRD (par exemple en post-greffe)
    - OMICs pour la recherche : protéomique, métabolomique
    - Possibilité de mettre en place des approches fonctionnelles en exploratoire, notamment lorsqu'adossées à des démarches européennes de standardisation/qualité (type projet LAL-T européen ALL-TARGET)
    - Lorsque l'accès à du tissu normal, cellules non leucémiques est impossible, exploration de pistes "bio-informatiques" de WGS/WES tumoral (appels de variants face à des bases de données ou PON de normaux de la base PFMG).

- **Articulation panels locaux** : le PFMG ne se substitue pas aux panels dédiés locaux pour certaines contraintes de délai (<48h) et de profondeur (VAF très faibles). Ils demeurent indispensables pour la prise en charge initiale de ces urgences thérapeutiques et devraient bénéficier d'un financement ciblé dans l'attente de leur validation par l'HAS.
  Pré-indication : « **Patients adultes atteints de leucémie aiguë réfractaire** » : ordre de grandeur : la moitié des patients éligibles à la pré-indication précédente vont rechuter. Soit environ 20-25 % du total des leucémies aigües de l'adulte. Ces patients sont, depuis l'ouverture de l'indication "diagnostic", screenés au diagnostic et pas re-testés en profondeur au stade réfractaire (analyses ciblées : voies de résistance, cibles thérapeutiques).

<u>Propositions pour PFMG2</u>

- Proposition : **fusion administrative des pré-indications** « diagnostic », « rechute/réfractaire » pour faciliter le suivi entre diagnostic et rechute.
- **Sécuriser l'accès à des traitements** hors AMM disponibles dans d'autres indications via un essai « drup-like » et à des essais cliniques y compris dans le réseau européen PRIME-ROSE

Ces deux pré-indications comptaient pour 10 % des adressages « cancer » hors oncogénétique en 2023.

3.3.2.6 Orientation 12.2. Cancers « *hard to treat* » dont les cancers et hémopathies en rechute résistante, CAPI, certains cancers rares : objectif avant tout thérapeutique (FFPE autorisée, RCP d'amont allégée et possible apport du ctDNA en parallèle)

3.3.3 Pédiatrie – couverture incomplète et enjeux de délai/données

Environ 2500 enfants sont atteints de cancers par an en France. Leur prise en charge en France est très structurée. Le réseau **SFCE** (Société Française des Cancers et leucémies de l'Enfant et de l'Adolescent) comprend 30 centres spécialisés labellisés, répartis sur le territoire et outre-mer garantissant une prise en charge pédiatrique experte. Il existe un maillage territorial de cinq **OIR** (**organisation inter-régionale de recours)** labellisées en 2024 par l'INCa qui coordonnent les **RCP pédiatriques inter-régionales (RCPPI) et permettent de l'adressage vers PFMG.** Le champ est couvert par deux pré-indications : « **cancers et leucémies pédiatriques au diagnostic** », et « **cancers et leucémies pédiatriques en échec de traitement** »,

Constat actuel
Pour la pré-indication « cancers et leucémies pédiatriques au diagnostic », il est rapporté que, pour les tumeurs solides (focalisées essentiellement sur les tumeurs de haut risque : neuroblastomes, tumeurs cérébrales, tumeurs rares, ostéosarcomes), les prescriptions ne concerneraient qu'environ 20–30 % des cas potentiellement éligibles.
Les analyses actuelles sur le plan mobilisent tumeur + germinal (WGS/WES et RNA-seq) sur tissu congelé au diagnostic ou au maximum de moins de trois mois en cas d'échec de traitement.

- Points positifs :
  - Circuit sur les deux plateformes qui fonctionnent après les premières difficultés de prescription – au moins pour les tumeurs solides ; les équipes de bio-informaticiens et biologistes associés aux plateformes pour le programme sont excellentes avec de hautes qualités et une collaboration depuis des années à travers de la recherche clinique ;
  - RCP nationale avec connaissance des essais cliniques ;
  - Accès facilité par rapport à d'autres pré-indications à des thérapies innovantes via les programmes développés dans les CLIP[2] spécialisés, à des thérapies hors AMM via la cohorte SACHA, mais qui concerne uniquement 5-10 % des patients pédiatriques en échec de traitement avec des altérations souvent déjà recherchées en standard ;
  - Connexion étroite des programmes de profilages avec les essais thérapeutiques de « preuve de concept » afin d'explorer des thérapeutiques ciblées innovantes pour des tumeurs complexes et qui nécessitent des analyses de recherche supplémentaires.
- Freins cités :
  - Délai entre prescription et obtention du résultat
  - Manque d'évolutions technologiques et absence d'intégration de nouvelles méthodes
  - Absence d'accès aux données pour la recherche.
- Difficultés rencontrées
  - Difficulté majeure d'obtention des données de patients individuels par le CAD entrainant des délais importants des analyses inclus dans les protocoles cliniques en cours et ré-analyses coûteuses dans des plateformes spécialisées
- Situation particulière de l'oncologie pédiatrique :
  - Forte expertise ultra spécialisée locale dans les centres experts et existence de multiples données cohortes dans les laboratoires de recherche, avec une approche de médecine de précision afin de guider les traitements des patients en échec de traitement standard à l'aide des analyses biologiques a haut-débit
  - Le programme PFMG a constitué une opportunité exceptionnelle de poursuivre et contribuer à la prise en charge pour un input directement pour des patients, qui était menée uniquement par la recherche, des protocoles cliniques qui ont été construit pour des recherches associées.
  - Centres de recherche d'excellence en pédiatrie labélisés INCa avec une articulation avec le CAD aujourd'hui quasi inopérante, délétère.

<u>Propositions pour PFMG2</u>
Fusionner les deux pré-indications en cancérologie pédiatrique avec une orientation des dossiers qui sera mise en place par le groupe de travail
Organisation optimale du circuit d'analyse entre local et PFMG.

- Hors-plan Première analyse rapide par panel local large dans les centres spécialisés en oncopédiatrie, avec une profondeur de séquençage élevée (1000X avec UMIs) adapté au type tumoral, pouvant être large dans certaines indications de diagnostic plus complexe ou en hémato-

oncologie par panel large dans les centres spécialisés en oncopédiatrie, avec une profondeur de séquençage élevée (1000X avec UMIs) et analyse constitutionnelle en parallèle.

- PFMG2 : analyse locale suivie, dans tous les cas, d'une analyse plus large et dynamique sur les plateformes PFMG, incluant le clustering sur RNA-SEQ, méthylome, *long read*, multiomic permettant des réanalyses et l'exploration continue des données existantes selon les avancées de recherche, incluant analyses supplémentaires plus exhaustives – soit par la plateforme et/ou en lien avec les groupes de recherche spécialisés sous réserve d'un accès aux données. Selon les pathologies, un développement en recherche de suivi de la MRD, cancer spécifique avec des profondeurs d'analyse très importante (30 000X) devra être développée en lien avec les centres PEDIACRIEX.
- En pratique, le premier niveau d'analyse rapide permet d'obtenir des résultats en 10 à 15 jours permettant de répondre à des besoins cliniques immédiats, y compris d'identifier des cibles moléculaires thérapeutiques en cas de rechute. Ce premier panel devrait être budgétisé sous la forme d'une MIG pour les établissements effecteurs puisqu'il n'est pas dans le calendrier des évaluations de l'HAS. Le second niveau d'analyse permet une meilleure compréhension des mécanismes génétiques en cause dans ces cancers pédiatriques, d'établir des signatures et des biomarqueurs de réponse/résistance aux traitements.

Articulation PFMG – centres de recherche intégrée d'excellence (PEDIACRIEX)

- Mise en place d'un **comité spécifique pour élaborer une stratégie PFMG en oncohématologie pédiatrique** définir les besoins, les technologies à implémenter et la stratégie de recherche en lien avec les PEDIACRIEX, les programmes MAPPYACTS / MAPPYACTS-2, les CLIP^2 et les essais cliniques : cela pourra concerner le développement technologique et analytique (outils bio-informatiques pour répondre aux différentes questions)
- Permettre l'accès aux données individuelles (patient par patient) dans le CAD dans un délai raisonnable / automatique à la validation du compte rendu en RCP moléculaire

Ces deux pré-indications comptaient pour 24,5 % des adressages « cancer » hors oncogénétique en 2023.

3.3.3.1 Orientation 12.3 Cancers et hémopathies pédiatriques : vers un génome systématique (réseau SFCP, screening large hors plan indispensable, prélèvement congelés dans PFMG. Fusion des pré-indications « au diagnostic » et « en rechute »

3.3.4 CAPI (cancers de primitif inconnu) : dynamique réseau et bascule progressive vers FFPE

La pré-indication **« cancers de primitif inconnu »** (CAPI) du PFMG concerne les patients ayant un cancer solide dont l'origine ne peut pas être déterminée sur les marqueurs histologiques, quel que soit le stade de la maladie, mais uniquement pour les cas incidents, avec une espérance de vie > 3 mois. Les CAPI représentent environ 2 à 3 % des cancers en France, soit près de 7 000 nouveaux cas/an, avec un pronostic historiquement défavorable et relevant habituellement d'une chimiothérapie empirique. La génomique y a une double valeur : identifier un tissu d'origine putatif en complément du travail initial des pathologistes et/ou détecter une altération ciblable orientant le traitement.

Constat

Portée par une RCP nationale active, nous disposons d'un chiffrage et d'un bilan précis de cette pré-indication, par le biais d'une publication de 2025 (Watson et al 2025) portant le bilan de la RCP nationale CAPI pour 277 patients avec un diagnostic présumé de CAPI, discutés entre juin 2020 et décembre 2023. Le premier constat est que **11 % ont été reclassés comme non-CAPI**, ce qui est déjà en soi un impact diagnostique majeur de la RCP nationale. Cette RCP est organisée en deux temps RCP 1 : validation du diagnostic et recommandation d'examen complémentaires (PFMG) et RCP 2 : proposition d'une orientation diagnostique et thérapeutique. Avant la RCP nationale, une suspicion de tissu

d'origine existait déjà dans 53 % des cas. Parmi les 187 patients pleinement caractérisés, une orientation diagnostique a été proposée dans 130 cas (70 %). Dans **64 % des cas résolus, la RCP2 a changé l'origine retenue par l'équipe locale**, et dans 64 % des cas, la conclusion reposait sur la combinaison des données cliniques, pathologiques et moléculaires. Le bilan montre des délais **encore trop longs** : environ 2 mois jusqu'à RCP1, 3 mois entre les RCP1 et RCP2 et une **attrition importante** : un quart des patients sont décédés avant la RCP2. Au final, 89 % des patients traités ont effectivement reçu un traitement conforme aux recommandations de la RCP, **85 % orienté par l'origine tissulaire** (« tissu-gnostique ») et **15 % de type « tissu-agnostique »** dirigé vers une altération moléculaire. Le **bénéfice clinique** a été démontré : survie globale de 19, 8 mois en cas d'identification du **tissu d'origine vs 11 mois,** HR **0,53**, p = **0,01**). Le bénéfice était surtout porté par les traitements **tissue-gnostic** (**19,8 mois**) ; les traitements **tissue-agnostic** donnaient une médiane de **13,5 mois**.
Activité PFMG 2025 : 212 nouveaux patients discutés en RCP CAPI nationale ; inclusion SEQOIA=124 et validation AURAGEN=56 (environ 2/3 relèveraient de SEQOIA). Une augmentation d'environ 50 patients/an est attendue, en lien avec la structuration du réseau national CAPI. Échantillons : 60 % congelé / 40 % FFPE en 2025 (vs 50/50 en 2024).
Constat

- La pré-indication CAPI dispose de preuves tangibles et mesurables de son utilité clinique
- Freins :
    - Délais
    - Attrition avant RCP2,
    - Accès limité aux traitements ciblés/essais pour les approches « tissu-agnostique ».

<u>Propositions pour PFMG2</u>

- Organisationnelle
    - **Adressage précoce**, simplifié avec renforcement des **équipes de coordination**,
    - Amélioration de la **logistique des prélèvements**,
    - Recours possible au FFPE si cela raccourcit les délais (congélation préférée),
    - Stratégie d'économie des petits prélèvements souvent épuisés par la stratégie de débrouillage par panels d'immunohistochimie dans les structures de pathologie locales (éducation), rôle de la RCP1 (qualification des échantillons)
    - Développement de centres/réseaux experts régionaux articulés à la RCP nationale.
- Tests
    - Hors-plan : panels NGS locaux de débrouillage, couplés à expertise anato-pathologique et clinique
    - PFMG2 : **WTS tumoral (prioritaire),** WES tumoral, méthylome tumoral, WGS si congélation et analyse WGS constitutionnelle en parallèle
- Perspectives recherche
    - Outils OMICs à affiner (comme TransCUPtomics)*
    - Enjeu stratégique : développement d'un panel biopsie liquide pour profilage large sur ctDNA (micro-biopsies, matériel limité).
- **Sécuriser l'accès à des traitements** hors AMM disponibles dans d'autres indications via un essai « drup-like » et à des essais cliniques y compris dans le réseau européen PRIME-ROSE

Articulation panels locaux : Pour cette pré-indication, le PFMG ne se substitue pas aux panels dédiés locaux de débrouillage. Ils demeurent indispensables pour une sélection pertinente des véritables CAPI, avant adressage des patients dans cette pré- indication et **devraient bénéficier d'un financement sécurisé (MIG ?) en l'absence d'une évaluation prévue de l'indication NGS CAPI au calendrier de l'HAS**). Cette indication comptait pour 3,5 % des adressages « cancer » hors oncogénétique en 2023.

3.3.4.1 Orientation 12.4 Favoriser un accès encadré à des thérapies ciblées disponibles hors AMM et à des essais cliniques "basket" : cancers réfractaires, leucémies, CAPI, cancers rares comme cela est déjà possible en oncologie pédiatrique, voir plus loin

3.3.5 Lymphomes – besoin FFPE et perspectives de 1ère ligne

Pré-indication **« Lymphomes B diffus à grandes cellules (LBDGC) en rechute/réfractaires » :** estimation rapportée ~5000 cas/an, avec ~1/3 de rechute (~1500) et ~1000 patients potentiellement éligibles à un traitement de 2e ligne « optimal ». A ce jour moins de 50 cas analysés.

- Constat : Activité très faible.
- Freins observés :
  - Recours à la congélation alors que dans le réseau LYSA les cas adressés aux pathologistes experts du réseau sont des FFPE,
  - Intérêt clinique du typage moléculaire fin des patients avec LBDGC pour améliorer la prise en charge thérapeutique à préciser auprès des cliniciens (RCP d'adressage).

Propositions pour PFMG2

- **Accès autorisé aux FFPE** (congélation si possible)
- **Hors-plan** : Panel de débrouillage en centre pilote : NGS ciblé (~60 gènes), RTMLPseq, FISH/caryotype, et approches type *long-read*/cartographie optique pour CNV et translocations équilibrées
- **PFMG2** :
  - Panel plateforme : WES tumoral au minimum + WTS tumoral, et WGS tumoral si congélation et analyse constitutionnelle WGS en parallèle
  - Intérêt du développement de la biopsie liquide à évaluer
- Evolution envisagée d'un **élargissement de la pré-indication à la première ligne thérapeutique** pour un accès à une classification moléculaire fine plus précoce.

Pré-indication « lymphomes de diagnostic difficile » : aujourd'hui ouverte à des centres pilotes avec un démarrage jugé difficile par les porteurs en raison de difficultés qui seront abordées plus loin. A ce jour, 37 cas ont été analysés et classés.
Freins observés

- Complexité de la RCP d'amont,
- Recours à la congélation alors que dans le réseau LYSA les cas adressés aux pathologistes experts du réseau sont des FFPE.

Propositions PFMG2

- **Accès possible aux FFPE** (congélation si possible, éventuellement dans un second temps) ce qui devrait permettre d'inclure progressivement environ 70 à 100 cas/an.
- **RCP d'amont non obligatoire** : centre pilote assure l'adressage
- **Hors-plan** : Panel de débrouillage en centre pilote qui entraine l'indication de transfert vers PFMG
- **PFMG2** ; Panel plateforme : WES, WGS si congélation, WTS avec analyse constitutionnelle en parallèle
- Evolution envisagée d'un **élargissement de la pré-indication vers les hémopathies de diagnostic incertain**.

Articulation panels locaux : Pour les deux pré-indications, le PFMG ne se substitue pas aux panels dédiés locaux réalisés dans des centres pilotes. Ils demeurent indispensables pour la caractérisation histo-patho-moléculaire de ces pré-indications et devraient bénéficier d'un financement ciblé dans l'attente de leur validation par l'HAS.
Ces deux pré-indications comptaient pour 1 % des adressages « cancer » hors oncogénétique en 2023.

3.3.6 Nouvelles pré-indications (5ème vague)

Les trois pré-indications suivantes viennent d'être validées lors de la 5e vague de priorisation. Elles ne sont pas encore opérationnelles ou commencent tout juste à l'être.

- Myélome : Éligibilité (avant RCP) : myélome nouvellement diagnostiqué pour lequel un panel NGS a été prescrit ; patient éligible à une intensification (<65 ans) ou sujet âgé 'fit'. https://pfmg2025.fr/professionnels/preindications-et-mise-en-place/myelome-multiple-au-diagnostic-chez-des-patients-non-fragiles/
- Lymphomes B cutanés primitifs réfractaires ou récidivants avec critères d'agressivité clinique (avant RCP)
- Prédisposition aux hémopathies malignes de l'enfant et de l'adolescent https://pfmg2025.fr/professionnels/preindications-et-mise-en-place/predisposition-aux-hemopathies-malignes-de-lenfant-et-de-ladolescent/

3.4 Pré-indications : enseignements transversaux et propositions pour le futur PFMG

En cohérence avec les orientations stratégiques (simplification du parcours ; clarification du périmètre PFMG vs offres locales), les retours des porteurs de pré-indications suggèrent plusieurs leviers structurants.

Leviers transversaux (synthèse) :

- Clarifier et, lorsque pertinent, regrouper les pré-indications dont les frontières sont subjectives (ex. cancers rares vs échec thérapeutique ; diagnostic vs réfractaires pour leucémies).
- Alléger les étapes amont (RCP pré-test) quand elles ne sont pas discriminantes, et standardiser les données minimales cliniques.
- Accélérer l'accès FFPE et généraliser les approches compatibles FFPE (notamment RNA-seq) en fonction de l'avis des porteurs de pré-indications.
- Structurer une offre ctDNA selon indications, en articulation avec les panels locaux (délais/profondeur), et intégrer progressivement méthylome/épissage/long-read selon maturité.
- **Sécuriser l'accès à des traitements** hors AMM disponibles dans d'autres indications via un essai « *drup-like* » et à des essais cliniques y compris dans le réseau européen PRIME-ROSE pour les leucémies de l'adulte et les trois indications de cancers solides (rares, réfractaires, CAPI)
- Mieux articuler soins et recherche : accès aux données, boucles d'apprentissage, et gouvernance claire des usages (soin/recours/recherche).

3.5 Tableau de lecture « pré-indications → freins → besoins → évolutions »

Pré-indication / groupe	Ordres de grandeur / activité	Freins dominants	Besoins technologiques prioritaires	Pistes d'évolution PFMG2
Oncogénétique GGC *Phénotypes tumoraux extrêmes sans ATCD familiaux + ATCD familiaux particulièrement sévères *Questionnement sur le positionnement de l'oncogénétique dans PFMG aujourd'hui avec MR et pas avec oncologie.*	Potentiel estimé : **~1000 cas/an**, dont **~100 cas/an** avec apparenté informatif accessible ; bilan rapporté : **895 demandes validées en RCP** et **503 dossiers complets** arrivés sur les plateformes en 6 ans, forte adhésion du terrain. Fin 2025 446 cas discutés en RCP d'aval : 5,6 % de cas résolus et 18 % de VSI en cours d'exploration	Aucun pour la prescription d'oncogénétique Situations **très sélectionnées**, adressage en **2e intention** après panels classiques non contributifs ; dépendance à la disponibilité d'un **apparenté informatif** et, pour les analyses tumorales, à une **tumeur congelée** disponible ;.	**Panel local de débrouillage sur plateformes d'oncogénétique WGS constitutionnel** (souvent en trio) ; ajout possible d'analyses tumorales +/- **WGS/WES/RNA-seq** sur tumeur congelée ;	Maintien en **2e intention** ; **financement sécurisé des panels locaux d'amont** ; élargissement progressif vers des approches de **prévention/dépistage** PFMG2 : **PRS, méthylation, long-read**, interaction accrue avec le tumoral, y compris **ADN tumoral circulant**. à horizon PFMG2. Positionnement dans PFMG2 avec oncologie
Leucémies aiguës de l'adulte avec histoire familiale (CIGAL)	Ordre de grandeur : **300–350 cas/an**, soit environ **10 %** des leucémies aiguës de l'adulte ; recrutement initial lent mais plusieurs familles déjà caractérisées.	Difficulté pour obtenir tissu / cellules normales	**Panel local de débrouillage sur plateformes d'oncogénétique PFMG WGS + WTS** pour étudier expression/épissage,	Maintien des **panels locaux urgents** avec financement sécurisé (notamment en contexte d'allogreffe et de choix d'un donneur apparenté) PFMG2 : **épissage**, **PRS**, PFMG**méthylation**, **long-read**, **interaction avec le tumoral** explorer des solutions de modélisation bioinformatiques lorsque le tissu normal manque.
Leucémies aiguës de l'adulte au diagnostic, éligibles à un traitement actif	**~1200 patients/an**. Cible quasiment atteinte	Obtention **consentement** pour la part constitutionnelle au diagnostic ; difficulté d'accès à un **tissu normal** contraintes de **délai** incompatibles avec certaines urgences thérapeutiques	**Panel local urgent (liste HAS) WGS tumoral**, **WES tumoral**, **WTS tumoral** + **WGS constitutionnel** en parallèle ;	Conserver un **premier niveau local urgent** (<48h) hors plan (financement à sécuriser PFMG2 : **épissage aberrant**, exploitation poussée des données d'expression RNA-seq, signatures, fusions sur ADN génomique, puis **méthylome**, **long-read**, **ctDNA**, et autres OMICs en recherche. explorer des solutions de modélisation bioinformatiques lorsque le tissu normal manque. Potentiel du **ctDNA** notamment en **MRD post-greffe** et dans les formes non leucémisées.

Leucémies aiguës réfractaires / rechute **Evolution proposée** **Fusion administrative proposée avec l'indication "diagnostic" pour faciliter le suivi longitudinal**	La moitié des patients éligibles à l'indication "diagnostic" vont rechuter, soit environ **20–25 %** du total des leucémies aiguës de l'adulte soit 600 patients/an	Les patients sont désormais souvent **screenés dès le diagnostic**, limitant le besoin de re-profilage profond au stade réfractaire	Ré-interrogation ciblée des **voies de résistance**, cibles thérapeutiques,	; sécuriser l'accès à des traitements hors AMM via un essai **drup-like**
Pédiatrie \cancers et leucémies *Au diagnostic + Échec de traitement* **Evolution proposée** **Fusion deux pré-indications pédiatriques**	Environ **2500 cancers pédiatriques/an** ; Tumeurs solides : couverture incomplète : **20–30 %** des cas potentiellement éligibles soit environ 600 cas/an; les deux pré-indications représentaient **24,5 %** des adressages "cancer" hors oncogénétique en 2023.	**Délais** +++ entre prescription et résultat incompatible avec PEC Manque d'**évolutions technologiques**, Accès jugé insuffisant aux **données individuelles** via le CAD, Articulation parfois difficile entre PFMG et recherche intégrée pédiatrique.	PFMG : **WGS/WES + RNA-seq** sur tumoral + germinal sur **tissu congelé** ;	Maintenir un **premier niveau local rapide avec budget sécurisé** (panel large, profondeur élevée, résultats en 10–15 jours) puis adresser systématiquement vers une analyse plus large PFMG ; PFMG2 : **RNA-seq clustering**, **méthylome**, **long-read**, **multi-omique**, ré-analyses dynamiques, développement de **MRD** à très forte profondeur, articulation avec **PEDIACRIEX**, **MAPPYACTS/MAPPYACT S2** et les CLIP[2].
Lymphomes B diffus à grandes cellules réfractaires **Evolution envisagée un élargissement vers la 1ère ligne**	Estimation rapportée : **~5000 cas/an**, dont **~1/3 de rechute** (**~1500**) et **~1000** patients potentiellement éligibles à une 2e ligne "optimale" ; activité actuelle jugée **très faible (moins de 50 cas testés)** **<1 % adressages cancer en 2023**.	Frein principal :tissu congelé Valeur clinique du typage moléculaire fin encore à mieux faire partager aux cliniciens articulation insuffisante avec les centres pilotes.	Hors plan : panel ciblé (~60 gènes), **RTMLPseq**, **FISH/caryotype**, PFMG : WGS, WES, WTS potentiellement **long-read/cartographie optique** ;	**Autoriser les FFPE** (congélation si possible) ; **Financer les panels locaux de débrouillage indispensables.** PFMG2 : au minimum **WES tumoral + WTS tumoral**, **WGS tumoral** si congélation, **WGS constitutionnel** en parallèle ; place possible de la **biopsie liquide** à évaluer.
Lymphomes de diagnostic difficile **Evolution possible élargissement aux hémopathies de diagnostic incertain.**	Démarrage difficile ; **37 cas** analysés et classés à ce jour ; <1 % des adressages "cancer" hors oncogénétique en 2023.	Congélation Activité encore limitée aux centres pilotes. **Complexité de la RCP d'amont**	Hors plan : panel local de débrouillage en centre pilote. PFMG : **WES**, **WTS**, **WGS si congélation**, constitutionnel en parallèle ;	**FFPE autorisé** (congélation préférée si possible) ; **Financer les panels locaux de débrouillage indispensables.** **RCP d'amont non obligatoire** pour les centres pilotes ; PFMG2 : si paraffine au minimum **WES tumoral + WTS tumoral**, **WGS si congelé+ WGS constitutionnel** place possible de la **biopsie liquide** à évaluer.

Cancers rares	Les cancers rares pourraient représenter près de **20 % des cancers** ; pré-indication jugée **hautement pertinente** ; elle représentait **24 %** des adressages "cancer" hors oncogénétique en 2023 ; avec les cancers avancés en échec thérapeutique, soit environ 600-700 cas cancers rares	Forte **hétérogénéité** des situations Besoins variables selon les entités Parcours parfois complexe mais déjà partiellement filtré par les **réseaux INCa** et leurs panels locaux.	Hors plan : panel local de débrouillage en centre expert réseaux INCa. PFMG actuel : **WGS tumoral, WES tumoral, WTS tumoral, signatures + WGS constitutionnel** ;	Garder l'organisation actuelle adossée aux réseaux INCa Pré-triage par panel local (financement à sécuriser, evaluation HAS en cours pour certains) PFMG2 : évolutions technologiques à prévoir : **méthylome**, approfondissement du **WTS**, recours au **FFPE** dans certains cas seulement Structuration d'une offre **ctDNA** large pour monitoring/résistances. Sécuriser l'accès aux traitements via un essai **drup-like**
Cancers avancés en échec thérapeutique clarifier l'intitulé (1ère ligne vs lignes ultérieures)	Pré-indication la plus volumique des cancers solides hors oncogénétique en 2023 : **37 %** des adressages**>1000 inclusions en 2025** rapportées conjointement.	**Parcours complexe**, RCP d'amont parfois peu discriminante, **congélation délais trop longs d'environ 2 mois** entre RCP amont et aval **faible intérêt clinique perçu** si l'accès aux traitements reste limité même en cas d'altération actionnable.	Hors plan : panel local adapté au type tumoral (certains en cours evaluation HAS) sans altération ciblable AMM. PFMG actuel : **WGS, WES, WTS + constitutionnel** ;	Pré-triage par **panel local** (financement à sécuriser, evaluation HAS en cours pour certains) **Alléger la RCP d'amont**, mieux filtrer avant envoi **Ouvrir plus largement le FFPE** pour PFMG2, priorité à l'ouverture **FFPE**, avec **WES tumoral + WTS tumoral,** privilégiés quand l'objectif principal est thérapeutique. Enjeu parallèle de **ctDNA** large. Mieux articuler avec "cancers rares" ; Sécuriser l'accès aux traitements via **drup-like** Envisager des outils d'**IA** pour la sélection des dossiers et l'aide à la rédaction.
CAPI / cancers de primitif inconnu	Environ **2–3 % des cancers**, soit **~7000 cas/an** en France Activité 2025 rapportée : **212 nouveaux patients** discutés en RCP nationale **3,5 %** des adressages "cancer" hors oncogénétique en 2023. Potentiel de + 50 patients/an	Freins dominants : **Accès à du matériel tumoral non épuisé et/ou congelé délais, attrition avant RCP2 (adressage trop tardif)** accès limité aux **traitements ciblés/essais** pour les approches tissue-agnostic ;	Analyse histo-pathologique et immunohistochimique de debrouillage et panel local de débrouillage PFMG : WGS, WES, WTS tumoraux et analyse constitutionnelle en parallèle (WGS)	Autoriser le **FFPE** si cela raccourcit les délais Pré-triage par **panel local** indispensable (financement à sécuriser, car indication non sur liste evaluation HAS) PFMG2 : **WTS tumoral prioritaire**, **WES tumoral**, **méthylome tumoral**, **WGS si congélation** et **WGS constitutionnel** en parallèle perspective stratégique : **ctDNA** en parallèle ; IA : **TransCUPtomics**. Sécuriser l'accès aux traitements via essai **drup-like**

5e vague — nouvelles pré-indications *Myélome au diagnostic, Lymphomes B cutanés primitifs réfractaires/récidivants, Prédisposition aux hémopathies malignes de l'enfant/adolescent	Pré-indications **tout juste validées** ou en cours d'opérationnalisation ; recul encore limité.	Freins non encore complètement documentés ; enjeu principal : mise en place opérationnelle, qualification des patients et articulation avec les circuits existants.	Besoins à préciser selon les pré-indications ; logique probable d'articulation entre panels locaux rapides et analyses PFMG plus larges.	À suivre dans PFMG2 avec une évaluation précoce des volumes, des délais et des besoins analytiques spécifiques.

3.6 Orientations stratégiques proposées pour le futur PFMG – axe cancer

Plusieurs orientations ont été discutées et les orientations suivantes sont apparues comme prioritaires

3.6.1 Orientation 13 – Simplifier et rationnaliser le parcours de soins génomique en oncologie (oncogénétique et tumoral)

Action prioritaire sur un plan organisationnel afin d'améliorer l'accès et l'équité, améliorer l'efficience et la qualité de prise en charge dans le PFMG – axes cancers.
Actions

Il s'agit de poursuivre le déploiement des indications à valeur clinique démontrée (dont cancers rares, leucémies en rechute, et autres cancers hématologiques, cancers pédiatriques, diagnostics difficiles, VSI en oncogénétique), en intégrant nouvelles indications ou en fusionnant certaines et technologies (WGS, transcriptome et méthylome) selon pertinence et maturité, tout en assurant un financement pérenne et stabilisé des tests nécessaires à réaliser hors-plan.

Indications

3.6.1.1 Cancers rares et hémopathies /diagnostics difficiles (incluant les cancers et hémopathies avec prédisposition familiale)

Les objectifs du PFMG sont ici à la fois diagnostiques et théranostiques. Comme cela a bien été montré dans PFMG1 pour les sarcomes par exemple, une dynamique de coordination avec analyse des données et évaluation permettra des avancées potentiellement majeures sur le plan médical et scientifique. Le PFMG devrait s'associer à la recherche clinique et une interface commune permettant d'identifier l'accès aux traitements pertinents et aux essais cliniques serait bienvenue. La collaboration proche avec les 18 réseaux de tumeurs rares doit être renforcée.

3.6.1.2 Hémopathies, cancers réfractaires

Les objectifs sont ici théranostiques avant tout, en collaboration rapprochée avec les centres d'excellence et les réseaux de soins, permettant l'accès aux molécules et solutions innovantes, dans le cadre en particulier de la recherche clinique. Ici aussi, une dynamique d'évaluation et d'apprentissage est indispensable

3.6.1.3 Cancers et hémopathies pédiatriques : vers un génome systématique

Il serait pertinent que le PFMG2 considère une analyse des bénéfices attendus d'un accès systématique au séquençage complet du génome pour tous les enfants atteints de cancers, pratique déjà en place dans plusieurs pays Européens. Un groupe de travail pourrait être mis en place pour analyser et planifier une telle action, insérée dans la stratégie décennale française et le plan cancer Européen.
Les objectifs seraient théranostiques, diagnostiques, préventifs (seconds cancers et autres pathologies associées) mais aussi scientifiques dans un engagement fort vers l'éradication des cancers pédiatriques à moyen terme.
Actions
Les moyens/actions principaux identifiés pour cet objectif incluent

- Une harmonisation des interfaces anapath/oncogénétique/RCP
- Des recommandations et algorithmes nationaux pour toutes les indications
- Une préservation des acquis (délais raccourcis, parcours, abandon du tout-congelé)
- Le renforcement du rôle du PFMG dans le recours pour la sortie des impasses diagnostiques (subsidiarité ou complémentarité)

- Une augmentation des rendements pour les cas négatifs ou indéterminés en combinant technologies et relectures coordonnées
- Une cartographie de l'offre hors PFMG et harmoniser les interfaces avec les réseaux d'anapath et d'oncogénétique
- Un équilibre entre cohérence nationale et couverture des besoins (prioritaire) versus introduction de nouvelles technologies.

3.6.2 Orientation 13.1 Recommandations nationales et algorithmes décisionnels unifiés définis par l'INCa/la HAS en association avec les réseaux de tumeurs rares et les sociétés savantes

3.6.2.1 Orientation 13.2 Cartographie de l'offre nationale génomique en oncologie et oncogénétique et articulation avec l'offre locale première étape indispensable à l'adressage

- Clarifier et, lorsque pertinent, regrouper les pré-indications dont les frontières sont subjectives (ex. cancers et leucémies pédiatriques au diagnostic et en rechute ; leucémies aiguës de l'adulte au diagnostic éligibles à un traitement et en rechute). Questionner le rattachement de l'oncogénétique à l'oncologie

3.6.2.2 Orientation 13.3 Allègement des RCP d'amont (après avis de porteurs de préindication) quand elles ne sont pas discriminantes

Simplifier et rationnaliser le parcours de soins a été identifié comme une action prioritaire sur un plan organisationnel afin d'améliorer l'accès et l'équité, améliorer l'efficience et la qualité de prise en charge dans le PFMG – axes cancers.

Actions

1. Recommandations nationales et algorithmes décisionnels unifiés définis par l'INCa/la HAS en association avec les réseaux de tumeurs rares et les sociétés savantes
2. Cartographie de l'offre nationale génomique en oncologie et oncogénétique et articulation
3. Allègement des RCP amont pour se consacrer uniquement aux indications discutables, au choix des prélèvements à réaliser en incluant toujours l'accès à des cellules « normales » via le sang par exemple, possibilité d'utiliser des outils d'IA pour vérifier que le dossier est bien compatible avec le champ de la pré-indication.
4. Consentement électronique dynamique
5. Outil national unique de prescription
6. Harmonisation des données cliniques (HPO) et collection systématique des données
7. Accès élargi aux prélèvements tissulaires tumoraux FFPE dans certaines pré-indications
8. Raccourcissement des délais, frein majeur à l'adressage
9. Politique systématique d'évaluation d'impact des analyses réalisées

3.6.2.3 Orientation 13.4 (en lien avec orientation 2) Consentement électronique dynamique

3.6.2.4 Orientation 13.4 (en lien avec orientation 2) e-consentement

3.6.2.5 Orientation 13.5 (en lien avec orientation 2) Outil national unique de prescription

3.6.2.6 Orientation 13.6 Harmonisation des données cliniques (HPO), diagnostiques et collection systématique des données de suivi des patients (RCP2, traitement reçu, suivi tous les six mois) + omics pour certains programmes de recherche

3.6.2.7 Orientation 13.7 Accès élargi aux prélèvements tissulaires tumoraux FFPE dans certaines pré-indications et généraliser les approches technologiques compatibles FFPE pour certaines pré-indications (cancer réfractaires, lymphomes, CAPI) pour favoriser l'inclusion et raccourcir les délais et conserver autant que possible la congélation lorsqu'une caractérisation tumorale fine est nécessaire (cancers pédiatriques, cancers rares, leucémies). (après avis des porteurs de pré-indication)

3.6.2.8 Orientation 13.8 Raccourcissement des délais, frein majeur à l'adressage (favorisé selon les pré-indications par un screening local large pour le traitement initial et/ou l'accès aux FFPE

3.6.2.9 Orientation 13.9 (en lien avec orientation 30) Politique systématique d'évaluation d'impact des analyses réalisées

3.6.3 Orientation 14 – (en lien avec orientation 3) Clarifier la place des analyses WGS, WES, WTS par rapport aux examens ciblés panels

Il s'agit, en lien avec les orientations précédentes, de clarifier le périmètre du PFMG en oncologie (soin / recours / recherche clinique/ articulation nationale) en lien avec les indications reconnues par l'HAS et celles encore prises en charge dans le cadre du RIHN dans l'attente d'une évaluation HAS (la plupart des tumeurs solides les plus fréquentes à l'exception des cancers de la prostate et du sein par exemple, non programmés en dehors des indications de tests BRCA/HRR) et celles non prévues dans le calendrier de l'HAS à ce jour (Tumeurs et leucémies pédiatriques, Cancers de primitif inconnus, faisant explicitement l'objet de pré-indications).
Le PFMG doit être positionné en première ligne vs recours selon les pré-indications, à bien définir dans le cadre d'**algorithmes clairs** et **recommandations nationales** partagées, tout en tenant compte des contraintes de volumes et de coûts.

- **Pour toutes les pré-indications** : des panels de débrouillage, plus ou moins étendus sont indispensables soit pour porter l'indication de l'adressage dans les pré-indications. Ils seront réalisés soit par des plateformes locales, soit dans des centres experts en fonctions des pathologies et interprétés soit par des biologistes soit par des pathologistes en fonction des organisations locales. Par exemple pour les cancers réfractaires sans altération ciblable dans le cadre d'une AMM sur des plateformes locales, soit pour les prescriptions dans les pré-indications d'oncogénétique dans les plateformes du réseau d'oncogénétique, soit pour la prise en charge thérapeutique initiale urgente, par exemple leucémies adultes et pédiatriques, ou les cancers solides pédiatriques dans des plateformes expertes. Seraient ainsi **hors-plan** des panels de débrouillage de 50 à 100 de gènes couvrant les différentes indications HAS (déjà évaluées ou à venir) à réaliser en local, de volumétrie élevée et conditionnant l'adressage ; NGS tumoral ADN/ARN diagnostique et théranostique. Pour les cancers pédiatriques, le panel initial reste un panel large, réalisé en centre spécialisé. La question du financement de ces panels hors-plan est majeure à l'heur de la décote de l'enveloppe RIHN. Pour les panels prévus dans le calendrier d'évaluation de l'HAS, indispensables à l'adressage, par exemple : leucémies aiguës, sarcomes (évalués positivement le 19 mars 2026 mais non encore à la nomenclature) , oncogénétique…il apparait indispensable de **sécuriser le financement** des centres prescripteurs par un forfait compensant la décote ou une MIG ciblée vers les centres effecteurs),

pour les panels type pédiatrie, ou débrouillage CAPI, non prévus dans le calendrier de l'HAS, sécuriser le financement des centres effecteurs (MIG forfaitaire ?).

- Dans le plan : outre les pré-indications, les recommandations devront spécifier quelles indications pourraient être acceptables dans le PFMG dans des situations d'objectifs théranostiques, en raison de l'ouverture aux échantillons FFPE : exome (et WGS shallow) et RNAseq tumoraux, méthylome, signatures épigénétiques dans certaines indications et exome constitutionnel, en couvrant diagnostic et théranostic. Certaines pré-indications pourraient migrer au fil des données scientifiques acquises, vers du WGS en abandonnant le besoin d'exome, et vice versa. L'implémentation d'un profil de pharmacogénomique pourra être discuté en fonction des avancées du programme développé dans les MR.

Action

  - Un groupe de travail PFMG idéalement annuel aura la charge de discuter les analyses réalisées et les études d'impact menées, et identifier les indications qui pourraient sortir/entrer dans le PFMG, incluant les besoins technologiques spécifiques. Ces recommandations pourraient, à terme, devenir opposables, pour garantir un accès au plan dans des indications sélectionnées (tumeurs pédiatriques, leucémies aïgues…).

3.6.3.1 Orientation 14.1 Définir panels locaux ou Panels hors-plan :

- panels de débrouillage de 50 à 100 de gènes couvrant les différentes indications HAS (déjà évaluées ou à venir) à réaliser en local, de volumétrie élevée et conditionnant l'adressage ; NGS ciblé tumoral ADN/ARN diagnostique et théranostique.
- panels en cours d'évaluation par l'HAS et ou non prévus dans le calendrier de l'HAS à ce jour soit Tumeurs et leucémies pédiatriques, Cancers de primitif inconnus

Pour les cancers pédiatriques, le panel initial reste un panel large, réalisé en centre spécialisé.

3.6.3.2 Orientation 14.2 Sécuriser le financement des analyses hors plan : Maintenir et sécuriser le juste financement

Des panels de débrouillage d'amont indispensables à l'adressage dans le plan (ex-cancers réfractaires sans cible AMM ou CAPI) ou pour une prise en charge initiale rapide (ex leucémies aiguës, cancers pédiatriques). **Ces panels locaux étant une première étape indispensable** à la prise en charge urgente et/ou à l'adressage des patients dans PFMG : un financement sanctuarisé doit être prévu pour eux.

  - Au minimum RIHN avec absence de décote en attente d'une évaluation par l'HAS
  - Soit OSP/MIG centre effecteur

3.6.3.3 Orientation 14.3 Définir clairement le périmètre des analyses PFMG

Le **standard** / tissu congelé, WGS tumoral, WES tumoral WTS tumoral et analyse oncogénétique constitutionnelle WGS. Si **fixation paraffine** au moins WES WTS (WGS shallow)
Nouvelles approches à implémenter splicing, méthylome, Long read, biopsie liquide signatures épigénétiques dans certaines indications et exome constitutionnel en couvrant diagnostic et théranostic. L'implémentation d'un profil de pharmacogénomique pourra être discuté en fonction des avancées du programme développé dans les MR.

Action

- Un groupe de travail PFMG idéalement annuel aura la charge de discuter les analyses réalisées et les études d'impact menées, et identifier les indications qui pourraient sortir/entrer dans le PFMG, incluant les besoins technologiques spécifiques.

3.6.4 Orientation 15 – Prioriser deux nouveaux chantiers diagnostiques : Structurer une offre ctDNA selon les indications, en articulation avec les panels locaux (délais/profondeur), et intégrer progressivement méthylome/épissage/fragmentome etc… selon la maturité.

Outre les indications définies précédemment (orientation 1), deux nouveaux chantiers diagnostiques sont émergents et nécessitent une priorisation progressive dans les années à venir

3.6.4.1 Orientation 15.1 Génomique circulante

On rappelle qu'elle est considérée comme critique par la plupart des personnes interrogées par sa valeur théranostique évolutive. L'offre du PFMG doit s'articuler dans une stratégie globale versus panels simples circulants comme défini en orientation 3. Une offre circulante complémentaire puis en remplacement du tissulaire nous semble pertinente dans les années à venir incluant génome, méthylome voire transcriptome (cancers avancés, CAPI avec un accès systématique de certains cancers *hard to treat*).

3.6.4.2 Orientation 15.2 MRD dans les cancers précoces ou en rémission (avec bascule FFPE)

Le séquençage des tumeurs primitives pour permettre l'identification de cibles génomiques permettant de rechercher la maladie résiduelle minime *(minimal residual disease* MRD) à des fins de monitoring post traitement initial est une indication émergente vouée à un développement rapide dans les années à venir, et pour laquelle une offre de panel local versus génome doit être discutée par indication, dans le cadre du conseil scientifique du PFMG, au fur et à mesure de la demande. Les premières indications, outre les hémopathies, semblent en matière de tumeurs solides être les cancers de vessie, suivies potentiellement par le cancer du sein, et bien d'autres tumeurs solides ensuite.
Le PFMG doit se préparer à une organisation dédiée à une telle offre de typage de la tumeur primitive (solide ou hématologique) permettant ensuite le design du meilleur outil de suivi de la maladie en local.
Actions

- Le groupe de travail cancer du PFMG définit de façon évolutive les indications de génomique circulante et de séquençage tumorale en vue de MRD
- Ces indications sont insérées progressivement dans le PFMG

Objectif

- Harmonisation des pratiques
- Passage à une phase industrielle de certains tests sélectionnés pour assurer une souveraineté nationale par rapport aux offres commerciales existantes
- A terme passage en routine dans des indications sélectionnées sur le territoire en offre décentralisée

3.6.5 Orientation 16 – Permettre un accès encadré à des thérapies ciblées ou de l'immunothérapie hors AMM (modèle *DRUP-like*)

Une des causes de non-adressage des patients vers le plan, outre les délais de rendu de réponse jugés trop longs et l'absence de recours aux FFPE dans certaines pré-indications, est la frustration des cliniciens d'une absence d'accès possible à des thérapies ciblées ou des immunothérapies, disponibles en France dans d'autres indications, en cas de mise en évidence d'une cible thérapeutique ou d'une indication d'immunothérapie par un autre marqueur que celui de l'AMM de la tumeur testée (par exemple la charge mutationnelle, une instabilité micro satellitaire). Il serait pertinent que le PFMG2 considère la mise en place d'un accès encadré à des thérapies ciblées disponibles hors AMM et à des essais cliniques "basket" pan tumeurs. Un groupe de travail pourrait être mis en place pour encadrer une telle action, insérée dans la stratégie décennale française.

Objectif : sous l'égide PFMG2, créer un programme national d'accès encadré à des thérapies ciblées ou des immunothérapies déjà approuvées (EMA/FDA) mais hors AMM dans le type tumoral, pour des patients avec cancers solides réfractaires selon les définitions de la pré-indication, pour des cancers rares, des CAPI, des leucémies et lymphomes en impasse thérapeutique chez les adultes. Ce programme introduit des approches exploratoires de médecine de précision fonctionnelle, notamment dans le cadre de projets européens Horizon 2030 cluster 1le suivi innovant de l'efficacité thérapeutique par biopsie liquide ou pour les leucémies, MRD innovante en UHS-NGS, en lien avec les programmes de développements technologiques du PFMG2.

Contexte

Le modèle s'inspire du DRUP (*Drug Rediscovery Protocol*, *Netherlands Cancer Institute*, Amsterdam) : essai prospectif pan-cancer, multi-drogues, non randomisé, à cohortes adaptatives (plan en 2 étapes), avec bénéfice clinique défini à 16 semaines. Les premières années ont montré un taux de bénéfice clinique de 34 % chez 215 patients et ont permis d'installer un schéma de remboursement conditionnel "pay-for-performance" pour les cohortes positives. Le cadre d'accès aux Pays Bas se fait, depuis 2021, via une plateforme "DRUG Access Protocol" (*Lancet Oncology* 2022) pour harmoniser les programmes d'accès et les relation payeurs.

Objectifs du programme PFMG2 DRUP-like

- Cliniques : offrir une option encadrée à des patients dont les tumeurs, relevant de pré-indications en tumeur solide et hématologique adulte, sans alternative thérapeutique, objectiver l'utilité de couples biomarqueur/signature–médicament, le suivi de l'efficacité thérapeutique par biopsie liquide et accélérer les extensions d'indication pertinentes.
- Organisationnels : unifier la décision (RCP nationale), standardiser le hors AMM, garantir qualité, sécurité et traçabilité.
- Médico-économiques : payer à la valeur (poursuite uniquement en cas de bénéfice), générer un corpus d'évidence exploitable par l'Assurance Maladie et l'HAS.

Périmètre et critères d'éligibilité (proposé)

- Population : pré-indications : cancers réfractaires définis par les pré-indications (tumeurs solides et hématologiques) sans option standard validée en RCP ; cancers rares ; CAPI : PS 0–2 ; fonctions d'organe adéquates.
- Biomarqueur : présence d'une altération 'actionnable' (niveau d'évidence défini selon ESCAT/OncoKB par exemple) identifiée via PFMG2 (WGS ou WTS prioritaire, biopsie liquide).
- Consentement : information renforcée (hors AMM, partage des données).

Design méthodologique (proposé, à affiner)

- Cohortes parallèles (biomarqueur × médicament). Design immédiat de biomarqueur ctDNA, évaluation du ctDNA à baseline et à 8 semaines, poursuite si ctDNA en réponse seulement.
- Plan en 2 étapes (type Simon) : 8 patients (étape 1) → extension à 24 si ≥ 1 baisse du ctDNA à 8 semaines ; succès si ≥ 5/24 ; publication des cohortes positives et négatives.
- Endpoints : primaire = baisse du ctDNA à 8 semaines ; secondaires = ORR, PFS, OS, PFS2, durée de traitement, sécurité, PROs ; option d'analyses transversales par biomarqueurs.

Gouvernance (proposée)

- Sponsor : UNICANCER ou autres groupes coopérateurs ou institutionnels pour la promotion en lien avec l'INCa (à arbitrer avec DGOS). Encadrement : ANSM, CPP, CNIL
- Comité de rédaction de l'essai : professionnels de santé impliqués dans les pré-indications : oncologues, oncohématologues, pathologistes/molécularistes, méthodologistes, pharmaciens, représentants de patients.
- RCP nationale dédiée par pré-indication : décision d'appariement et priorisation des cohortes, règles d'ouverture/fermeture.
- Comité 'Accès & Financement' : négociation industriels–Assurance Maladie, suivi '*pay-for-benefit*', pharmacovigilance.

Accès aux médicaments et financement (proposé)

- Principe '*pay-for-benefit*' : induction 8 semaines fournie par l'industriel ; poursuite remboursée par l'Assurance Maladie uniquement si baisse du ctDNA objectivée à 8 semaines ; réévaluation périodique. Référence DRUP : les médicaments approuvés sont fournis par des entreprises partenaires dans le protocole ; le modèle 'pay-for-performance' a été acté par le NKI et les payeurs pour les cohortes positives (ex. MSI-H + nivolumab).
- Infrastructure & data : financement public (INCa/DGOS/PIA) + co-financements ciblés (monitoring, hébergement HDS) avec indépendance scientifique garantie, et lien avec le registre national du cancer.

Circuit opérationnel (proposé)

1. Repérage (PFMG2/RCP/filières rares) → 2. Profilage (WGS/panels/IHC/biopsie liquide) → 3. Pré-tri biomarqueurs/critères → 4. RCP nationale → 5. Consentement renforcé → 6. Biopsie fraîche pour tumeurs solides (optionnelle si non obtenue préalablement pour études translationnelles) → 7. Mise à disposition (12–16 sem.) → 8. Évaluation à 16 sem. (poursuite si bénéfice) → 9. Reporting/publication.

Données, interopérabilité et partage

- Schéma commun (CDISC/OMOP), HDS, couplage possible au SNDS pour issues longues.
- Alignement européen PCM4EU / PRIME-ROSE* pour standards communs, bras synthétiques et analyses poolées sur altérations rares.

Cadre juridique & éthique (proposé)

- France : conformité RGPD/CNIL ; CPP/ANSM ; pharmacovigilance (CRPV).
- Hors AMM : articulation avec accès précoce/RTU et conventions de prise en charge conditionnelle (contrats à risques partagés).

Indicateurs de performance

- Opérationnels : délais (profilage→RCP, décision→dose), taux d'inclusion.
- Cliniques : bénéfice à 16 sem., ORR, PFS/OS, PROs.
- Économiques : pourcentage de poursuites thérapeutiques remboursées, coûts nets évités vs soins de support, temps d'accès.
- Science & données : nombres de cohortes publiées (positives/négatives), partages EU.

* Deux projets européens (EU4Health et Horizon Europe) jouent un rôle central et structurant dans l'harmonisation continentale : le projet PCM4EU (2023-2035) de standardisation de la médecine de précision en Europe (tests moléculaires, RCP moléculaires, plateforme de partage de données entre essais DRUP-like) et le projet PRIME-ROSE (2023-2028) système européen pérenne d'essais cliniques pragmatiques pour les cancers réfractaires, basé sur la philosophie DRUP : pour harmoniser les standards, mutualiser les données et développer bras synthétiques. PRIME-ROSE fédère 24 partenaires dans 19 pays.

Action

Mise en place d'un comité de pilotage de la stratégie *DRUP-like* en coordination avec les différentes pré-indications potentiellement concernées : « cancers réfractaires », « cancers rares » « CAPI » et « leucémies » « lymphomes refractaires » en lien avec l'INCa et les parties prenantes, dans le cadre de la stratégie décennale cancer et en collaboration avec les projets européens PRIME-ROSE et PCM4EU.

La mise en place d'un comité de suivi et d'évaluation de cette expérimentation, qui définira les succès et les échecs, et pourra dans certains cas en lien avec l'HAS aboutir à des recommandations d'extension d'AMM.

3.6.6 Orientation 17 – Accélérer l'innovation technologique à visée clinique pour sortir de l'impasse diagnostique vis-à-vis des VSI en oncogénétique et en génétique tumorale

Outre les actions listées en orientation 1, l'oncogénétique nécessite spécifiquement l'intégration de nouvelles technologies non encore disponibles en PFMG1 visant à accélérer la classification des variants de signification inconnue germinaux identifiés soit en génétique germinale (panels locaux en routine)

soir lors du séquençage tumoral dans le cadre du PFMG (ou hors cadre). Ces évolutions sont importantes pour la santé préventive en oncologie, à l'échelle personnelle et familiale.
Cette orientation est commune avec les maladies rares et cruciale pour l'axe dépistage. Elle s'inscrit dans le cadre de l'évolution nationale et internationale de l'oncogénétique, en collaboration étroite avec le roupe Génétique et Cancer et la base de données nationale FrOG, qui devrait intégrer le CAD.
Actions

- Le PMFG en association avec GGC, FrOG et GFCO (pour la partie somatique) déploie des outils innovants de classification des VSI (IA, bioinfo sur larges bases de données, collaborations internationales) +/- PRS

3.6.7 Orientation 18– (en lien avec orientation 7, 26 et 28) Renforcer la bio-informatique, la réanalyse et les données

Les données cancer du PFMG ont été jusqu'alors sous-exploitées alors qu'elles pourraient mener à des avancées majeures scientifiques et cliniques et des boucles positives de connaissance permettant d'améliorer le pronostic et la prise en charge des patients. La mise en place d'une stratégie d'apprentissage et de réinjection des informations à des fins d'amélioration prospective vertueuse nous semble totalement indispensable. Cette stratégie devra être évaluée.
Actions

- Développement de l'interopérabilité, du partage des données à des fins d'analyse médicale et scientifique et d'apprentissage. Cette action inclut des outils partagés, une dynamique de ré analyse, la définition et genèse d'indicateurs nationaux, une communication renforcée entre plateformes et acteurs aval.
- Evolution nécessaire du CAD pour inclure des bases de données moléculaires/épidémiologie et collaboration avec les grandes bases de données nationales (FRoG, SAUVAD par exemple) et Européennes (entrepôt de données annotées en lien avec Registre National Cancer (INCa), Health Data Hub, Million Genomes Project)
- Culture d'évaluation et publication systématique du PFMG, incluant des moyens pour cela
- **Accès facilité aux centres prescripteurs des données des patients adressés**

3.6.8 Orientation 19 Faire évoluer l'organisation nationale sans fragiliser l'expertise territoriale

Il s'agit là d'un enjeu majeur bien partagé par tous.
Actions :
Outre les actions identifiées en orientation 2, les points suivants sont nécessaires :

3.6.8.1 Orientation 19.1 (en lien avec Orientations 8 et 9) clarifier la gouvernance et l'articulation nationale

1. rôle des agences (INCa/ABM) de l'HAS en articulation avec les LBM-FMG, les réseaux de tumeurs rares, d'oncogénétique et de pathologie ; besoin d'une concertation plus large et d'une lecture simple pour les cliniciens.

3.6.8.2 Orientation 19.2 Définir ce qui dans le plan et hors plan

Point crucial et évolutif, nécessitant un comité scientifique ad-hoc se réunissant régulièrement, bien articulé avec INca et l'HAS et impliquant les sociétés savantes, et capable de définir en temps réel les indications, bonnes pratiques, recommandations et algorithme de réalisation des prescriptions génomiques pour l'ensemble du champ de l'oncologie et de l'onco-hématologie, adultes et pédiatriques.

3.6.9 Orientation 20 – Mettre en place une organisation stratégique permettant de répondre aux besoins émergents

Outre les besoins identifiés dans les parties ci-dessus (Orientations 1 et 4), de nouvelles indications importantes à venir ont été identifiées dans les champs du dépistage et du diagnostic précoce, nécessitant une veille scientifique et une organisation permettant d'anticiper et de répondre à l'arrivée potentielle de ces indications dans les prochaines années.
Ces indications à venir incluent :

3.6.9.1 Orientation 20.1 Dépistage précoce circulant des cancers

- Des efforts majeurs sont en cours mondialement pour développer et valider des méthodologies de détection précoce des cancers sur les fluides corporels par des technologies utilisant ADN, ARN, protéines. Certains de ces tests devraient atteindre de bons niveaux de preuve dans les cinq années à venir

3.6.9.2 Orientation 20.2 Dépistage de situations à risque élevé de cancer par des analyses génétiques ou autres

De nombreux travaux sont en cours sur cette question, et plusieurs études récentes soulignent l'intérêt potentiel de certaines approches, incluant un génotypage pan-cancer, un panel génétique constitutionnel large, ou une analyse de génome constitutionnel permettant les deux, avant l'âge de 30-40 ans. Il s'agit d'une prospective encore incertaine nécessitant plus de recherche (cft axe dépistage précoce) mais le PFMG doit anticiper de se positionner sur ces questions et en évaluer régulièrement les besoins éventuels, dans les prochaines années
Actions

- La mise en place d'un comité de veille scientifique coordonné par l'INCa déjà mentionné précédemment permettra l'analyse au fil de l'eau des besoins organisationnels, techniques et capacitaires.

3.6.10 Orientation 21 –Asseoir le modèle médico-économique et l'équilibre public–privé

La stratégie du PFMG en oncologie doit être définie sur le plan médical et médico-économique en coordination avec tous les acteurs et parties prenantes, dans un objectif d'accès, de qualité des soins, de performance et de soutenabilité des volumes (biopsie liquide, MRD), incluant les trajectoires vers la nomenclature, et transparence sur les impacts.
Actions
La création d'un comité médical oncologie scientifique et médico économique capable de définir les indications et évaluer l'impact médico économique, prendre des décisions stratégiques, est indispensable. Ce comité pourrait être coordonné par l'Institut National du cancer en lien avec ses missions.

3.6.10.1 Volumes prévisionnels PFMG

	2026	2027	2028	2029	2030	2035
Cancers rares	700	800	900	1000	1500	2000
Recours avancé	3500	4000	5000	6000	7000	10000
Leucémies adultes	1200 +600	1200 +600	1200 +600	1200 +600	1200 +600	1200 +600
Lymphomes	100	200	300	400	500	1000
Cancers pédiatriques	1000	1250	1750	2000	2500	2500

• **CAPI**	• 300	• 350	• 400	• 500	• 600	• 1200
• **MRD**	•	•	• X*	• X*	• X*	• X*
• **ctDNA whole genome methylome**	•	• 200	• 200	• 300	• 300	• 500
• **Oncogénétique VSI**	• 200	• 250	• 250	• 300	• 400	• 500
• **Autres émergences**	•	•	• X*	• X*	• X*	• X*

- Les volumes des entités non encore précisément définies seront à définir par les groupes projet ad-hoc de façon réactive et évolutive

3.6.10.2 Annexe x1 – Préindications PFMG1, cancer

Cancers	Cancers de l'adulte	ALFA FILO GFM GRAALL	Patients adultes atteints de leucémie aiguë au diagnostic, éligibles à un traitement actif
Cancers	Cancers de l'adulte	GBMHM	Leucémies aiguës réfractaires ou en rechute chez l'adulte
Cancers	Cancers de l'adulte	GBMHM LYSA	Lymphomes B diffus à grandes cellules en rechute ou réfractaires (Page en travaux)
Cancers	Cancers de l'adulte	GBMHM LYSA	Lymphomes de diagnostic incertain (Page en travaux)
Cancers	Cancers de l'adulte	GFCO SCOPP	Cancers avancés en échec thérapeutique de première ligne
Cancers	Cancers de l'adulte	GFCO SCOPP	Cancers de primitif inconnu
Cancers	Cancers de l'adulte	GFCO SCOPP	Cancers rares

Cancers	Cancers de l'adulte	GFELC	Lymphomes B cutanés primitifs réfractaires ou récidivants
Cancers	Cancers de l'adulte	Intergroupe Francophone du Myélome	Myélome multiple au diagnostic chez des patients non fragiles
Cancers	Cancers pédiatriques	SFCE	Cancers et leucémies pédiatriques au diagnostic
Cancers	Cancers pédiatriques	SFCE	Cancers et leucémies pédiatriques en échec de traitement
Oncogénétique	Oncogénétique	CIGAL	Leucémies aiguës (LA) de l'adulte avec histoire familiale
Oncogénétique	Oncogénétique	Groupe génétique et cancer	Cancers avec antécédents familiaux particulièrement sévères
Oncogénétique	Oncogénétique	Groupe génétique et cancer	Cancers avec phénotypes tumoraux extrêmes et sans antécédents familiaux
Oncogénétique	Oncogénétique	SFCE	Prédisposition aux hémopathies malignes de l'enfant et de l'adolescent

3.6.10.3 Annexe x2- 18 réseaux INCa dédiés aux tumeurs rares

CANCERIMMUNE, dédié aux personnes immunodéprimées atteintes de cancer : réseau né en 2025 de la fusion des réseaux CANCERVIH et K-VIROGREF	Site CANCERVIH Site VIROGREF
CARADERM, dédié aux cancers cutanés rares	Site
CARARE, dédié aux cancers rares du rein	Site
CELAC, dédié aux lymphomes associés à la maladie cœliaque	Site
ENDOCAN, dédié aux tumeurs malignes rares neuroendocrines et endocrines (surrénales, thyroïde)	Site
LYMPHOPATH, dédié à la relecture systématique des prélèvements tumoraux de lymphomes	Coordonnées
MASTERBLAST, dédié à la relecture systématique des tumeurs blastémales de l'enfant et de l'adulte	Coordonnateur
MELACHONAT, dédié aux mélanomes de l'uvée	Site
NETMESO, dédié au mésothéliome pleural malin	Site
NETSARC +, dédié aux sarcomes osseux, des tissus mous et des viscères	Site
PREDIR, dédié à la maladie de von Hippel-Lindau et autres prédispositions héréditaires au cancer du rein	Site
REFCOR, dédié aux cancers ORL rares	Site
RENAPE, dédié aux tumeurs rares du péritoine	Site
RENOCLIP-LOC, dédié aux cancers rares du système nerveux central, y compris les lymphomes oculaires et cérébraux	Site
RNLC, dédié aux lymphomes cutanés	Site
RYTHMIC, dédié aux tumeurs thymiques (thymomes et carcinomes thymiques)	Site
TMRG, dédié aux tumeurs malignes rares gynécologiques	Site
TTG, dédié aux tumeurs trophoblastiques gestationnelles	

4 AXE 4 RECHERCHE

Rédigée par Gael Nicolas, Gaetan Lesca et Christel Depienne

➔ **Contexte et enjeux**

Le PFMG 2025 s'est doté de deux laboratoires de biologie médicale multisites (LBMMS, SeqOIA et AURAGEN) qui disposent aujourd'hui d'infrastructures diagnostiques matures ayant permis l'analyse de milliers de patients dans des délais compatibles avec la prise en charge clinique. Cela représente un incontestable succès de la stratégie nationale dans le cadre du diagnostic des maladies génétiques.
En revanche, les dispositifs permettant d'exploiter les données produites dans le cadre du soin pour des travaux de recherche restent limitées car le choix a été fait de prioriser le soin, en contraste avec d'autres plans nationaux à l'étranger, et la recherche n'a pas été positionnée comme un axe prioritaire par le PFMG 2025. Le CAD (collecteur analyseur de données), prévu par le PFMG 2025, reste, deux années après sa création effective, toujours en cours de développement, cette structure n'étant pour l'instant pas encore fonctionnelle pour une grande majorité des missions qui lui ont été attribuées. La trajectoire de développement actuelle ne semble pas compatible avec les ambitions nationales et l'intégration aux projets européens/internationaux, dans le contexte de l'accélération de la compétition dans ce domaine au niveau international. Un point essentiel est que la communauté génomique française manque de procédures rapides pour tester des hypothèses et constituer des séries nationales à partir des données du PFMG, bien que les données soient déjà produites et disponibles dans les deux LBMMS. Les circuits d'accès à mettre en place rapidement doivent permettre de soutenir une recherche ambitieuse et compétitive.
Ce retard important a été souligné par le questionnaire qui a circulé auprès de la communauté de génomique et des chercheurs qui a exprimé à plus de 70 % que les dispositifs actuels ne permettent pas de répondre aux enjeux de la recherche internationale. 44.4 % des répondants à ce questionnaire (73 % des chercheurs interrogés concernés) ont exprimé qu'un de leur projet de recherche avait été retardé faute de moyens suffisants. Parmi les freins principaux évoqués, l'opacité des procédures actuelles, (59 % des répondants), l'absence d'outils opérationnels (53.4 %), les délais réglementaires rédhibitoires (53 %), l'accès réservé à certains acteurs (44 %) et la centralisation excessive (34 %) ont été particulièrement mis en avant. L'accélération du développement des structures et outils dédiés à la recherche devrait donc constituer un objectif clé du PFMG2.

Dans ce contexte, le WP2 devra répondre à plusieurs objectifs complémentaires :

1. Exploitation rapide et sécurisée des données issues du soin à des fins de recherche (« *voie de recherche simplifiée* », incluant la fouille de données et l'équivalent d'une interface de partage de données anonymisée de type *genematcher* avancé).
2. Déploiement d'infrastructures ambitieuses (centre de ressource biologique, soutien aux centres de production long-read et multi-omiques) et la poursuite du développement du CAD avec un élargissement des capacités de calcul (incluant des GPU) et de stockage, la mise à disposition pour la communauté génomique du centre de calcul national en génomique, pour des projets structurants et à grande échelle.
3. Intégration des données dans des projets de recherche européens (*One Million Genomes*, ERDERA et *Genomes of Europe*) tout en conservant souveraineté sur le stockage, capacité d'analyse et utilisation des données.
4. Mise en place de chartes éthiques claires, opérationnelles et opposables, ainsi que de comités de pilotage efficaces, indépendants et exempts de conflits d'intérêts, afin de garantir l'adhésion, l'implication et la confiance de l'ensemble des parties prenantes.
5. Mise en place d'une cellule de promotion de la recherche impliquant la personne humaine, plaçant le PFMG comme une ressource majeure pour le développement de la médecine de précision.

➔ **Besoins et actions prioritaires pour combler les manques immédiats :**

1. Permettre et encadrer la fouille de données et l'accès rapide à la cohorte nationale PFMG
2. Création d'une biobanque PFMG (Centre de Ressources Biologiques multisites, CRB)
3. Mise en place d'une procédure encadrant les projets de recherche hors loi Jardé, incluant un portail national de transparence du PFMG et d'une gouvernance claire
4. Déploiement des technologies long-read et omiques à l'échelle nationale
5. Intégration de l'Intelligence Artificielle à toutes les étapes
6. Déploiement de structures informatiques souveraines (serveurs, centre de calcul génomique national) permettant le développement et l'exploitation des données sans avoir recours à des solutions externes ou situées dans d'autres pays
7. Renforcement des liens entre la recherche sur les maladies complexes et les maladies rares

Ces dispositifs doivent garantir un respect de la réglementation incluant le RGPD, tout en évitant que les contraintes réglementaires ne deviennent un frein disproportionné à l'accès aux données pour les personnes et équipes fortement investies dans le PFMG.

Objectifs détaillés

4.1 Orientation 22 Création d'un comité directeur scientifique et éthique de la recherche dans le PFMG

- Coordination de la question de la recherche au sein du PFMG et coordination des actions du CAD En lien avec DGOS et direction PFMG (CSE au-dessus des autres structures (VRS/CRB/CAD)
- Moyens coordination 0,1 millions par an

4.1.1 Orientation 22.1 créer un groupe bioinformatique PFMG en lien avec le CREFIX et le groupe bioinfodiag

Moyens 0.5 millions par an pour stabiliser une équipe transversale permettant de réaliser des moyens informatiques pour le LBM et les sites de productions

4.1.2 Orientation 22.2 Mise en place d'une "voie de recherche simplifiée"(VRS) pour réanalyse des données

Objectif : permettre la fouille rapide mais contrôlée des données clinico-biologiques du PFMG, sans délai incompatible avec l'activité scientifique dans la compétition internationale.
Le PFMG 2.0 devra se doter des ressources et infrastructures permettant la réactivité nécessaire pour la réanalyse rapide de données déjà générées (ne nécessitant pas de nouveau pipeline bioinformatique pour interroger les données) tout en permettant un accès contrôlé, conforme au consentement des patients et de leurs apparentés également séquencés, dans le respect du RGPD et des professionnels impliqués dans la génération et l'analyse primaire médicale des données. Un tel outil devra être complémentaire au déploiement déjà amorcé d'une base d'agrégation de données de variant au CAD car ils se situent à des échelles très différentes.

Principes et caractéristiques de la VRS :

- **Accès rapide** : Interrogation de la cohorte nationale pour des interrogations simples, se situant hors du périmètre de **la loi Jardé, et ne nécessitant pas de nouveau pipeline bioinformatique ni de croisement complexe des données**.
- **Questions ciblées :**

- Recherche par variant précis
- Recherche de variants dans un gène candidat
- Recherche de variants dans une liste de gènes candidats

- Récurrences (variants ponctuels / SV / STR)
- Recherche par indication clinique

  - Pas de nécessité du développement de pipelines bio-informatiques complexes pour ces questions « simples » mais nécessité d'un consensus préalable sur le pipeline bio-informatique commun réduisant le taux de faux positifs afin de constituer une base de données commune "propre". Ce pipeline devra être fait en parallèle de celui du soin, s'il diffère de ce dernier, ou juste après l'émission du compte rendu dans le cadre médical initial.
  - Mise en place rapide s'appuyant au départ sur les infrastructures existantes des LBMMS (GleavesAD et Auramatcher) avec développement d'une interconnexion entre SeqOIA et AURAGEN.
  - **Transition vers un modèle intégré des LBMMS à moyen terme :** mise en place d'une base commune de données de variants annotés, intégrant les variants issus d'un pipeline d'analyse commun, optimisé pour une forte valeur prédictive positive afin de limiter au maximum les faux positifs, dans un objectif distinct de la priorisation par sensibilité habituellement appliquée dans le cadre du soin. L'entrepôt sera associé à des outils d'interrogation de type "Auramatcher" ou GleavesAD.
  - Cette base ne donnera pas directement accès aux données identifiantes des patients, mais pourra comporter le nombre de patients portant un variant donné (ou différents variants d'un gène donné), leur préindication, leur statut atteint/non atteint, et les HPO, ainsi qu'un lien de demande d'accès au clinicien afin de pouvoir constituer une série, le cas échéant, sur le modèle "Decipher" qui permet, pour les utilisateurs autorisés, un lien avec le soumetteur des données.
  - La base de données commune devra pouvoir intégrer les données d'autres bases de données génomiques nationales, comme par exemple la base FROG de variations interprétées dans les gènes de prédisposition héréditaire au cancer, afin de
  - représenter une ressource nationale structurante au-delà du PFMG.

98 % des répondants aux questionnaire (275/281 répondants) ont exprimé un avis (très) favorable à la mise en place d'une VRS, ce qui fait de cet objectif une priorité à court terme.

Etablissement d'une procédure éthique simplifiée et accélérée mais encadrée, basée sur les principes suivants :

- Nécessité de résultats préliminaires ou d'hypothèses originelles justifiant l'interrogation des données par un chercheur ou une équipe donnée
- Établissement d'un code déontologique et d'une charte signée en ligne par les personnes souhaitant accéder aux outils et aux données.
- Une procédure simplifiée : remplissage d'une demande simplifiée sur un portail pour tracer les projets et mettre en relation des équipes avec un intérêt commun (par exemple si deux équipes ont un intérêt pour le même gène, cette liste permettra d'établir une liste d'investigateurs qui ont déjà interrogé le gène avec la date du dépôt du projet).
- Un système automatisé d'auto déclaration avec validation conditionnelle, suivi d'un contrôle éthique et scientifique au moment de la publication par un CSE ou en cas de demande de déclaration officielle dans le portail de transparence en cas de démarrage effectif d'une étude hors loi Jardé découlant de la première interrogation des données.
- Un accès facilité pour tous les biologistes et cliniciens ayant contribué à la génération et l'analyse des données du PFMG.
- Un accès possible à des équipes extérieures (chercheurs fondamentaux non impliqués dans la démarche diagnostique, équipes situées à l'étrangers) selon des critères (plus stricts) à définir et passant par exemple par l'accès à un agrégateur et recours à un comité scientifique et éthique d'emblée

- Mise en place d'un comité d'arbitrage et de publication pour traiter des demandes plus complexes (e.g. demandes d'accès d'équipes n'ayant pas contribué à l'analyse des données) et autoriser les demandes de publication résultant de ces analyses, ce comité devrait avoir un renouvellement par proportion (tiers ou moitié) sur des périodes définies afin de garantir impartialité et égalité d'accès
- Accès aux coordonnées du clinicien référent pour les utilisateurs internes ou utilisateur externes déclarés (sur le modèle de *Decipher*)

- **Modèles possibles de gouvernance** :

1. **Modèle indépendant du CAD, relevant d'une structure commune aux LBMMS dédiée à la recherche simplifiée :**

   - L'absence de VRS constitue aujourd'hui l'un des blocages majeurs de la situation actuelle. Elle répondrait à un besoin urgent de la communauté des acteurs fortement investis dans le PFMG (biologistes et cliniciens), dans un contexte où l'activité de diagnostic génétique de nombreux laboratoires a été en grande partie redirigée vers le plan (arrêt de nombreuses activités historiques locales pour basculer sur les génomes du PFMG).
   - Désormais intégrée aux LBMMS, cette activité relevait d'une mission du CAD qui n'a, à ce jour, pas encore été assurée, alors que des outils existent déjà dans les LBMMS. Nous identifions comme enjeu de bon fonctionnement pérenne le fait de ne pas centraliser l'ensemble de la recherche génomique française au CAD et proposons ce circuit hors CAD. De plus, le socle de cette base de données sera également utilisé dans le cadre du soin (récurrence de variants au moment de l'interprétation diagnostique), les LBMMS sont dans l'obligation de développer ce type de base de données à des fins de meilleure interprétation en direct, justifiant de ne pas la dupliquer au CAD cette base de données. La VRS aura pour objectif de donner les moyens d'interrogation de la base de données de variants issus du soin.
   - Ce besoin ne sera pas à court terme intégré par CADmos, outil actuellement développé par le CAD qui prioritise les données agrégées (équivalent de gnomAD francais).
   - Implique la création d'une structure supplémentaire avec nécessité d'un accord consensus sur les principes d'accès et sur une charte éthique.
   - Cette option a notre préférence compte-tenu du caractère d'urgence de débloquer la situation et des aspects vertueux de disposer de plusieurs voies de recherche d'une part, et d'autre part car la VRS se base sur une base de données qui sera utilisée pour le soin (annotation des variants déjà vus) comme pour la recherche (VRS).

2. **Modèle adossé au CAD :**

   - Cette mise en œuvre n'est possible que si le CAD 2.0 fait de cette mission une priorité explicite, avec un développement dédié, des délais garantis et l'allocation de ressources humaines et techniques spécifiquement affectées, ce qui n'est pas prévu actuellement. Cette solution n'est favorisée que par 15 % des répondants.
   - Implique un accès privilégié pour les acteurs internes du PFMG (soutenu à 80 % par les répondants au questionnaire)
   - Traitement rapide des demandes (système simplifié) permettant à notre pays d'être bien placé dans la compétition internationale : accès immédiat via une interface sécurisée et signature d'une charte au préalable plébiscité par 43.4 % des répondants)
   - Actuellement, le déploiement du CAD suit un calendrier propre et doit répondre à de nombreuses contraintes qui ne s'inscrivent pas dans une temporalité compatible avec un déblocage rapide de la situation et un fonctionnement souple et réactif.

Points de consensus, quel que soit le modèle choisi :

- Nécessité d'un circuit très rapide (< 1 semaine), non bureaucratique (pas d'accumulations des demandes), facilité de dépôt et traçage du projet, avec accès privilégié pour acteurs internes ayant recours à un processus automatisé avec signature d'une charte électronique et dépôt de projet court sans revue humaine initiale le jour de la demande (auto déclaration et charte favorisée par 15 % des répondants, 65 % favorisent un modèle hybride permettant à la fois l'auto déclaration et charge avec accès quasi immédiat et revue a posteriori en vue de publication), mais accès possibles selon conditions plus strictes aux équipes extérieures (60 % des répondants étant en faveur d'un accès pour les équipes extérieures, et 80 % favorables à un accès facilité pour les acteurs du PFMG).
- Règles et code de déontologie définies (chartes).
- Accès national via mise en commun des outils GleavesAD/Auramatcher (court terme), puis de l'outil commun après harmonisation minimale des pipelines bio-informatiques (moyen terme).
- Développement d'une interface dédiée pour faciliter le dépôt des projets et assurer la traçabilité (digitalisation).
- Ne passe pas par le CAD dans le modèle "indépendant" ; passe par CAD 2.0 si le CAD est en mesure d'en faire une mission prioritaire sur le développement de l'analyse des données agrégées et de l'intégration des données aux projets européens : cette deuxième option n'est pas souhaitée.

Prérequis bio-informatiques nécessaires :

- Harmonisation des données cliniques sous forme de codes HPO (voir aussi paragraphe IA).
- Pipeline bio-informatique commun minimal, alimentant un lac de données commun aux deux LBMMS et favorisant la VPP sur la sensibilité.

Moyens : cf bio-info PFMG/Crefix + création d'une passerelle nationale pour interrogation également d'autres banques de données issus de LBM ou via BNDMR et INCA

4.1.3 Orientation 22.3 dotation de la France d'un CAD2

Orientation déploiement de structures informatiques souveraines permettant le développement et l'exploitation des données sans avoir recours à des solutions externes ou situées dans d'autres pays

CAD 2.0:

Structure permettant la réalisation de projets complexes :
Le CAD 2.0 aura un rôle d'appui technique et de mise à disposition de moyens (ressources informatiques, données) et pas de décideur des projets.
Le CAD 2.0 devra intégrer l'ensemble des données du PFMG, être en capacité de réanalyser les **données brutes** de centaines de milliers de génomes pour certains projets, et accueillir des quantités massives de données de génomique externe (provenant par exemple de laboratoires de recherche), sous la forme d'un supercalculateur national. Il devra également pouvoir accueillir des données multi-omiques.
Par exemple: réanalyse massive de cohortes nationales (identification de tous les variants de novo dans une indication clinique, intégrer données de génomique et données multi-omiques, comparaison des fréquences de variants enrichis dans une indication clinique, projets nécessitant la réanalyse à partir des FASTQ/BAMs comme l'application de nouveaux pipelines utilisant des CPU ou des GPU).

- **Ouverture internationale et documentation bilingue :** CAD 2.0 doit être accessible à la communauté scientifique internationale (académique et industrielle), sur la base de projets évalués, avec une documentation complète en Français et en Anglais. Cette ouverture conditionnée, fondée sur l'intérêt public de la recherche, est un levier majeur d'attractivité et de valorisation scientifique.

- **Plateforme de calcul sécurisée avec capacités d'analyse à partir des données brutes :**
  Sur le modèle de *UK Biobank Research Analysis Platform* et de l'environnement de *Genomics England*, CAD 2.0 doit proposer une infrastructure cloud sécurisée permettant l'analyse et la réanalyse des données génomiques, jusqu'aux FASTQ. L'objectif est de garantir l'uniformité des données et de permettre l'évolution des pipelines bio-informatiques.

- **Mise à disposition d'outils analytiques :**
  L'hébergement d'outils standards (annotation, filtrage de variants, outils spécifiques d'analyse pour certains types de variants) via des interfaces graphiques pourra permettre aux chercheurs non bio-informaticiens d'adresser des questions de recherche s'inscrivant dans le cadre des missions du CAD (à distinguer de celles de la voie de recherche simplifiée). Ces outils doivent coexister avec des environnements plus avancés pour les équipes expertes.

- **Connexion aux bases nationales pour des analyses longitudinales :**
  CAD 2.0 doit permettre une interconnexion structurée avec les bases nationales (comme le SNDS ou la BNDMR) afin de conduire des analyses longitudinales robustes sur les trajectoires de soins, la morbidité et la mortalité.

- **Hébergement de bases de données et de cohortes nationales :**
  Le CAD 2.0 devra être en capacité d'héberger sur le long terme et de mettre à disposition les capacités de calcul nécessaires aux projets volumineux de génomique internationaux pilotés par des chercheurs français, ainsi que les cohortes nationales avec des données génomiques et multi-omiques. Cette intégration fera partie des missions du CAD 2.0 mais les investigateurs produisant de la donnée génomique ou multi-omique n'auront pas l'obligation d'intégration au CAD, qui au contraire aura une obligation de moyens. Le CAD devra également intégrer les bases de données nationales à forte valeur intellectuelle ajoutée, issues du PFMG ("clinvar" du PFMG, "gnomAD" du PFMG), comme issues d'autres sources, parmi les autres bases de données génomiques nationales qui en feraient la demande (par ex., intégration, support et gestion des accès à la base FROG de variants interprétés dans les gènes de prédisposition héréditaires aux cancers).

- **Interopérabilité européenne et intégration aux grands programmes de recherche :**
  CAD 2.0 doit s'inscrire dans une logique d'interopérabilité avec les grandes initiatives européennes (ERDERA, *Genomes of Europe*), en adoptant des standards communs de formats, de métadonnées et de gouvernance. Le déploiement d'outils d'analyse et de partage utilisés par d'autres pays européens constitue un levier clé pour renforcer les collaborations transnationales et assurer la comparabilité des résultats. L'accès aux données doit s'appuyer sur des outils standards interopérables promus par la *Global Alliance for Genomics and Health* (GA4GH), notamment des services de type Beacon, permettant des requêtes fédérées sécurisées sans déplacement des données.

4.1.4 Orientation 22.4 Création d'une bio-banque PFMG unique (Centre de Ressources Biologiques multisites, CRB) en lien avec une e-bio-banque nationale

A ce jour, aucune ressource n'est dédiée à la réutilisation des reliquats d'échantillons biologiques au sein des LBMMS. Ces reliquats sont néanmoins des ressources précieuses en recherche puisque les ADN extraits stockés ont été utilisés uniquement pour un séquençage short read. Ces reliquats sont difficilement mobilisables au cas par cas et encore moins dans le cadre d'un projet de recherche nécessitant un grand nombre de prélèvements pour des raisons d'effectifs de personnels et de structuration. Le PFMG 2.0 devra se doter d'un **Centre de Ressources Biologiques (CRB) multisite** équipé d'un système d'information commun aux LBMMS lui-même en lien avec le projet Equipex FRBionet au niveau national.

Proposition de principes du fonctionnement de ces CRB :

- Stockage des reliquats d'échantillons utilisés dans le cadre du soin (sang sur divers types de tubes, ADN de haut poids moléculaire, ARN - sachant qu'actuellement seuls les ADN sont gardés, dans des conditions ne permettant pas un stockage long terme ni un déstockage organisé pour la recherche).
- Capacité d'accueillir d'autres échantillons que ceux stockés dans le cadre du soin, afin de permettre un stockage au titre de la recherche d'individus dont le génome est séquencé par le PFMG, en complément de l'ADN (sang sur divers tubes, ADN haut poids moléculaire, ARN, protéines), déjà extraits et préparés par les laboratoires qui les adresseront (le cas échéant, dans le cadre d'une RIPH) (64 % des répondants en faveur)
- Possibilité éventuelle à moyen/long terme de laboratoires de culture cellulaire sur le site des LBMMS permettant la remise en culture (ex. fibroblastes cutanés, lignées lymphoblastoïdes, autres ; 45 % en faveur), et l'immortalisation des cellules sanguines, et les capacités d'extraction des ADN, des ARN et des protéines issus des tissus adressés. A court/moyen terme, ce CRB ne se substituera pas à la préparation des échantillons par les centres y ayant recours, par exemple il ne se dotera pas d'une infrastructure de culture cellulaire (fibroblastes, cellules sanguines, lignées immortalisées) qui resteront des missions des centres requérants.
- Automatisation, système d'information, traçabilité.
- Déstockage et mise à disposition des ressources.
- Comité scientifique et éthique qui aura la mission d'évaluer les projets, les hiérarchiser en cas de ressources limitées en échantillons, de confirmer le caractère compatible avec le niveau de consentement des participants, le statut hors loi Jardé, la conformité avec le RGPD et le lien avec le portail de transparence et devra gérer la quantité de reliquat biologique afin de garantir un accès à ces ressources limitées avec les principes suivants, pouvant être source de discussions en cas de projets de grande envergure : l'intérêt scientifique et potentiel d'acquisition de nouvelles connaissances pouvant primer sur le principe d'équité entre les projets. Ce CSE, sur le même modèle que celui de la VRS, devra avoir une composition évolutive et des règles de nomination/élection/renouvellement par portions.

Les répondants sont favorables à 87 % à un CRB, dont 35 % le jugent prioritaire.
Les répondants au questionnaire ont exprimé une préférence marquée (68.5 %) pour un CSE recherche transversal PFMG au-dessus des autres structures (VRS/CRB/CAD).

4.1.5 Orientation 22.5 déploiement des technologies long-read à l'échelle nationale (en lien avec orientations 7.1.1 et 7.1.2)

Support pour le séquençage des grandes cohortes nationales
Exemple MARIANNE (Trouble du spectre de l'autisme) séquençage des individus sains (moyens 1 million pour cette cohorte)
Support des IHU et autres équipes structurantes
Exemple IHU Immun4cure et multi-OMICS des maladies auto-immunes

4.1.6 Orientation 22.6 déploiement des technologies OMICS

Le déploiement national des technologies de séquençage *long read* et multiomiques doit s'appuyer sur les infrastructures nouvelles ou sur des structures existantes qui sont ou seront labellisées ou contractualisées avec le PFMG selon des critères stricts, afin de garantir une montée en charge rapide, une qualité homogène et une maîtrise des coûts

4.1.6.1 Séquençage *long-read* (LR), incluant l'analyse de la méthylation :

Les technologies de *long reads* constituent aujourd'hui un complément indispensable au séquençage short-read, avec une valeur ajoutée démontrée pour des classes spécifiques de variants et de contextes génomiques.
Les technologies à développer en priorité et en parallèle du soin (64 % des répondants) incluent :

- **PacBio HiFi**, offrant une excellente précision pour l'analyse des régions complexes, des variants structuraux et des expansions répétées avec des reads jusqu'à 20 kb;
- **Oxford Nanopore**, représentant une alternative au PacBio HiFi, permettant notamment d'obtenir des reads > 20kb (ultra-long sequencing, à coût plus élevé).

Ces deux technologies présentent des similarités mais également des différences et des capacités de développements et d'évolutions futures, justifiant de les développer en parallèle l'une de l'autre.

- **Optical Genome Mapping (Bionano Genomics)**, intéressants pour la détection ciblée de grands réarrangements structuraux lorsque pertinent.

Questions clés :

- Indications prioritaires (par exemple, gènes difficiles à analyser par short-read: gènes avec régions paralogues par exemple comme le locus SMN1/SMN2, cas index déjà investigués par SR non conclusifs sans VSI, cas avec forte demande de conseil génétique…).
- Définir l'évolution de leur place dans le parcours (1ère ou 2ème intention).
- Choix possiblement sur critères médico-économiques à court terme évoluant à moyen ou long terme vers une généralisation pour les indications ou ses technologies ont une valeur ajoutée.
- Pas de nécessité de "projets pilotes" scientifiques, mais plutôt études médico-économiques stratégiques (lien avec SEQOGEN).

Nous proposons que le PFMG2 :

- se dote d'un plan d'action permettant le recours aux technologies de long read au cas par cas (après discussion en RICB spécifiques) dans les 5 ans, avant déploiement plus large de la technologie dans le cadre du soin,
- mette en place une étude coût-efficacité testant plusieurs hypothèses de positionnement du *long read sequencing* (ex. 1ère ou 2è intention, en fonction des indications),
- développe un projet de séquençage populationnel (par exemple, 4000 WGS de la cohorte CONSTANCES), afin de bénéficier de données populationnelles qui manquent à ce jour pour certains types de variants (polymorphismes des répétitions, de variants de structure etc.) dans le contexte où les bases de données les plus larges à ce jour sont issues de *short read*.

Moyens En lien avec 7.1.1 et 7.1.2 et 2 millions d'euros pour le séquençage de la population CONSTANCES
Evaluation annuelle

4.1.7 Orientation 22.7 Mise en place d'un pipeline en lien avec le secteur bio-informatique PFMG et le CREFIX

Création des pipelines via le groupe bio-informatique PFMG et le CREFIX
Achats de machines : 2 millions. Réalisations des multiOMICS montée en charge progresse. S'appuyer sur les séquenceurs *long read* pour le génome, le méthylome (500 euros) et éventuellement le transcriptome 1500 euros chargés cout 2024 (voir également *short read*) d'autres séquenceurs pour le protéome 1000 euros. Chaque point couterait 3000 euros (estimation basse) à 5000 euros estimation haute

- Appels d'offre ciblés : ANR (PRC/PRME), PHRC, ABM, France génomique
- Financement mixte : infrastructure + fonctionnement + personnel bio-informatique pérenne.

4.1.8 Orientation 22.8 réalisation des Multi-OMICS sur la base des sélections par le conseil scientifique et des appels d'offres ANR (PRC/PRME), PHRC, ABM, France génomique

Les approches multiomiques constitueront une étape essentielle pour interpréter l'impact de certains variants génétiques identifiés en séquençage de génome, en particulier dans les maladies rares non résolues par la génomique seule.
Ces approches multiomiques doivent être positionnées comme un second niveau d'analyse fonctionnelle après l'analyse de génome, avec deux objectifs distincts :

1. augmenter le rendement diagnostique des maladies rares non résolues
2. permettre une stratification moléculaire et l'identification de cibles thérapeutiques dans des maladies plus fréquentes.

Le séquencage de génome laisse 40–60 % des cas non résolus en moyenne, toutes indications confondues. Le RNA-seq permet un gain diagnostique supplémentaire estimé à 10–20 %, notamment pour les variants d'épissage non canoniques, introniques profonds, régulateurs ou affectant la voie NMD, justifiant son implémentation dans le cadre du soin pour certaines indications précises, en particulier en présence d'un variant d'intérêt ou d'un gène candidat. En l'absence de piste diagnostique, le RNAseq avec interprétation pangénomique reste une technique peu développée en France et qui pourrait justifier une mise en place dans le cadre de la recherche dans un premier temps.
En recherche, les modalités prioritaires incluent :

1) **RNA-seq**:

- à partir de sang total (prélèvements sur tubes Paxgene) : première intention, scalable, adapté aux analyses d'outliers (expression, épissage, ASE).
- à partir de cultures cellulaires (lymphocytes, fibroblastes) traitées ou non par inhibition de la voie NMD lorsque cela est pertinent.
- Cas ciblés : iPSC dérivées, long-read RNA-seq pour épissage complexe

Besoins bio-informatiques

- Pipelines nationaux harmonisés (détection d'outliers d'expression et d'épissage, ASE, intégration SV),
- Bases de transcriptomes structurée et harmonisée pour permettre la détection robuste d'outliers et l'utilisation de l'IA
- Intégration variant → ARN → impact fonctionnel → phénotype.

2) **Protéomique**, réservée pour l'instant à des indications ciblées où l'impact fonctionnel est attendu et interprétable ou présentant un potentiel de développement futur (biomarqueurs).

L'impact transcriptomique ne reflète pas toujours la perturbation protéique ou métabolique. La protéomique quantitative apporte une valeur ajoutée démontrée dans les maladies mitochondriales ou certaines autres maladies ou il existe un accès possible au tissu atteint (maladies musculaires, cancers)

3) **Métabolomique**, initialement pour des applications spécifiques, notamment dans les maladies métaboliques héréditaires mais présentant un potentiel de développement futur (biomarqueurs).

Contextes cliniques prioritaires possibles :

- Maladies métaboliques héréditaires
- Maladies mitochondriales
- Maladies neuromusculaires et cardiomyopathies sélectionnées
- Immunodéficiences (phase exploratoire)

Besoins

- Standardisation pour la protéomique.
- Intégration multi-couches (génome–ARN–protéine–métabolites).
- Outils d'analyse de réseaux et enrichissement de voies.
- Approches réseau / *machine learning*.
- Connexion aux bases de données de cibles médicamenteuses.

Moyens

- 2–3 centres nationaux référents.
- Harmonisation inter-laboratoires.
- Plateforme d'intégration nationale

4) Méthylomique

Mise en place d'épisignatures sur la base de données de *long read sequencing* : évaluation des performances diagnostiques, développement sur des échantillons de nouveaux nés et sur des échantillons prénatals, évaluation de l'apport dans le parcours patient, évaluation des corrélations épigénome-phénotype, variabilité inter-individuelle, corrélations transcriptomique/protéomique, base d'individus contrôles sains

Évaluation

- Contribution diagnostique incrémentale.
- Identification de biomarqueurs validés.
- Impact thérapeutique.

Pour les maladies plus fréquentes (neurodéveloppement, cardiomyopathies, immunologie), l'objectif n'est plus l'outlier individuel mais l'identification de voies perturbées récurrentes, permettant stratification et repositionnement thérapeutique.

Recommandations: déployer les multiomiques selon une logique progressive :

1. immédiat : mise en place du RNA-seq standardisé dans les maladies rares non résolues.
2. Extension ciblée : protéomique/métabolomique dans indications biologiquement cohérentes.
3. Projets de recherche : analyse des voies perturbées et ouverture thérapeutique.

Objectif à moyen/long terme :

Variant (analyse génome) → conséquence moléculaire (RNA/Protéine) → voie altérée → interprétation clinique → opportunité thérapeutique.

Points structurants pour le déploiement :

- Harmonisation poussée des pipelines analytiques : les pipelines doivent être standardisés au niveau national, avec la possibilité pour certains centres de devenir de véritables *unités de production* selon des critères stricts de qualité, de volume et de reproductibilité.
- Organisation fédérale avec pilotage national : afin d'éviter toute compétition inter-centres, le déploiement devrait reposer sur un modèle fédéral coordonné, avec une gouvernance nationale assurant la cohérence stratégique, l'équité d'accès et l'optimisation des ressources.
- Définition claire des circuits : la préparation des ARN et autres échantillons omiques doit être réalisée dans les établissements cliniques, et non dans les LBMMS, afin de garantir la qualité
- pré-analytique et la traçabilité.

- Plateformes pour le séquençage *long read* et les multiomiques : le séquençage pourra passer par le financement de nouveaux équipements dans les LBMMS (48 % des répondants en faveur) / le CNRGH (20 %en faveur) / des laboratoires de soin ou de recherche actuellement équipés ou qui s'équiperont et seront labellisés par le PFMG (71 %) / des plateformes labellisées par le GIS IBISA ou France Génomique (38 %) / de nouvelles plateformes dédiées (15 %).

Moyens

- Mise en place d'une enveloppe dans le cadre du PFMG 2

4.2 Orientation 23 CAD2 : déploiement de structures informatiques souveraines permettant le développement et l'exploitation des données sans avoir recours à des solutions externes ou situées dans d'autres pays

A ce jour et malgré l'avancée du développement du CAD et de l'IFB les projets de génomique de grande envergure français ne sont pas possibles, par manque de ressources disponibles. Dans la continuité des travaux déjà débutés au CAD, le PFMG2 devra pouvoir mettre en place le CAD 2.0 doté de capacités de réanalyse de l'ensemble des FASTQ du PFMG sur de nouveaux pipelines, ainsi que des capacités de stockage. De plus, le PFMG2 devra autoriser le dépôt de projets "hors PFMG" ayant recours à des données génomiques massives qui pourront y être déversées. En effet, à ce jour, en l'absence de solution nationale d'envergure, les gros projets doivent soit passer par des solutions de Cloud computing extrêmement coûteuses et posant la question de l'externalisation des données, ou bien de recourir à des infrastructures étrangères européennes, mettant en péril le leadership français sur certains projets et la souveraineté des données. Toute la recherche en génomique ne passant pas par le PFMG à ce jour, il est important d'ouvrir le centre de calcul génomique aux projets externes au PFMG et donc de dimensionner ce dernier de manière très conséquente. De plus, l'avenir des données génomiques passant par le *long read*, les pipelines innovants rapides, l'utilisation de graphes de pangénomes et le recours à l'IA, des ressources en GPU seront particulièrement requises pour renforcer les capacités de calcul de ce centre national, ce qui n'est actuellement pas le cas.

Objectifs :

- faire du CAD 2.0 un supercalculateur national de génomique pour le PFMG et pour la recherche en génomique humaine qui puisse intégrer et développer des outils d'IA.
- ce supercalculateur sera doté des capacités de stockage et de calcul permettant de traiter des centaines de milliers de génomes, depuis les FASTQ, et de ressources significatives en GPU afin de permettre l'utilisation de pipelines innovants rapides et l'implémentation de technologies utilisant l'IA.

4.3 Orientation 24 support pour la recherche en France sur appels d'offre via ANR et BPi France

Support pour le séquençage des grandes cohortes nationales
Exemple MARIANNE (Trouble du spectre de l'autisme) séquençage des individus sains (moyens 1 million pour cette cohorte)
Support des IHU et autres équipes structurantes
Exemple IHU Immun4cure et multi-OMICS des maladies auto-immunes
Moyens 2 millions par an

4.4 Orientation 25 Renforcement des liens entre la recherche sur les maladies complexes et les maladies rares

Les PRS (*polygenic risk scores*) sont dérivés d'études d'association à grande échelle basées sur des variants communs, principalement issus de puces SNP, et ne capturent qu'une fraction limitée de la variabilité génétique, en particulier en ignorant la majorité des variants rares, souvent à plus fort impact biologique. Ils reposent sur l'agrégation additive de nombreux variants dont l'effet individuel est faible, parfois en-deçà des seuils de significativité génome-wide, ce qui soulève des questions méthodologiques et de robustesse. Les GRS (Genetic Risk Scores), bien que fondés sur des variants tous significativement associés, partagent des hypothèses similaires d'additivité. Ces scores ne sont pas validés pour un usage individuel : ils sont dépendants de la population et de l'environnement dans lesquels ils ont été construits et ne répondent pas, à ce stade, aux exigences scientifiques et éthiques pour le soin. En l'absence d'essais cliniques démontrant un bénéfice clair en termes de prise en charge ou de prévention, leur utilisation clinique n'est pas appropriée, malgré leur intérêt pour l'étude du risque et de la variabilité des phénotypes complexes en population.

4.4.1 Orientation 25.1. Etude des variants communs et des GRS comme facteurs modificateurs de maladies monogéniques associées à des variants rares

=>Positionnement clair : **les PRS/GRS** ne doivent pas être utilisés en soin tant qu'aucune validation clinique individuelle robuste n'existe.
Le PFMG2 devra soutenir des projets de recherche portant à la fois sur (i) les maladies communes/complexes et (ii) la pénétrance associée aux variants rares de prédisposition, en en intégrant les GRS (les facteurs modificateurs, mais aussi de nouvelles méthodes d'intégration du risque génétique multiple et d'interactions gène-gène et gène-environnement, afin d'améliorer la prédiction du risque.
Les projets soutenus pourront inclure des travaux méthodologiques, des études de validation de scores sur des cohortes indépendantes, ainsi que des essais cliniques évaluant l'impact de l'utilisation de scores génétiques sur des critères cliniques pertinents et la modification de la prise en charge.
Le soutien du PFMG pourra s'appuyer sur des appels d'offres dédiés ou conjoints avec des sociétés savantes et des financeurs ciblés selon les pathologies (par exemple PNMR4, INCa, PHRC, PHRTK, PRME, ANR), ainsi que sur un accès aux données du PFMG pour ces projets.

Deux axes de recherche prioritaires sont identifiés :

- l'étude des variants communs et des GRS comme facteurs modificateurs de maladies monogéniques associées à des variants rares ;

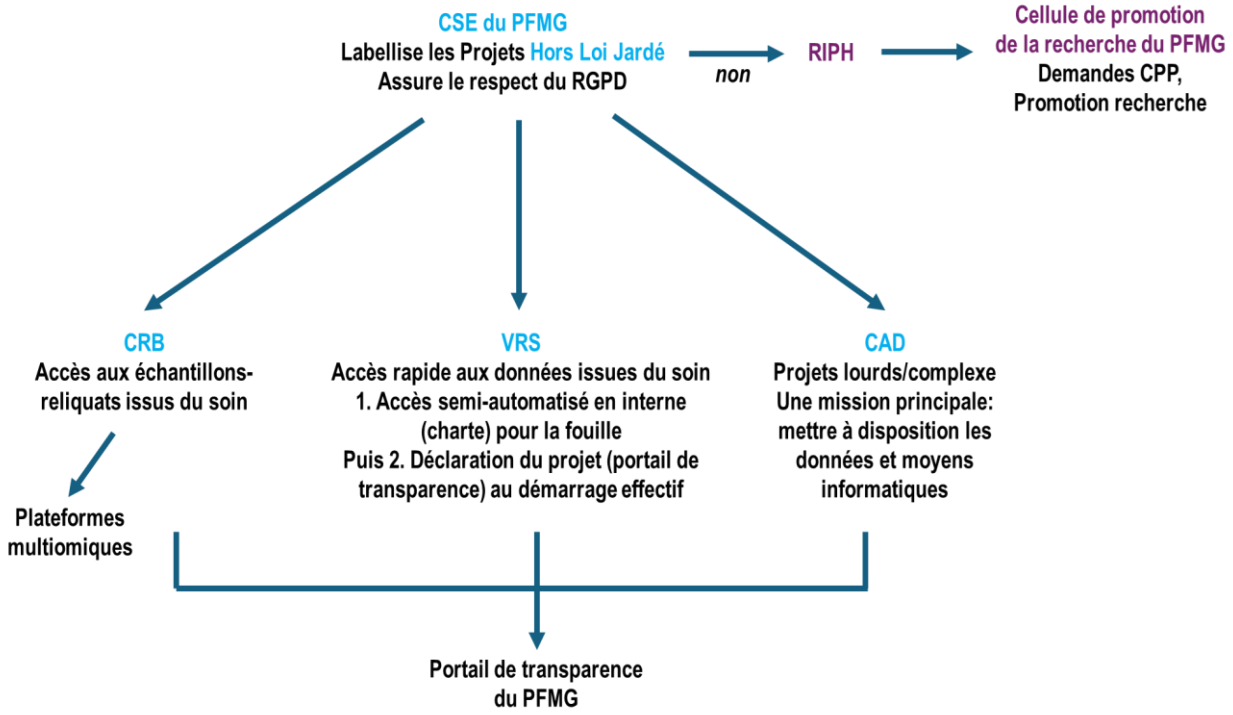
4.4.2 Orientation 25.2 Utilisation des GRS dans les maladies complexes (non monogéniques ou les variants rares à effet fort ont été exclus

La réussite de ces axes repose sur un dialogue entre généticiens experts des maladies monogéniques et généticiens experts des maladies polygéniques, ainsi que sur des actions de formation et la mise en place de groupes de travail méthodologiques dédiés.
L'intégration des génomes de patients atteints de maladies rares avec diagnostic établi (cas concluants) dans les projets de recherche est essentielle pour l'étude des facteurs modificateurs et l'analyse conjointe variants rares / GRS.
De plus, la recherche sur les maladies complexes et sur la pénétrance des maladies monogéniques pourra faire appel aux techniques multiomiques citées plus haut et déployées dans le cadre du PFMG2.

Le PFMG doit soutenir explicitement la recherche sur la prédiction du risque polygénique à la fois comme modificateur de maladies monogéniques et pour les maladies complexes également, pour 62 % des personnes interrogées (19 % pour aucune des deux, le reste pour l'une des deux uniquement)

4.5 Gouvernance et aspects éthiques et réglementaires

La gouvernance de la recherche dans le cadre du PFMG sera coordonnée au niveau du PFMG tout entier. Cette gouvernance inclura un comité scientifique et éthique (CSE) qui aura pour mission d'arbitrer les projets de recherche, de prioriser les demandes, de veiller à l'application des projets de recherche acceptés, de labelliser les projets hors Loi Jardé, et d'assurer la conformité avec le RGPD.
Composition du CSE : afin de garantir l'impartialité, le principe de constitution du CSE devra respecter une proportion de membres nommés et élus, et un renouvellement régulier (73 % des répondants favorables à des renouvellements par tiers ou moitiés). Il devra statuer sur les aspects réglementaires et éthiques de manière rapide.



Le CRB met à disposition les échantillons dans le cadre des projets acceptés par le CSE, les échantillons peuvent être traités sur des plateformes labellisées par le PFMG ou en dehors.
La VRS passe par une **validation semi-automatique pour les utilisateurs internes du PFMG**, moyennant la signature d'une **charte**, permettant la **fouille des données**. Si un projet de recherche hors loi Jardé en découle, **le projet démarre en parallèle de la déclaration sur le portail de transparence**. Le CSE est amené à arbitrer les éventuels conflits, labelliser officiellement hors loi Jardé pour publication, et assurer le respect du RGPD à travers le portail de transparence.
Le CAD devient une structure de **stockage** de l'ensemble des données du plan, dotée d'un **supercalculateur** puissant (CPU et GPU) permettant d'**héberger et assurer la faisabilité et la mise en place effective des projets du PFMG et les projets de génomique nationaux ou internationaux** pilotés par des équipes françaises qui en font la demande et assurer les **projets génomiques européens**.

4.5.1 Comité scientifique et éthique (CSE)

Trois options semblaient à trancher entre :

1. **Créer un comité transversal PFMG Recherche, au-dessus des autres structure (CRS, CAD, CRB, LBMMS)**
2. Consolider/étendre les missions du comité éthique existant du CAD et lui confier de nouvelles missions (recherche simplifiée).
3. Un CSE par structure

La première option a recueilli 69 % des suffrages.

Tâches :

- Validation et qualification des projets hors loi Jardé.
- Validation projets CAD
- Validation projets CRB
- Validation des projets VRS après fouille des données basée sur une charte
- Gestion des conflits potentiels.
- Encadrement des demandes rapides.
- Validation finale au moment de la publication.
- Représentation patient.
- lien avec le portail de transparence

Principe de composition : renouvellement régulier des membres par portions, nomination et élections.

4.5.2 Portail national de transparence du PFMG

- Présentation des projets et accès aux notes d'information
- Traçabilité de l'utilisation des données.
- Interface pour les participants.
- Remplace la multiplicité actuelle de conventions interhospitalières.

Les participants au PFMG (patients, apparentés séquencés) ont la possibilité de donner leur consentement à "la conservation des échantillons biologiques non utilisés dans le cadre de la démarche diagnostique" ainsi que "la conservation des données obtenues dans le cadre de la démarche diagnostique", "pour une éventuelle utilisation ultérieure dans un but de recherche pour une éventuelle utilisation ultérieure dans un but de recherche".
Afin de fluidifier la gestion des données et échantillons pour la recherche une digitalisation des consentements est nécessaire, posant la question pratique du caractère rétroactif des dossiers papier.
De plus, pour être conforme au RGPD, les participants doivent être informés de l'utilisation qui est faite de leurs données (les échantillons pouvant être considérés comme des données) (MR004). Une information individuelle directe n'est néanmoins pas envisageable car chronophage et certainement inutile, mais une information collective doit être faite, et doit permettre aux participants d'interroger le PFMG sur l'utilisation ou non de leurs échantillon/données ou non dans tel ou tel projet pour leur permettre d'autoriser ou non l'utilisation. Cette information peut passer par un portail de transparence, site internet du PFMG recensant la liste des projets en cours et passés, donnant accès à une note d'information, et permettant aux participants de se connecter, le cas échéant sur leur espace participant où figurerait le statut de leur consentement électronique dynamique, afin de leur permettre une opposition.
Un portail de transparence est en développement au CAD, mais la création d'un CRB et d'une voie de recherche rapide multiplie les besoins et va décupler le nombre de projets. Ce portail de transparence doit être visible, accessible facilement sur internet (les projets soutenus par le CAD n'ayant pas de visibilité actuellement) et simple à comprendre pour assurer une diffusion de l'information à l'ensemble des participants, indépendamment de leur milieu social.
Le portail de transparence permettra une information active plutôt que passive (mail, notifications) afin d'éviter de recevoir des notifications parfois inappropriées ou illégitimes. Les participants auront donné leur consentement au moment de l'inclusion au préalable et resteront à tout moment en capacité de le révoquer, il faudra garantir à tous les participants (patients et apparentés) la possibilité d'obtenir l'information sur les projets de recherche entrepris à partir de leurs données ou de leurs échantillons sans pour autant créer d'information "en temps réel", afin d'éviter une sur-information non sollicitée, dans le contexte d'un consentement initialement acquis et d'un CSE qui s'assurera du

caractère éthique et justifié sur le plan scientifique, garantissant aux participants l'utilisation appropriée de leurs données.
Le portail de transparence du plan pourra s'appuyer ou être intégré aux projets existants (par ex. FRES - IRESP /Inserm : ORAD - HDH/DNS/DGS et/ou à celui en développement au CAD).

4.5.3 PFMG comme promoteur des projet RIPH - cellule de promotion de la recherche

La majorité des projets de recherche dans le cadre du PFMG ne rentre pas dans le cadre de la recherche impliquant la personne humaine (RIPH) au sens de la loi Jardé, car effectuée sur des données et/ou échantillons existants, chez des patients qui ont au préalable donné leur consentement, sans retour vers le patient. Le retour éventuel vers les prescripteurs, pour obtenir des informations cliniques complémentaires, ne constitue pas un retour vers les patients. La loi qui s'applique est le RGPD, et le portail de transparence est un outil essentiel permettant de respecter l'information des participants.
Néanmoins, certains projets pourraient nécessiter de revenir vers les patients afin de proposer des investigations complémentaires ne rentrant pas dans le cadre du soin (par exemple, mais non exclusivement, la réalisation de nouveaux prélèvements). Certains de ces projets pourront être considérés comme entrant dans le cadre d'une RIPH de catégorie 1, 2, ou 3. Actuellement, la seule possibilité pour mener ces projets de recherche est qu'un investigateur principal et un promoteur, issus d'une autre structure (par exemple, un CHU, un CLCC, ou l'Inserm), déposent un projet à un CPP. Néanmoins, le lien avec le PFMG et les différents acteurs peuvent nécessiter la mise en place de circuits qui n'existent pas actuellement, et le projet pourrait mener à inclure un très petit nombre de patients, chacun dans un très grand nombre de centres, ce qui est responsable d'une lourdeur administrative majeure. Le PFMG 2 devra se doter d'une cellule de promotion de la recherche, capable de proposer une classification en catégorie 1, 2, ou 3 de la loi Jardé, dans le cadre de projets rentrant dans le cadre du PFMG et faisant appel à des patients ou apparentés séquencés dans le cadre du PFMG. La cellule de promotion accompagnerait l'investigateur coordonnateur jusqu'au dépôt à un CPP, ainsi que l'ensemble des procédures réglementaires des RIPH 1, 2, ou 3, puis dans la mise en place de l'étude. L'identification des participants candidats pourra passer par les mêmes outils que ceux de la VRS, donnant un lien au clinicien référent qui pourra éventuellement proposer le projet de recherche au patient et devenir investigateur de l'étude, moyennant le respect des procédures et de la réglementation. Au préalable, une convention aura été signée entre tous les établissements autorisant l'ensemble des lieux de recherche et ainsi ne nécessitant pas de nouvelle convention pour chaque projet.
Au-delà de la recherche descriptive (clinique, paraclinique, mécanistique, recherche de biomarqueurs etc.), cette procédure dotera la France d'une structure puissante et motrice permettant d'identifier des candidats aux essais thérapeutiques innovants et d'augmenter les chances de succès de ces essais, autoriserait le déploiement de la médecine personnalisée dans un nombre important de situations cliniques rares (à la fois pour des maladies rares mais aussi pour des situations individuelles rares au sein de maladies complexes, qui constitue l'essence de la médecine de précision).

79 % des répondants se sont exprimés comme favorables à une cellule de promotion de la recherche du PFMG (13 % neutres, 7,5 % défavorables)

4.6 Vision à 2 ans / 5 ans / 10 ans

A 1-2 ans :

- Voie de recherche simplifiée opérationnelle.
- CAD 2.0 opérationnel.
- Lac de données commun national.
- Harmonisation minimale des pipelines.
- cellule de promotion opérationnelle
- Données du PFMG intégrées dans les projets européens (ERDERA, *genome of Europe*).

À 3-5 ans :

- Biobank PFMG (CRB) établie.
- Groupes IA nationaux actifs.
- Labellisation de plateformes associées protéomique, multiomiques et *long read*.
- RNAseq déployé selon des indications définies.
- Montée en charge du *long-read*.
- CAD 2.0 fonctionnant et déployé dans toutes ses capacités de calcul et de stockage.

À 6-10 ans :

- Séquençage *long-read* majoritaire.
- Déploiement de nouveaux outils issus du groupe de travail IA dans le soin et la recherche.
- Multiomique intégrée dans des projets structurants.
- Projets de recherche sur les maladies complexes et les modificateurs des maladies rares : bilan des résultats dont la transition au soin est possible en fonction de la validité scientifique et de l'impact clinique.

Personnes consultées pour la rédaction de ce document :

INCa

- Sophie Le Ricousse — entretien (Teams), 22/12/2025
- Claire Morgan — entretien (Teams), 22/12/2025
- Jérôme Foucaud — entretien (Teams), 22/12/2025

C) PFMG

- Julien Thévenon — entretien (téléphonique), 12/12/2025
- Pierre Blanc — entretien (Zoom), 15/12/2025
- Alban Lermine — entretien (Teams), 23/12/2025
- Christine Vinciguerra — entretien (Teams), 08/01/2026

CAD

- Philippe-Jean Bousquet — entretien (Teams), 22/12/2025

Autres

- Emmanuelle Génin — entretien (Teams), 17/12/2025
- Jean-François Deleuze — entretien, 08/01/2026
- Kevin Yauy — entretien, 05/01/2026
- François Lecoquierre — entretien
- Jean Muller — entretien prévu, 13/01/2026

5 AXE 5 INTELLIGENCE ARTICIFIELLE - IA

(Rédigé par Kévin YAUY avec l'aide de la société savante DOME)

L'évolution rapide des approches d'intelligence artificielle, en particulier l'émergence des architectures dites d'IA agentique, ouvre des perspectives majeures pour la médecine génomique. Des systèmes récents tels que DeepRare illustrent la capacité de ces approches à coordonner l'analyse de données cliniques, génomiques et bibliographiques afin de générer des hypothèses diagnostiques explicables et hiérarchisées. Dans le domaine des maladies rares et, à terme, des maladies complexes, ces architectures permettront de réaliser des tâches combinatoires avancées, telles que l'annotation automatisée de génomes, la priorisation de variants, l'extraction structurée de phénotypes à partir des dossiers médicaux ou encore l'intégration dynamique de la littérature scientifique.
Dans ce contexte, le Plan France Médecine Génomique doit se doter d'une capacité structurante dédiée au développement, à l'évaluation et au déploiement d'outils d'intelligence artificielle adaptés aux besoins du programme. La création d'une structure nationale transversale permettra de mutualiser les compétences rares nécessaires au développement de ces technologies, de garantir une stratégie souveraine et coordonnée, et de faciliter leur diffusion au sein de l'ensemble des acteurs du PFMG (LBMMS, CAD, BNDMR). Cette structure aura également pour mission d'assurer l'interopérabilité des agents d'IA avec les différentes briques du programme via des standards ouverts, notamment le Model Context Protocol (MCP), tout en restant indépendante des systèmes d'information hospitaliers. Elle constituera ainsi une couche d'intelligence interopérable permettant de valoriser les données génomiques et cliniques du PFMG, de les connecter aux ressources scientifiques internationales et de mettre ces capacités d'analyse avancée au service du diagnostic, de la recherche et de l'innovation en médecine génomique.

5.1 Orientation 26 Création d'une structure d'innovation, de recherche et de transfert, pour le PFMG2 et travaillant en lien Inserm et INRIA et dans la continuité du PEPR Santé Numérique, en collaboration, avec le PNRM4 et l'INCa

Le PFMG constitue une ressource de données actuellement quasiment unique pour le développement et l'application d'IA pour la médecine génomique. Par ailleurs, de nombreux processus pourraient être fluidifiés par l'implémentation d'outils existants ou en développement. Plusieurs freins ne permettent pas le déploiement d'outils sur ces bases pour le moment : l'absence de ressources conséquentes en GPU, le caractère non exploitable de toutes les données actuellement disponibles, et le développement d'outils au-delà des LLM (agents, skilled agents). L'IA agentique (permettant d'effectuer des actions) permettra de commuter les données génomiques et cliniques avec la littérature, permettant par exemple d'annoter les génomes grâce à l'IA et, à l'horizon 5-10 ans, de permettre l'inférence basée sur les données génomiques globales, au-delà de l'échelle monogénique, pour les maladies rares et les maladies complexes, et pouvant également intégrer des données multiomiques. Ces besoins de compétences sont nécessaires à l'ensemble des acteurs et sont rares à recruter.
Toutes les structures du PFMG, des LBMMS au CAD, en passant par une interface avec la BNDMR, devront être accessible aux agents IA avec un standard de type Model Context Protocol (MCP) afin de pouvoir réussir cette transformation du soin et la recherche en médecine génomique augmenté par l'IA. Pour réussir cette mission, il paraît essentiel de proposer un pilotage à l'échelle du PFMG2, voire un pilotage combiné avec le PNMR4, afin de déployer de manière souveraine les outils adaptés et préalablement testés de manière harmonieuse.
C'est pourquoi une structure d'innovation, de recherche et de transfert, pouvant travailler en lien Inserm et INRIA et dans la continuité du PEPR Santé Numérique, dans un état d'esprit et une structuration collaborative, impliquant les personnels qualifiés des différentes structures du PFMG2 et du PNRM4 et disposant des moyens humains et matériels pour le développement, l'entrainement, le test et l'implémentation en routine de ces outils de socle commun est nécessaire. Cette structure inter-institution aura des missions de stratégie, de pilotage/coordination, de test, de développement, et de

transfert, et devra disposer de ses moyens propres en plus des moyens collaboratifs. Cette structure bénéficiera donc du soutien opérationnel du CAD et des LBMMS, en plus de la BNDMR via le PNMR4. In fine, cette structure permettra d'obtenir **un guichet unique national afin d'accéder de façon facilitée avec l'IA aux données publiques de la littérature ainsi qu'aux données du PFMG et aux structures partenaires**, afin de répondre aux questions de diagnostic et de recherches appliquée.
Nous proposons que le PFMG2 se dote d'une structure transversale dédiée à l'IA pour la médecine génomique ayant pour missions :

5.1.1 Orientation 26.1 création d'une taskforce nationale pour l'IA en génomique

- La création d'une taskforce nationale pour l'IA en génomique qui permettra de développer les outils du PFMG, à destination future des LBMMS (après développement et validation) / CAD en lien avec la BNDMR et INCA, et diffusion à la communauté.

5.1.2 Orientation 26.2 infrastructure et développement de nouveaux outils souverains

- Le développement de nouveaux outils souverains pour par exemple l'analyse, la priorisation, l'interprétation et la rédaction de comptes-rendus afin de ne pas dépendre des solutions développées à l'étranger
- L'extraction HPO automatique à partir des dossiers patients.

5.1.3 Orientation 26.3 créations interfaces IA. Partenariat et licences

- Création d'une interface via des IA agentiques entre les grandes cohortes de recherche, les EDS, BAMARA, INCA etc…
- Une collaboration nationale/UE (ex. Mistral).

5.1.4 Orientation 26.4 Formation, frais de structure et juridique

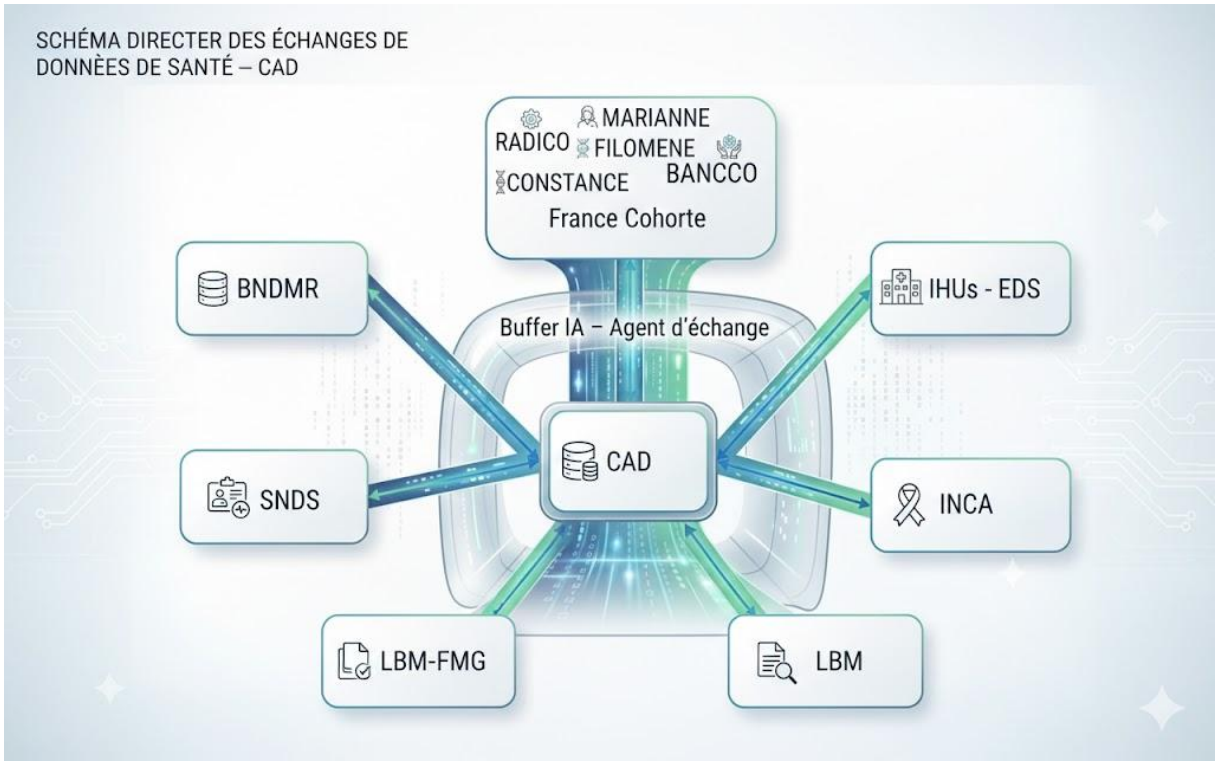
Pour garantir la pérennité et la souveraineté de l'intelligence artificielle au sein du PFMG, la stratégie se déploie sur une décennie avec un budget global estimé à **32 millions d'euros**. Ce financement structure une capacité d'innovation interne durable, capable de suivre l'évolution rapide des technologies (IA agentique, multi-omique).
Le modèle repose sur trois piliers fondamentaux :

1. **Une "Product Team" Clinique pérenne (55 % du budget) :** L'investissement majeur concerne le capital humain. Au lieu de multiplier les contrats de recherche précaires, le PFMG constitue une équipe stable et agile ("Squad"), pilotée par le besoin médical. Elle intègre des **Médecins "Clinical Product Owners"** (garants de la pertinence médicale) travaillant au quotidien avec des Product Managers et des développeurs. Cette stabilité sur 10 ans est la condition *sine qua non* pour maintenir des outils souverains face à l'obsolescence rapide et garantir leur adoption réelle par les cliniciens.
2. **Une stratégie d'Infrastructure "Scalable" et Souveraine (30 % du budget) :** Le modèle économique privilégie les dépenses de fonctionnement) via la consommation de ressources cloud françaises (type Scaleway ou équivalent certifié HDS) et l'accès aux supercalculateurs publics (Jean Zay/CINES/Genci) pour l'entraînement. Cette approche permet d'adapter les coûts à la montée en charge progressive des usages sur 10 ans (inférence croissante des agents IA) sans obsolescence matérielle.
3. **Industrialisation et Standards (15 % du budget) :** Le maintien des standards d'interopérabilité (ex: Model Context Protocol - MCP) sur la décennie assure que les agents IA restent connectés aux briques du PFMG (CAD, LBMMS, BNDMR) malgré leurs évolutions respectives. Ce budget couvre également les partenariats stratégiques pour l'accès aux outils français ou européen les plus performants (ex: Mistral).

• Poste de Dépense	• Coût Total (10 ans)	• Moyenne Annuelle	• Justification
• **Ressources Humaines (Squad Produit)**	• **18 000 000 €**	• 1,8 M€	• Équipe stable de ~12 ETP. Intègre l'évolution des salaires et le maintien des compétences critiques sur la durée.
• **Infrastructure & Calcul Souverain**	• **9 000 000 €**	• 0,9 M€	• Faible au début (dev), élevé ensuite (inférence généralisée sur Scaleway/Cloud public pour tous LBMMS/CAD).
• **Partenariats, Licences & R&D**	• **3 000 000 €**	• 0,3 M€	• Accès API outils propriétaires, collaborations INRIA
• **Fonctionnement & Adoption**	• **2 000 000 €**	• 0,2 M€	• Formation continue des médecins, séminaires, frais de structure, juridique.
• **TOTAL**	• **32 000 000 €**	• **3,2 M€**	•

Evaluation tous les ans des progrès de l'installation des outils IA et de l'apport de ces outils
Moyens : mesure annuelle 3.2 millions par an soit 16 millions sur 5 ans et 32 millions sur 10 ans

Figure 3 : liens entre le CAD et les structures/dispositifs Français en lien avec les génomes



6 AXE 6 STRUCTURES TRANSVERSALES

6.1 Orientation 27 Direction PFMG2

CF recommandation inspecteurs IGAS et IGESR
Moyens 0.5 millions par an
Evaluation annuelle

6.2 Orientation 28 Groupe bio-informatique PFMG2

- Codévelopper et maintenir les pipelines séquençage/e-prescription, e-consentement/ OMICS/ PRS/ Recherche VRS/ CAD

Moyens 0.6 millions par an

6.3 Orientation 29 Anticipation des besoins Innovation, d'expertise, et Transfer technologiques/bio-informatique

Orientations Stratégiques du CRefIX (Plan FMG V2). Fort de ses succès lors de la phase initiale (standardisation, évaluation technologique et projets pilotes), le CRefIX se positionne comme le moteur de l'innovation du Plan France Médecine Génomique.
Actions en lien avec groupe bio-informatique PFMG
Quatre orientations sont proposées.

6.3.1 Orientation 29.1 Excellence Technologique et Exploration Multi-omique

L'objectif est de maintenir la France à la pointe de l'innovation pour accroître le taux de diagnostic. Évaluation continue : Analyse des nouveaux séquenceurs sous l'angle de la performance scientifique et de l'efficience opérationnelle (coûts, logistique, ergonomie).Expansion biologique : Intégration des dimensions multi-omiques (long reads, épigénomique, transcriptomique, protéogénomique).Optimisation des coûts : Poursuite des efforts de réduction des coûts de séquençage pour une viabilité à long terme.

6.3.2 Orientation 29.2 Accélération du Transfert de la R&D vers le Soin

Transformer les découvertes scientifiques en bénéfices cliniques concrets pour les patients. Programmes pilotes : Mise en œuvre de projets sur le mosaïsisme, les variants de structure et la maladie résiduelle minimale (MRD).
Applications spécifiques : Amélioration des analyses pour les échantillons complexes (biopsies liquides/ctDNA, tissus fixés en paraffine/FFPE).
Homogénéisation : Établissement et diffusion de recommandations nationales pour harmoniser les pratiques de soin.

6.3.3 Orientation 29.3 Souveraineté Numérique et Intelligence Artificielle en lien avec Axe 4 IA

Garantir l'indépendance de la France dans l'interprétation des données génomiques face aux bases de données internationales (notamment américaines).
Base de référence nationale : Création d'une base de données de la population générale (technologie long read, nouveaux génomes de référence).
Synergie Cohorte BioCF : Exploitation du lien avec les 60 000 individus génotypés au CNRGH.
Outils IA : Développement d'algorithmes d'IA dédiés à l'analyse de données massives et complexes.

6.3.4 Orientation 29.4 Développement de la Filière Industrielle et Partenariats

Inscrire le CRefIX dans un écosystème collaboratif puissant.
Souveraineté industrielle : Soutien actif au développement de la filière génomique nationale.
Collaboration transversale : Travail étroit avec les plateformes LBM et CAD, ainsi que les acteurs de santé (CHU, Filières Maladies Rares, INCa).
Rayonnement européen : Alignement stratégique avec des projets d'envergure comme *Genome of Europe*.
Financement de la mesure : : 1 500 000 € par ans pendant 5 ans
Pour réaliser ces ambitions, le modèle économique repose sur une structure de coûts équilibrée :

Poste de dépense	Montant annuel	Détails
Investissement	570 000 €	Acquisition des dernières technologies innovantes.
Fonctionnement	500 000 €	Évaluation technologique et génération de données.
Ressources Humaines	430 000 €	Maintien d'une équipe de 6 ETP (biologie et bio-informatique)*.

Evaluation à 3 ans puis 2 ans après. Discussion de la reconduction pour 2 ans

Détail des besoins financiers	Coût annuel (€)
Investissement	**570 000 €**
Nouveaux séquenceurs (SR haut débit de 800 k€ à 1 500 k€, SR moyen débit de 300 à 750 k€, LR "moyen" débit uniquement de 600 k€ à 800 k€) Objectif : acquisition mutualisée avec le CNRGH, 1 à 2 par an	500 000 €
Nouveaux automates (extraction, préparation de librairies ; 50 à 200 k€)	50 000 €
Informatique (capacité calculs & stockage)	20 000 €
Fonctionnement	**500 000 €**
Consommables séquençages (kits extractions, kits pde librairies, flow cells ou wafers, QC, etc.)	200 000 €
Echantillons standards commerciaux & transports échantillons biologiques	5 000 €
Maintenance séquenceurs & automates du parc technologique du CRefIX	250 000 €
Accès supercalculateur TGCC CEA	30 000 €
Bureautique	5 000 €
Missions & Formations (frais déplacements conférences et projets collaboratifs)	10 000 €
Personnel - RH	**430 000 €**
2 thèses en 5 ans (150 k€/ thèse)	60 000 €
1 CDD ingénieur de recherche en biologie moléculaire (Bac +5 à Bac +8)	70 000 €
1 CDD chercheur en bioinformatique (Bac +8)	100 000 €
2 CDI CEA supportés pour le CRefIX (bioinformatique & chef de projet)	200 000 €
TOTAL ANNUEL	**1 500 000 €**

6.4 Orientation 30 CAD 2 (en lien avec orientation 23 et 31) et Organiser/archiver/stocker/rendre disponible les données issues du génome/participer à 1M+ genome/clinvar et GnomAD français-européen

6.4.1 Orientation 30.1 Organiser la voie de la recherche simplifiée (VRS)

6.4.2 Orientation 30.1 organiser et rendre fluide et accessible la recherche lourde

6.4.3 Orientation 30.3 Souveraineté bases de données

- En short-read et long-read
- A partir des données de la cohorte CONSTANCES (popgen 1 et 2, dépistage)
- A partir des données du CAD
- Souveraineté et diminution des fragilités potentielles

- 1+ Million Genomes

6.4.4 Orientation 30.4 Rendre accessible facilement la recherche via les PRS

6.4.5 Orientation 30.5 Stockage des données et data-lake

- Stockage/archivage des données et data-lake

Moyens pour le CAD2 sur 5 ans : 93 millions
2027 17,3 ; 2028 : 18,1 ; 2029 :18,6 ; 2030 :9,0 et 2031 : 20,0 millions puis réévaluation des moyens à allouer
Evaluation annuelle sur l'accès facilité à la recherche et le lien avec l'Europe. Le nombre de génome stockés/archivés, les pipelines bio-informatiques pour la recherche
Pour le lien avec l'Europe

Objectif : Participation de la France à l'initiative européenne 1+ Million Genomes pour le partage des données génomiques au niveau européen. Infrastructure fédérée dont le CAD sera le nœud français. Cette infrastructure sera opérée par un EDIC (European Digital Infrastructure Consortium) en cours de création : Genome EDIC. C'est une initiative où ce sont les pays qui en sont membres. La France est représentée par le ministère de la recherche, rejoint récemment par le ministère de la santé, en lien avec le PFMG2025 et donc le futur PFMG.

Moyens : sécuriser un budget pour que la France puisse en être un des membres, voire un des membres fondateurs.
Au niveau national, le CAD sera le nœud français, donc le budget est déjà présent.
Au niveau européen, les estimations budgétaires à ce stade pour la France sont estimées à :

- 25.000 € en 2026
- 392.877 € en 2027
- 621.830 € en 2028
- 984.171 € en 2029
- 1.209.441 € en 2030
- 1.550.745 € en 2031 + les années suivantes, avec l'ajustement à l'inflation

Total Europe 4.8 millions 2026-2031

Moyens années 2027-2031 : 93 M€.

	2027	2028	2029
Ressources humaines	**5 210 477 €**	**5 813 370 €**	**5 929 637 €**
Cout	4 342 065 €	4 844 475 €	4 941 365 €
Nb ETP	41	45	45
Cout moyen	105 904 €	107 655 €	109 808 €
Taux environnement	868 413 €	968 895 €	988 273 €
Equipement - Investissement	**2 533 391 €**	**2 596 726 €**	**2 661 644 €**
Calculateur haute performance	1 534 512 €	1 572 875 €	1 612 197 €
Stockage résilient	868 212 €	889 918 €	912 166 €
Sécurité	60 000 €	61 500 €	63 038 €
Matériel informatique	60 667 €	62 183 €	63 738 €
Mobilier - bureautique	10 000 €	10 250 €	10 506 €
Développements	**280 000 €**	**287 000 €**	**294 175 €**
CADmos	200 000 €	205 000 €	210 125 €
Site internet et évolutions	80 000 €	82 000 €	84 050 €
Équipement - Fonctionnement	**400 000 €**	**410 000 €**	**420 250 €**
Licences, logiciels, développements associés EDS	300 000 €	307 500 €	315 188 €
Licences, logiciels, développements associés CAD	100 000 €	102 500 €	105 063 €
Fonctionnement	**7 538 200 €**	**7 726 655 €**	**7 919 821 €**
Fonctionnement CEA calculateur	4 452 600 €	4 563 915 €	4 678 013 €
Fonctionnement Numih	1 223 600 €	1 254 190 €	1 285 545 €
Sécurité - maintenance	520 000 €	533 000 €	546 325 €
Fluides - autres dépenses	100 000 €	102 500 €	105 063 €
Prestations diverses	750 000 €	768 750 €	787 969 €
Missions	82 000 €	84 050 €	86 151 €
Loyers	410 000 €	420 250 €	430 756 €
TOTAL sans frais de gestion	**15 962 069 €**	**16 833 751 €**	**17 225 528 €**
Total avec frais de gestion	**17 239 034 €**	**18 180 451 €**	**18 603 570 €**

6.5 Orientation 31 Europe Lien avec 1 Million genome +

Cf recommandations des inspecteurs
Développer les stratégies communes avec l'Europe, partager les données, assurer une souveraineté pour la production et le stockage des données
Développer des outils « GnomAD », « OMIM, en lien avec Orphanet », « ClinVar » et autres outils indispensables à la production de génome Français et européens

6.6 Orientation 32 Evaluation médico-économique des parcours de soins génomiques : Seqogen

Evaluations médico-économiques des couts de productions de génomes et de multiOMICs

En transversal des WP, en termes de méthodologie, il serait pertinent préalablement à la prise de décision de reconduction du projet Seqogen de pouvoir :

- Partager les travaux du premier projet SEQOGEN (auprès de la communauté médicale et scientifique et des financeurs publics) afin de pouvoir en partager les bénéfices et les limites permettant de proposer des reconductions les plus pertinentes possibles au regard des besoins et des données disponibles en routine.
- Ajuster le cahier des charges au regard de ces échanges croisés et de l'exploitation attendue des résultats qui seront produits.
- Ces échanges permettraient également d'aborder :
    - La pertinence / faisabilité / coût de l'harmonisation des variables clinico- biologique transmises par les LBM-FMG (zone de texte, variables non présentes sur les 2 sites ou non harmonisées)
    - Chainage avec le SNDS
- Compte tenu du calendrier d'avancement des différents WP, ce partage ne pourrait intervenir avant le S2 2027

Nous nous permettons également d'attirer votre attention sur le fait que les WP du projet Seqogen actuel ne sont pas tous achevés, et qu'il sera nécessaire de pouvoir définir les modalités de poursuite de ces projets et leurs attendus sur la base des livrables produits dans le cadre de ce premier projet afin de permettre de tirer une pleine efficacité et exploitation des travaux reconduit.

6.6.1 Orientation 32.1 Jumeau Numérique

- Si un besoin nouveau est exprimé non couvert par l'outil Jumeau Numérique élaboré dans le cadre du projet Seqogen actuel, l'équipe de l'Ecole des Mines de St Etienne sera favorable à couvrir ce nouveau besoin.
- chiffrage estimé/estimable à date : évaluation à réaliser au regard du cahier des charges relatif au besoin nouveau

6.6.2 Orientation 32.2 Etude médico-économique

- Propositions : Mise à jour périodique des estimations de coût (WP1 coûts de production)
- Intérêt : Disposer d'estimation des couts de production par processus et par LBM actualisé et en corrélation avec les évolutions de techniques et de matériels utilisés par les LBM (remplissage des flow cells, normalisation, passage de l'activité des 6000 au XPlus, etc…).
    - Ces analyses en récurrences pourront capitaliser sur la méthodologie d'analyse des coûts construite dans le cadre du projet Seqogen actuel.

- chiffrage estimé/estimable à date : 0.3 à 0.5 ETP par équipe évaluatrice IGR&HCL (soit environ 30 000 € TTC / an) par LBM si l'on reste sur un modèle avec les 2 LBM producteurs pour l'ensemble de la France

6.6.3 Orientation 32.3 Indicateurs de performance et impact sur le parcours de soins : SAMARI et SONCO

- Intérêt : de reconduire l'étude dans le cadre du prochain PFMG 2.0 afin de pouvoir accroitre la population d'analyse. La première étude portant sur la période 1er janvier 2021 au 31 décembre 2023 pour les patients disposant d'un compte-rendu remis au prescripteur, soit au début de l'activité des laboratoires qui ont depuis travaillé sur leurs organisations et améliorés leur pipeline d'analyse bio-informatique.
- Point de vigilance : Pour le WP2, il est difficile à ce stade pour nous de proposer un chiffrage en l'absence :
  - 1) de retour sur le travail réalisé,
  - 2) de visibilité sur les objectifs de la nouvelle évaluation ou de la poursuite de l'évaluation actuelle.
- Nous ne savons pas quels sont les critères qui sont attendus pour l'évaluation de la performance des LBM-FMG et de l'impact du séquençage sur le parcours par les tutelles, DGOS ou CNAM.
- chiffrage estimé/estimable à date : Si les tutelles sont intéressées par une reconduction de l'évaluation à l'identique, nous estimons le budget à approximativement 50 k€ par an pour SAMARI et 100 k€ par an pour SONCO.

6.6.4 Orientation 32.4 Évaluation de l'efficience, évaluation qualitative et valeur sociétale du service rendu d'un examen pangénomique PFMG 2025

Evaluation de l'efficience :

- Etendre la population d'analyse des projets ESCAPE et ESMETA en incluant les patients ayant bénéficié d'un examen pangénomique PFMG au-delà du 31 décembre 2023. Ce prolongement permettrait notamment d'accroître la portée et la robustesse des résultats des deux projets et de prendre en compte les nouvelles préindications et extensions de préindications dans le cadre des dernières campagnes de la Mesure 6. (contre les années 2021 à 2023 dans le projet actuel)
- Etendre les périodes de suivi pour appréhender plus finement l'impact du séquençage pangénomique sur le parcours aval des patients.

Evaluation qualitative :

- Suivre la montée en puissance d'une filière française de génomique et l'inscription dans les pratiques professionnelles
- Analyser les usages des données génomiques et l'articulation entre le soin et la recherche

Valeur sociétale du service rendu :

- Approfondir la valeur de l'information produite par le séquençage, au-delà du seul rendement diagnostique en l'articulant à une évaluation comparative de l'efficience

Moyens estimés : **(période 2026-36) : 663 600 € TTC**

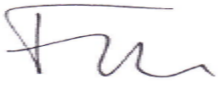
Work pakage seqogen

WorkPackage	Nom - Prénom	Fonction dans le projet	e-mail
WP2 _ SONCO	ALAIN Tristan	Chef de projet cohorte SONCO - APHP - DRCI - URC Eco Ile de France	tristan.alain@aphp.fr
WP1	BAYLE Arnaud	Oncologue/ Economiste de la santé Gustave ROUSSY	arnaud.bayle@gustaveroussy.fr
WP3	BENAMOUZIG Daniel	Directeur de recherche au CNRS, Titulaire de la Chaire Santé de Sciences Po	daniel.benamouzig@sciencespo.fr
WP2 _ SONCO	BLAMPAIN Laeticia	Economiste de la santé - URC Eco Ile de France	laeticia.blampain@aphp.fr
WP1	BONASTRE Julia	Economiste de la santé, Gustave Roussy	julia.bonastre@gustaveroussy.fr
WP3	Paul COTTON	Post doctorant Sciences Po	paul.cotton@sciencespo.fr
WP2 _ SONCO	DURAND ZALESKI Isabelle	Responsable URC Eco Ile de France - Le responsable scientifique de SeqOIA	isabelle.durand-zaleski@aphp.fr
WP1	ERDOGAN Farah	Doctorante économie santé Gustave Roussy	farah.erdogan@gustaveroussy.fr
WP2_SAMARI	FAUGER Auxane	ARC cohorte SAMARI	auxane.faugier@chu-lyon.fr
WP1	HUGUET Marius	Ecole des Mines de Saint-Etienne	marius.huguet@emse.fr
WP2 _ SAMARI	HUOT Laure	PH HCL - économiste de la santé	laure.huot@chu-lyon.fr
AURAGEN	MATTHIEU Flore	Coordonnatrice projet SEQOGEN, Directrice Opérationnelle GCS AURAGEN	flore.matthieu@chu-lyon.fr
WP1	MARGIER Jennifer	HCL, Economiste	jennifer.margier@chu-lyon.fr
WP2	MONDON Sylvain	Juriste / Responsable du Pôle Partenariats et Expertises Direction de la Recherche en Santé	sylvain.mondon@chu-lyon.fr
WP3	MORELLE Magali	Centre Léon Berard, statisticienne	magali.morelle@lyon.unicancer.fr
WP3	PERRIER Lionnel	Responsable du pôle innovations et stratégies de santé, DRCI – Centre Léon Bérard	lionel.perrier@lyon.unicancer.fr
WP3	PIEROTTI Rémi	Assistant de recherche Hospinomics	remi.pierotti@psemail.eu
HCL	SANLAVILLE Damien	Le responsable scientifique des HCL	damien.sanlaville@chu-lyon.fr
WP2_SAMARI	SERRIER Hassan	Economiste santé - HCL - chef de projet cohorte SAMARI - Le responsable scientifique d'AURAGEN	hassan.serrier@chu-lyon.fr
WP2_SAMARI	SIMON Sophie	ARC Coordinatrice – HCL – cohorte SAMARI	sophie.simon@chu-lyon.fr
AP-HP	TLEMSANI Camille	Le responsable scientifique de l'AP-HP	camille.tlemsani@aphp.fr
SEQOIA	VINAUGER Lara	Directrice Opérationnelle GCS SEQOIA	lara.vinauger@aphp.fr
WP2	ZINDJIRDJIAN Aurélie	DRCI APHP	aurelie.zindjirdjian@aphp.fr

David Geneviève



Frédérique Penault-Llorca



Alexandre Reymond



LETTRE DE MISSION DES PERSONNALITES QUALIFIES

GOUVERNEMENT
Liberté
Égalité
Fraternité

La ministre du Travail, de la Santé, des Solidarités et des Familles
Le ministre chargé de la Santé et de l'Accès aux Soins
Le ministre chargé de l'Enseignement supérieur et de la Recherche

Paris, le 26 MAI 2025

Nos réf : D-25-008489

Objet : lettre de mission - PFMG

Madame, Messieurs les Professeurs,

Lancé en 2016, le Plan France Médecine Génomique (PFMG) vise à favoriser l'émergence de la médecine personnalisée en France. Il a d'ores et déjà permis d'introduire le séquençage dans les parcours de soins, de mobiliser les prescripteurs et biologistes interprétateurs autour de ces nouveaux actes et de développer des outils informatiques dédiés.

Deux plateformes de séquençage, sélectionnées en 2017, réalisent – dans le cadre du Plan – le séquençage génomique à haut débit pour l'ensemble du territoire. Le PFMG comprend également la création du collecteur analyseur de données (CAD) qui doit rassembler l'ensemble des données de séquençage produites dans le cadre du Plan à des fins de recherche et de soin.

Le développement actuel de la médecine fondée sur les analyses génomiques et la croissance de l'activité des laboratoires de biologie médicale du PFMG justifient que soient menés un bilan et une réflexion sur l'avenir du Plan, dont l'intitulé « PFMG 2025 » laisse entrevoir un terme en 2025.

Dans cette perspective, nous avons sollicité une mission d'inspection conjointe IGAS/IGESR, qui se déroulera en deux temps. Dans un premier temps, l'objectif sera de réaliser une évaluation rétrospective complète du plan, portant notamment sur sa fonctionnalité, les avancées scientifiques, le service médical rendu et l'aspect médico-économique. Dans un second temps, les inspections devront préconiser de grandes orientations prospectives d'un futur plan.

Professeure Frédérique PENAULT LLORCA
Centre Jean Perrin
58 rue Montalembert
63000 Clermont-Ferrand

Professeur David GENEVIEVE
Service de génétique médicale clinique – CHU de Montpellier
191 avenue du Doyen Gaston Giraud
34295 Montpellier

Professeur Alexandre REYMOND
Center for Integrative Genomics – Université de Lausanne
Génopode - CH-1015 Lausanne
Suisse

Afin de compléter ces travaux, nous souhaitons vous confier la mission de coordonner la prospective sur le plan scientifique. Il vous reviendra d'identifier les grandes ambitions scientifiques d'une future stratégie nationale en la matière, et de proposer les axes prioritaires à développer qui mettraient la France dans une position de leader sur le sujet.
Il conviendra notamment d'apporter des précisions sur la pertinence des prescriptions de médecine génomique (évolution des indications du WGS (génome entier) dans le cadre de la prise en charge des maladies rares et des cancers, algorithme décisionnel des prescriptions génomiques (places respectives des panels de gènes, exomes, WGS), prise en compte du diagnostic anténatal,..) mais également d'apprécier le périmètre d'activité qui semble le plus adapté et porteur de perspectives pour l'amélioration de la prise en charge médicale des patients suivis en France : médecine génomique ou médecine personnalisée plus globale (intégration des « omics » et de de la génomique fonctionnelle), ouverture sur d'autres pathologies que maladies rares et cancers), lien avec l'accès aux traitements innovants, et tout autre thème qui semblera d'intérêt. Une vision sur le volet scientifique à mettre en œuvre pour assurer la medecine de demain est également attendue.

Votre travail devra donc être réalisé en étroite collaboration avec les inspections. Il pourra notamment compléter leur travaux sur la valorisation industrielle de la médecine génomique et son modèle médico-économique, les moyens de lutter contre les inégalités territoriales d'accès au PFMG, la problématique du stockage des données et le lien avec les entrepôts de données de santé, la place de la recherche dans le plan et sa dimension internationale.

Vous pourrez notamment préconiser ensemble la constitution de groupes de travail (GT) sur des thématiques spécifiques. L'ensemble de ces GT travailleront de façon concertée afin d'aboutir à des pistes précises d'évolution du plan dans le cadre d'un rapport commun qui devra être rendu sous 6 mois.

Par ailleurs, il est demandé que vous puissiez ensemble rendre compte périodiquement de l'avancée de vos travaux au comité de suivi du plan.

Afin de disposer d'une base de travail, vous disposerez d'un rapport d'activité complet sur la durée du plan dressé par les coordinatrices actuelles du PFMG.

Pour réaliser votre mission, vous bénéficierez de l'appui des services de nos ministères, et vous vous assurerez de l'implication de l'ensemble des acteurs concernés par le PFMG ou qui pourraient l'être à l'avenir.

Nous vous prions d'agréer, Madame, Messieurs les Professeurs, l'expression de notre considération distinguée.

Catherine VAUTRIN

Yannick NEUDER

Philippe BAPTISTE