Hôpital Universitaire Necker-Enfants malades (NEM)

Projet de Fédération de Génétique Médicale

Jean-Paul Bonnefont

12 Février 2018

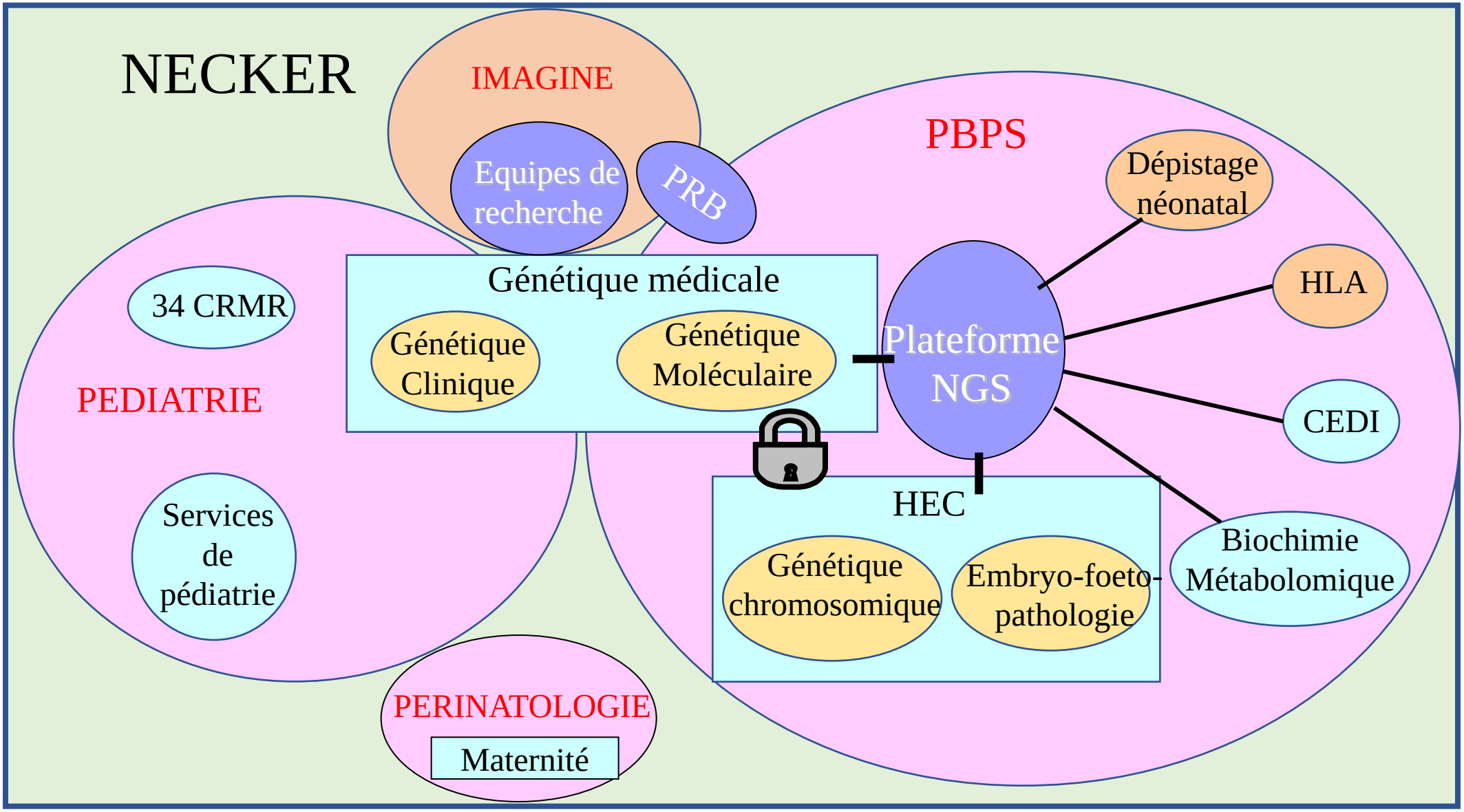
Fédération de Génétique Médicale

- La spécialité de Génétique Médicale
- La Génétique Médicale à Necker-Enfants malades
- Création
- Rationnel
- Carte d’identité
- Objectifs
- Missions
- Défis
- Organigramme
- Perspectives

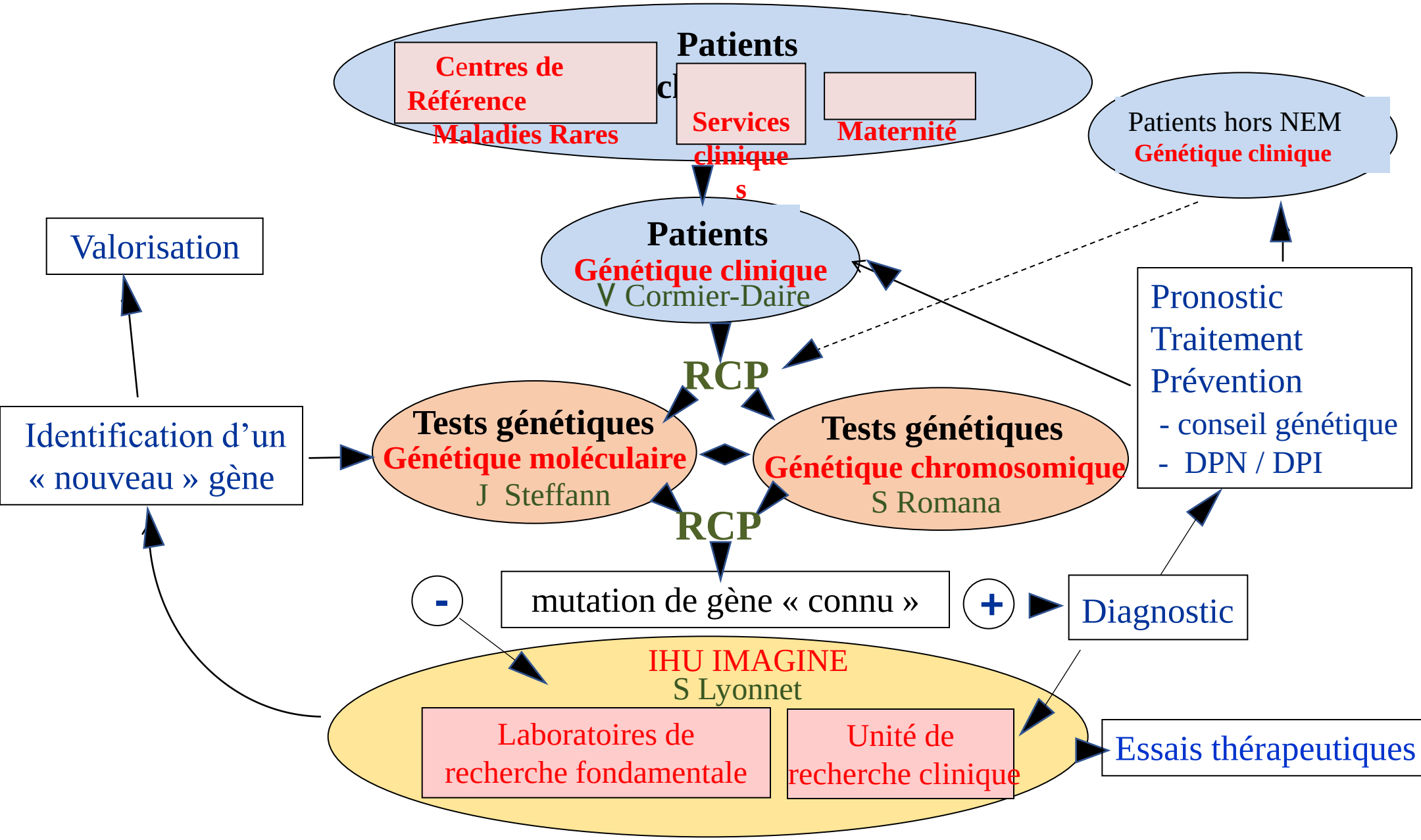
La Génétique Médicale:

une discipline mixte CLINICO-BIOLOGIQUE

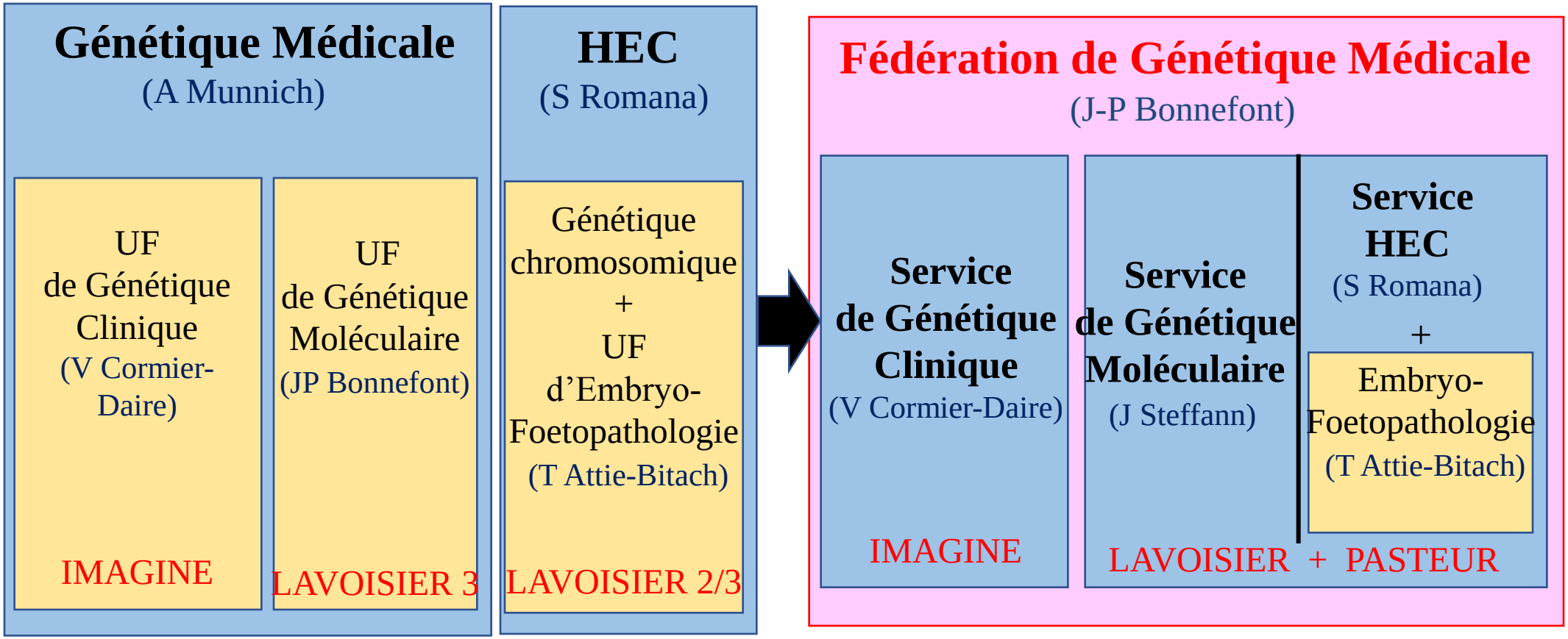
La Génétique Médicale à NEM: les structures



La génétique médicale à NEM: le parcours patient



Création de la FGM



Rationnel

Au niveau GH

-au plan clinique

- augmenter la **capacité de consultation** et **la qualité de prescription des examens génétiques** en sollicitant les cliniciens des 3 services constitutifs

-au plan biologique

➢ rapprochement des biologistes, ingénieurs, techniciens

➢ regroupement des équipements sur la plateforme NGS du PBPS à Lavoisier

➡ anticiper **l'avènement d'une nouvelle approche technique unique (« Whole Genome Sequencing »)** pour la détection de la totalité des anomalies du génome, par

- **automatisation** des procédures techniques
- instauration d'une démarche qualité commune à l'UFGM et l'HEC (**accréditation**)
- formation des PM et PNM aux **nouveaux outils techniques et bioinformatiques** de la médecine génomique

un partenariat étroit **entre la génétique hospitalière et IMAGINE**

formation

- Proposer aux internes une formation répondant à la nouvelle maquette de l'internat

Au niveau supra-GH

- démontrer la pertinence d'une **structure mixte clinico-biologique** s'inscrivant pleinement dans un **projet médical de site**

Carte d'identité de la FGM

3 services	1 Projet hospitalo-universitaire	1 Projet qualité
PM: 20 ETP	Programme hérédité	Projet enseignement / formation
PNM: 64 ETP	3 Plateaux haute technologie	Projets de recherche (IHU)
Dont TLM: 36 ETP	2 Plateformes techniques	78 Publications (2016)

Budget d'exploitation : 1,56M€

Activité 2016: 7800 consultations

33 Millions BBHN (1 200 000 BBHN / TLM)

16% B	84% BHN
7 % patients hospitalisés	93% Patients non hospitalisés

* Données 2016

Objectifs

au niveau GH

Objectif primaire

- **Répondre aux demandes du site NEM en matière de génétique <u>constitutionnelle</u> des <u>maladies rares</u>**

Objectifs secondaires

- Accroitre la **rationalisation de la prescription** des examens génétiques
- Gérer la **plateforme de NGS** du PBPS
- Maximiser l'**automatisation** technique
- Assurer une **démarche qualité** (**accréditation**)
- **Innover** en matière de diagnostic moléculaire
- **Former** le PM/PNM du PBPS et de NEM aux nouveaux outils techniques et bioinformatiques de la médecine génomique

au niveau supra-GH

- Proposer un modèle pour la **Fédération de Génétique Médicale APHP.5**

Missions

Au niveau GH

- diagnostic préimplantatoire, prénatal, embryofoetopathologique et postnatal des maladies génétiques constitutionnelles
- conseil génétique
- prise en charge des patients: essais thérapeutiques, thérapie génique (en interaction avec le laboratoire de biothérapies), prise en charge psychologique et médico-sociale
- recherche clinique et fondamentale (IMAGINE)
- diffusion et valorisation des connaissances
- formation des jeunes

Au niveau supra-GH

- Préparer, en concertation avec les services/laboratoires de génétique de Cochin + HEGP la création d'une fédération de génétique APHP.5

Défi N°1
Répondre aux demandes du site NEM

- > 70% des patients de Necker: atteints de pathologie génétique (34 CRMR)
- > 50% des patients atteints de maladie génétique: pas de diagnostic !
- Une offre d'expertise génétique sur le site

Conséquente

- déficiences intellectuelles, épilepsies,
- malformations cérébrales, maladies du cervelet, interféronopathies,
- maladies neurosensorielles
- malformations du corps calleux, ciliopathies, neurocristopathies
- maladies osseuses
- génodermatoses
- maladies rénales
- maladies métaboliques, mitochondrie
- maladies lysosomales,
- déficits immunitaires

MAIS

Insuffisante

- médecine fœtale
- néonatalogie
- neurologie
- psychiatrie
- gastroentérologie
- pneumologie
- cardiologie
- endocrinologie

+ Médecine Adulte

AUTOMATISATION DES PROCEDURES DE SEQUENCAGE

- Gain de temps technicien
- Gain de qualité (accréditation)

MAIS ↗ besoins en généticiens

Défi N°2
Quelle stratégie de séquençage?

NGS ciblé panel de gènes

~ simple techniquement

MAIS

rentabilité diagnostique variable

NGS ciblé Exome / NGS Génome entier

exhaustif

MAIS

- coût encore élevé
- analyse/gestion des données complexe
- découverte fortuite de données non sollicitées

- *Top:* métabolisme, œil, peau > 80 %
- *Bottom*: def intellectuelles, mitochondrie < 40 %

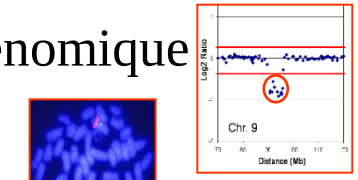
Quelle stratégie pour quels patients ?

Réflexion en cours
- en partenariat avec IMAGINE
- dans le cadre du plan France Médecine Génomique 2025
(projets Defidiag / SeqOIA)

Défi N°3
Mise en œuvre du Whole Genome Sequencing (WGS)

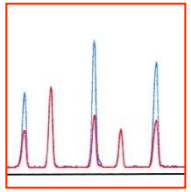
Cytogénétique

- **Grands réarrangements**
  (délétions/ insertions/duplications > 250 kb)
  - **CGH array** → pangénomique
  - **FISH** → ciblé

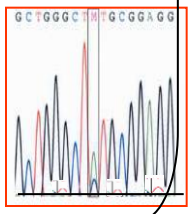


Génétique moléculaire

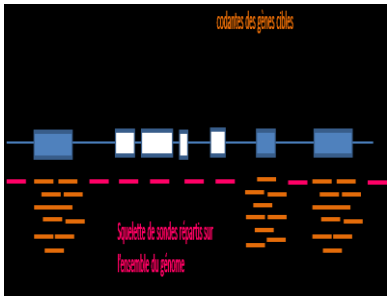
- **Réarrangements intra-géniques**
  (Délétions/ duplications ≥ 1 exon)
  ↓
  - **MLPA, QM-PSF, qPCR**
  - **NGS par panels de gènes**



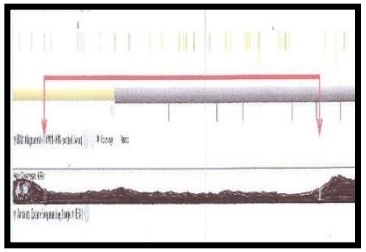
- **Micro-réarrangements**
  (mut ponctuelles, ins/del quelques pb)
  - **NGS par panels de gènes**
  - **Sanger**



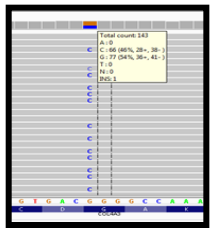
WGS



Recherche Del/Dup pangénomique



Délétion Intra-génique



mosaïques

Identification de nouveaux gènes

Bioinformatique !

Défi N°4
Innover en matière de médecine prénatale

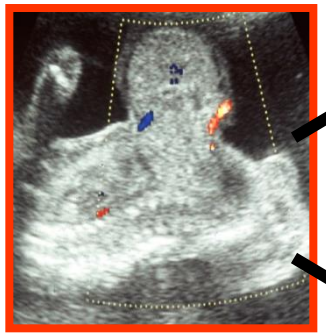
- Risque prévisible

AUJOURD'HUI
- Ponction de Trophoblaste
- Amniocentese

→ Interruption iatrogène de grossesse 0.5%

DEMAIN
analyse ADN foetal/cellules fœtales sur prise de sang maternel

- Risque imprévisible



Signe d'appel échographique inopiné

AUJOURD'HUI → abstention → incertitude…

OU

IMG → → génotypage

foetopathologie

DEMAIN → → diagnostic → pronostic → conservation OU IMG

Génotypage NGS « accéléré » de l'ADN foetal

Défi N° 5
Management

- Maintien de la **cohésion** - intra-équipe
  - inter-équipes
- Institutionnaliser les liens FGM / IHU
- Accompagner les équipes face à la **révolution technique** et **bioinformatique** du séquençage de l'exome/génome

↓

Demande d'évaluation objective des **effectifs en PM et PNM** de toutes les composantes de la FGM par rapport aux structures équivalentes de l'APHP

Organigramme

- un coordonnateur
- le bureau exécutif: <u>une instance décisionnelle</u>
  - le coordonnateur - les 3 chefs de service – le responsable d'UF
  - à titre consultatif: le directeur de l'IHU + Les chef de Pole de Pédiatrie et de Biologie

Réunions mensuelles

- le conseil restreint: <u>une instance consultative restreinte</u>
  - les membres du bureau exécutif - les chefs des pôles de - Pédiatrie Générale et Pluridisciplinaire
  - le directeur de l'IHU - Biologie et Produits de santé
  - 1 représentant élu de chaque corps de métier

PM	PNM	
- PU-PH	- Cadre de santé/ médicotechnique	- Conseiller en génétique
- MCU-PH	- Infirmier	- Psychologue
- PH	- Ingénieur	- Secrétaire
- CCA/AHU	- Technicien	- Agent hospitalier
- interne		

Réunions trimestrielles

- le conseil de fédération: <u>une instance consultative élargie</u>
  - l'ensemble des membres de la FGM

Réunion annuelle

Perspectives

Comment aborder la création d'une Fédération de Génétique Médicale APHP.5?

- Transition enfant-adulte

- Cancer pédiatrique