



13<sup>E</sup> CNRC

Jeudi 9 & vendredi 10 novembre 2023 | Les Salons de l'Aveyron, Paris

# Les Plateformes France Génomique : Pour qui ? Comment ?

*Dr Camille Tlemsani (oncologue médicale) & Dr Damien Vasseur (biologiste médical)*

Laboratoire de Biologie Médicale SeqOIA



## Qu'est-ce que le Plan France Médecine Génomique 2025

# Les Plateformes France Génomique : Pour qui ? Comment ?

## PLAN FRANCE MÉDECINE GÉNOMIQUE 2025

La médecine génomique est en train de changer profondément la prise en charge des patients. Pour s'assurer que chacun puisse accéder aux nouvelles technologies de manière équitable sur tout le territoire, la France met en place un plan : le **plan France médecine génomique 2025**. Il vise à faire évoluer à l'horizon de 2025 la façon de diagnostiquer, prévenir, et soigner les patients.

En savoir plus 

Vivre la révolution  
de la médecine  
génomique

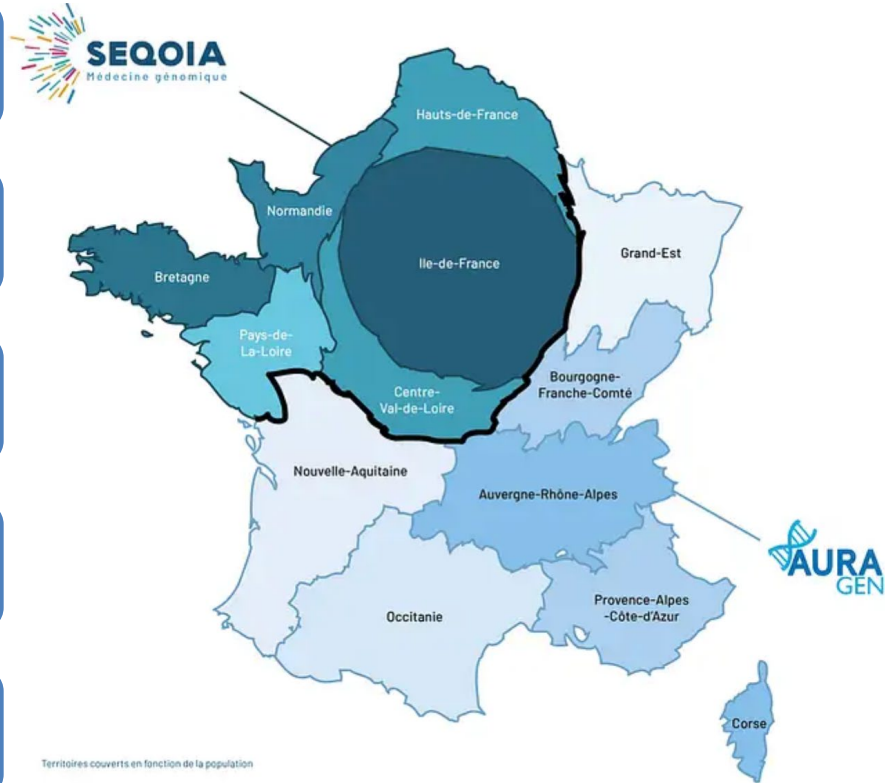


Pour identifier des variations  
pouvant être cibles de nouveaux traitements.

# Les Plateformes France Génomique : Pour qui ? Comment ?

- Décembre 2016**
  - Lancement du Plan France Médecine Génomique 2025 par le Premier Ministre
- 2017**
  - Appel à projet national pour créer 2 plateformes de séquençage génomique (cible de 6000 patients/an) -> Sélection des projets SeqOIA en Ile de France et AURAGEN en Rhône-Alpes
- Avril 2019**
  - Obtention de l'autorisation d'activité de biologie médicale auprès de l'ARS Ile de France
- Août 2019**
  - Démarrage du séquençage pour les maladies rares et l'oncogénétique constitutionnelle
- Juin 2020**
  - Démarrage du séquençage pour la cancérologie

## Contexte

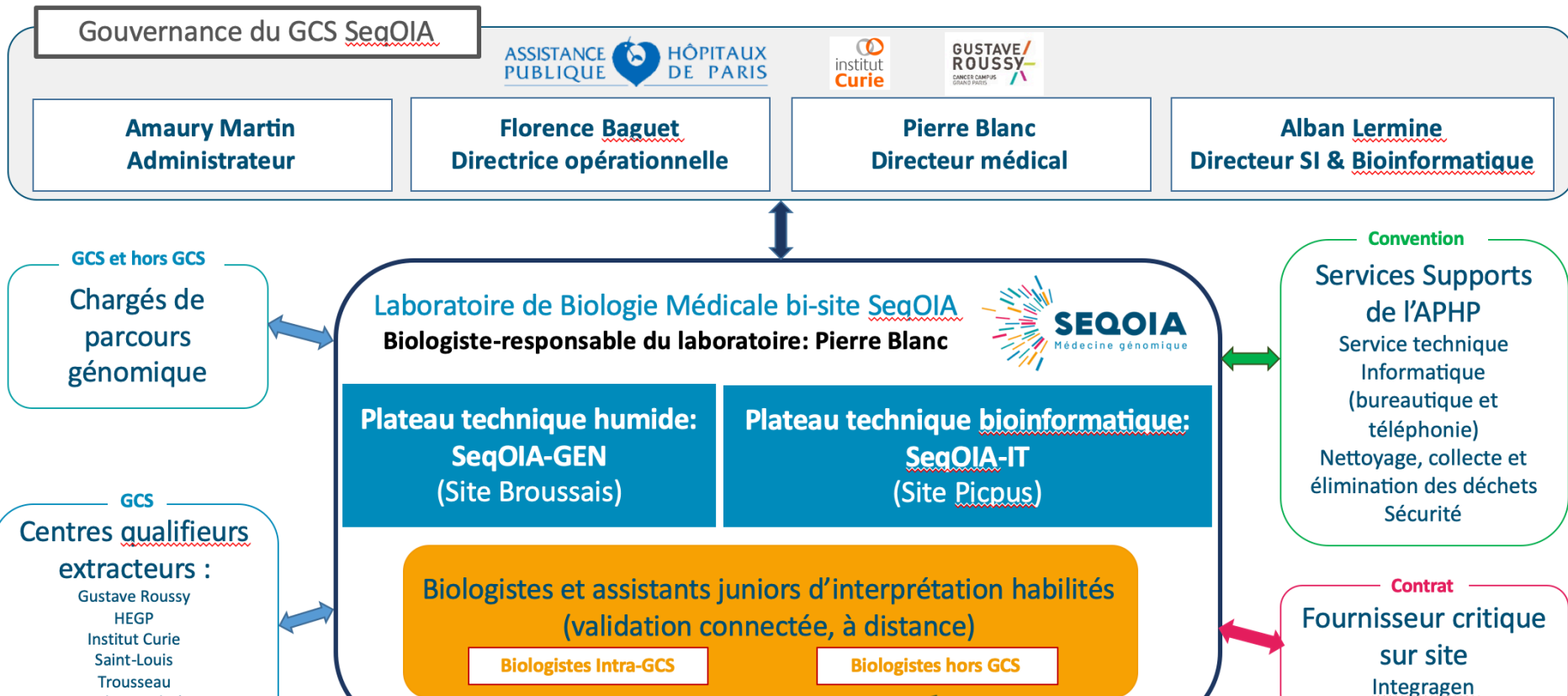




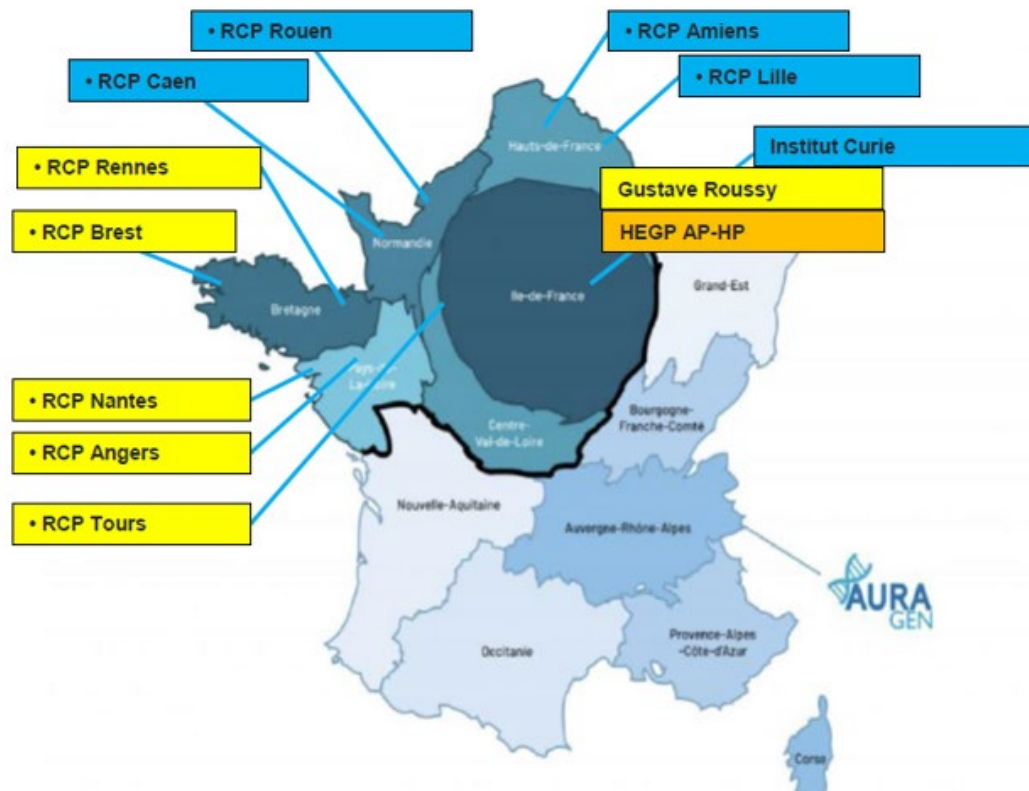
# Laboratoire de biologie médicale

## SeqOIA

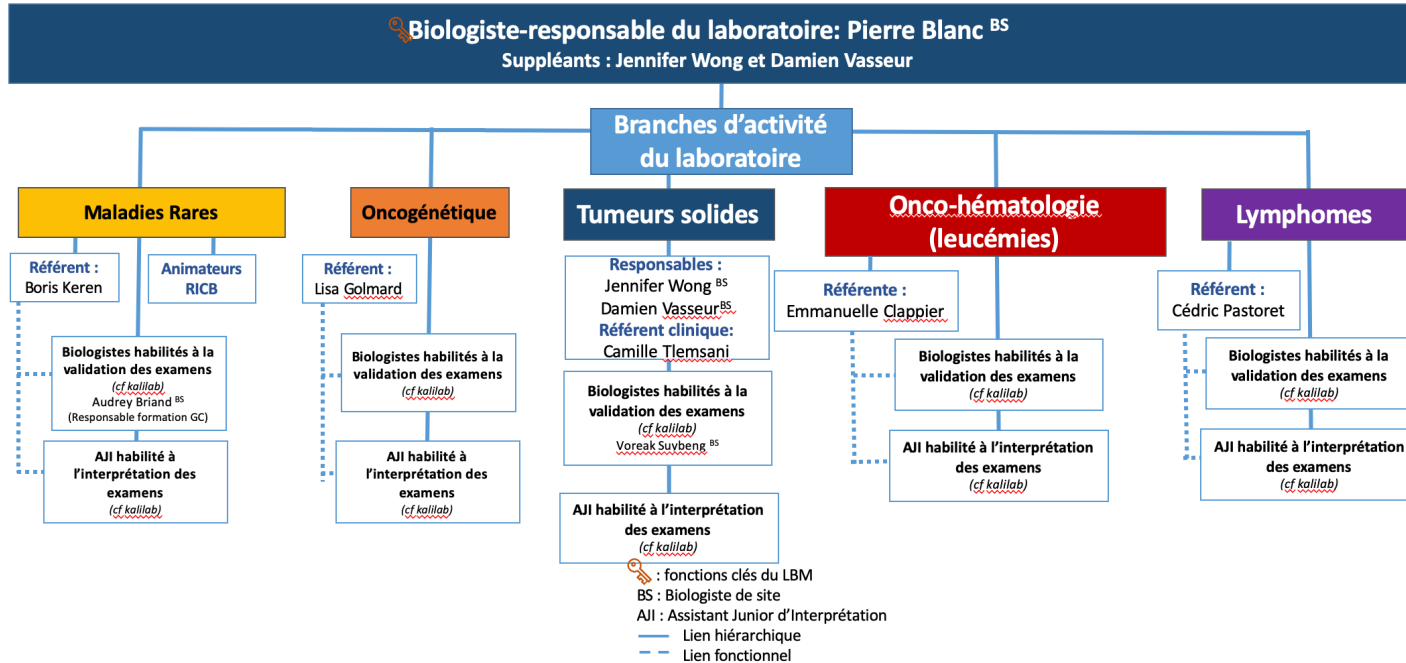
## Organisation générale du laboratoire SeqOIA



# Les Plateformes France Génomique : Pour qui ? Comment ?



## Organigramme hiérarchique du LBM SeqOIA



# Les pré-indications en cancérologie



## Les Plateformes France Génomique : Pour qui ? Comment ?

## Pré-indications à visée théranostique

### Tumeurs solides adultes :

**Cancers de primitif inconnu**  
RCP Nationale

**Cancers rares**  
AP-HP, Institut Curie, Gustave Roussy, Lille, Amiens, Caen, Brest, Rennes, Nantes (en cours Angers, Rouen & Tours)

**Cancers avancés en échec thérapeutique**  
AP-HP, Institut Curie, Gustave Roussy, Lille, Amiens, Caen, Brest, Rennes, Nantes (en cours Rouen, Angers & Tours)

### Onco-hématologie adultes :

**Lymphome B diffus à grandes cellules en rechute ou réfractaire**  
SeqOIA

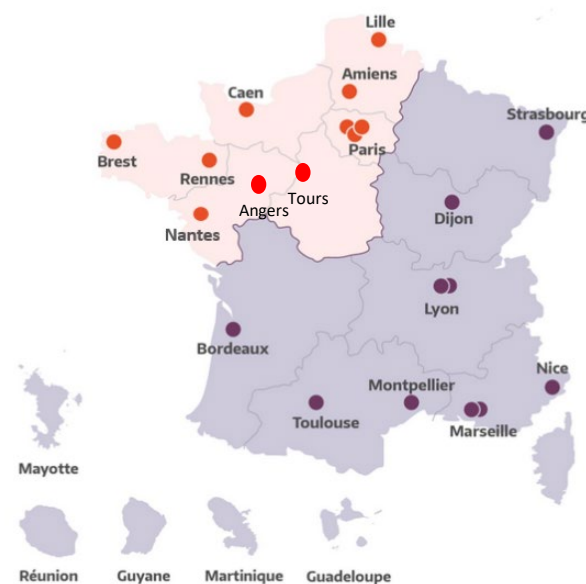
**Lymphomes de diagnostic incertain**  
SeqOIA

**Leucémies aiguës en rechute éligibles à un traitement curatif**  
Nationale

### Tumeurs pédiatriques :

**Cancers et leucémies pédiatriques en échec des traitements curateurs**  
SeqOIA

**Cancers et leucémies pédiatriques au diagnostic**  
SeqOIA



RCP Réunion de concertation pluridisciplinaire

● RCP de prescription déclarée au laboratoire **France Médecine Génomique SeqOIA**

● RCP de prescription déclarée au laboratoire **France Médecine Génomique AURAGEN**

<https://pfgm2025.aviesan.fr/>

**Cancers avec antécédents familiaux  
particulièrement sévères**  
**SeqOIA et AURAGEN**  
**(Institut Curie)**

**Cancers avec phénotypes tumoraux  
extrêmes et sans antécédents  
familiaux**  
**SeqOIA et AURAGEN**  
**(Institut Curie)**

Analyses constitutionnelles en trio/quatuor  
RCP nationale: 1x/mois

**Quelles analyses?**



## Maladies rares & Oncogénétique constitutionnelle



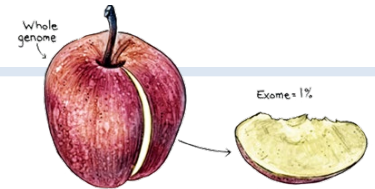
[WGS 30-40X] *Cas Index*

[WGS 30-40X] *Apparenté 1*

[WGS 30-40X] *Apparenté 2*

[WGS 30-40X] *Apparenté 3*

### Cancers



Copyright © 2012 University of Washington



[WGS 30-40X] *Constitutionnel*

[WGS 60-80X] *Tumoral*

[WES 150-200X] *Tumoral*

[WTS 64M PE reads] *Tumoral*

Les Plateformes France Génomique :  
Pour qui ? Comment ?

Pour quels paramètres ?

WGS Tumoral



CNV

MSI

Score HRD

WES Tumoral



Variant calling  
(SNV / Delins < 50bp)

Charge mutationnelle  
(TMB)

Signatures mutationnelles

WTS Tumoral



Transcrit de fusions

Variant calling  
(SNV / Delins < 50bp)

Expression  
(Tables de comptages)

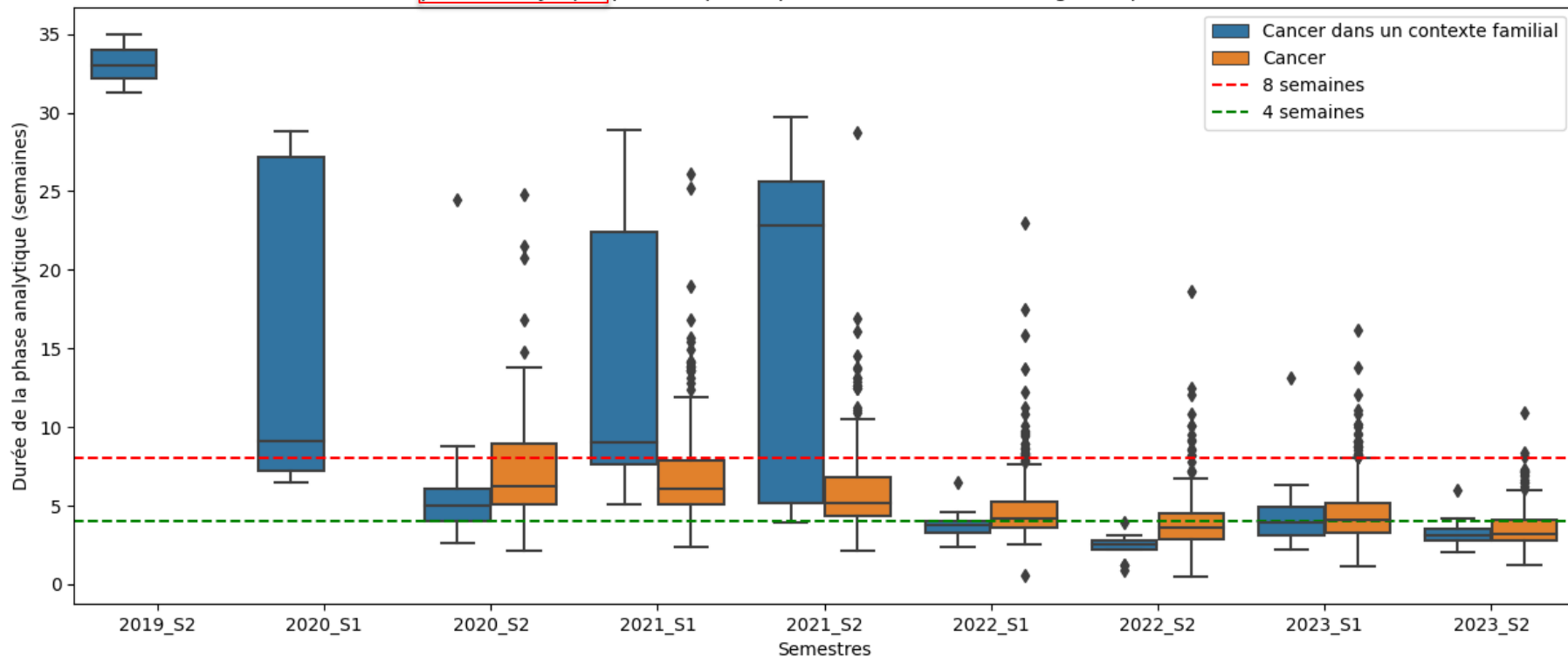
En cours de mise à disposition:

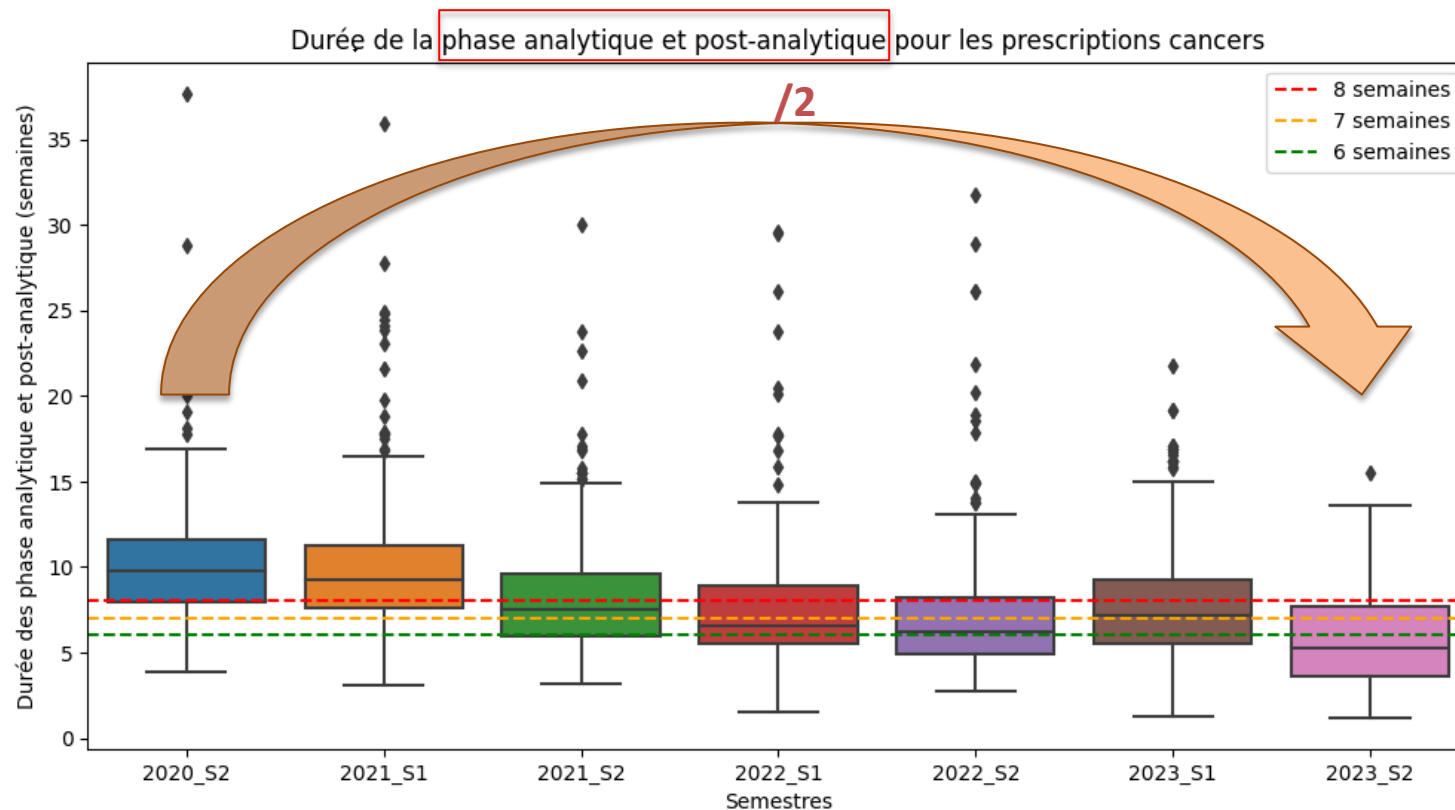
- Variant calling (SNV / Delins < 50bp)



Prélèvements tumoraux congelés

Durée de la phase analytique pour les prescriptions "cancers" et "Oncogénétique constitutionnelle"



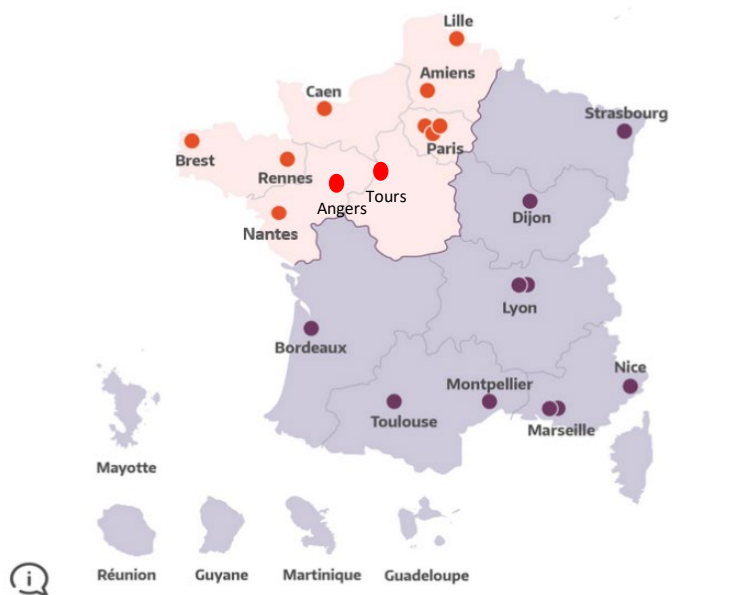


D'après Kévin Jouselin

**Comment avoir accès à ces analyses?**



## Les Plateformes France Génomique :



RCP Réunion de concertation pluridisciplinaire

- RCP de prescription déclarée au laboratoire **France Médecine Génomique SeqOIA**
- RCP de prescription déclarée au laboratoire **France Médecine Génomique AURAGEN**

## Les RCP



RCP Réunion de concertation pluridisciplinaire

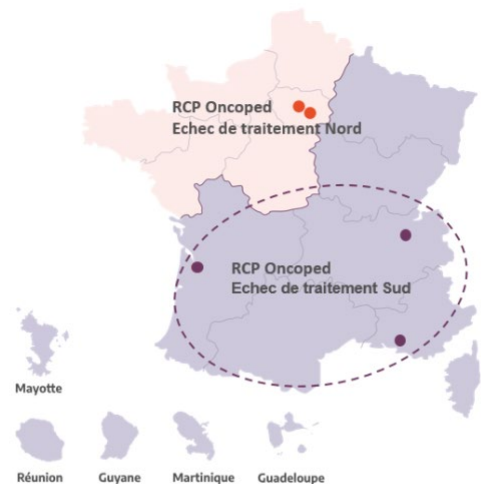
- RCP de prescription déclarée au laboratoire **France Médecine Génomique SeqOIA**
- RCP de prescription déclarée au laboratoire **France Médecine Génomique AURAGEN**

Cancers rares et échec thérapeutiques

Carcinomes de primitif inconnu

<https://pfm2025.aviesan.fr/>

## Les Plateformes France Génomique : Pour qui ? Comment ?

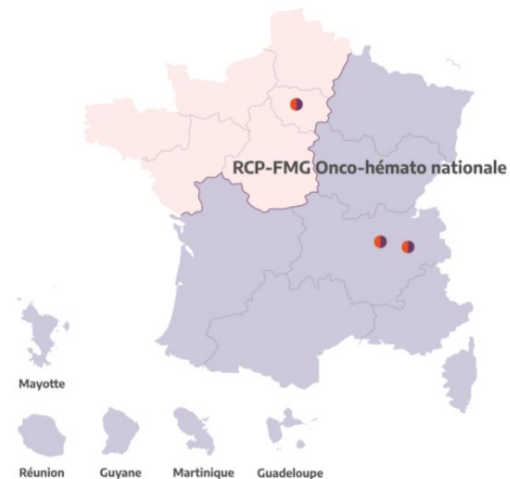


RCP Réunion de concertation pluridisciplinaire

- RCP de prescription déclarée au laboratoire **France Médecine Génomique SeqOIA**
- RCP de prescription déclarée au laboratoire **France Médecine Génomique AURAGEN**

Pré-indications pédiatriques

## Les RCP



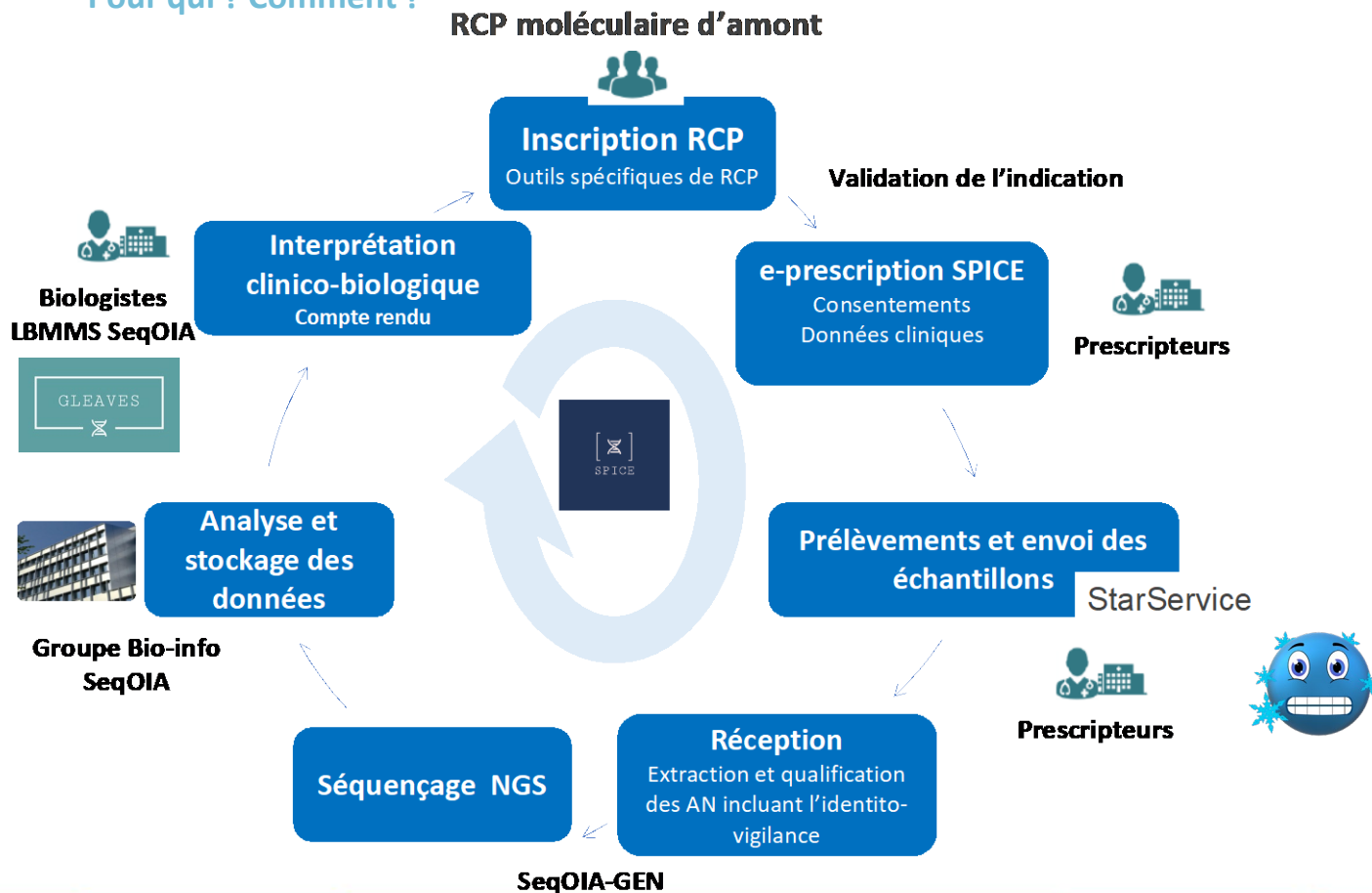
RCP : Réunion de concertation pluridisciplinaire

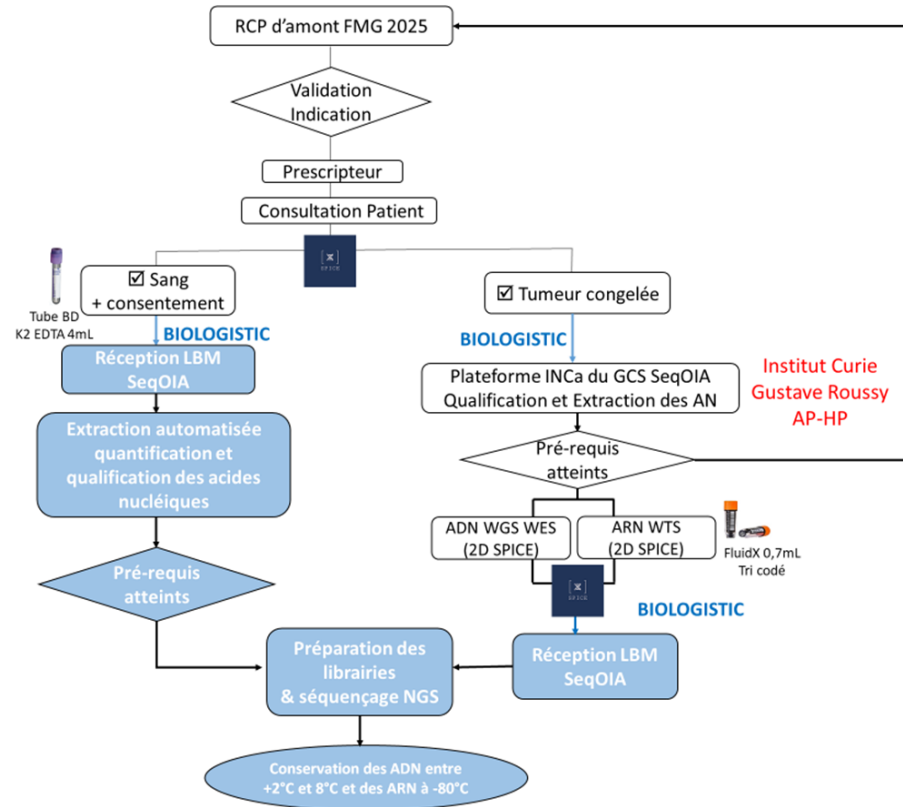
- RCP-FMG de prescription déclarée au laboratoire **FMG SeqOIA**
- RCP-FMG de prescription déclarée au laboratoire **FMG AURAGEN**

Pré-indications hématologie

# Les Plateformes France Génomique : Pour qui ? Comment ?

## En pratique





## Exemple de compte-rendu



Laboratoire de Biologie Médicale SeqOIA (N° SIRET : 840 475 503 000 16)

Biologiste-responsable du laboratoire: Pierre BLANC

Site SeqOIA-GEN (plateau technique humide) : 8 rue Maria Helena Vieira Da Silva, 75014 PARIS

Site SeqOIA-IT (plateau technique informatique) : 33 boulevard de Picpus, 75012 PARIS

<https://laboratoire-seqoia.fr/> ; Tél : 01 71 18 40 82



PATIENT

PRESCRIPTION

PRÉLÈVEMENT

TUMORAL

PRÉLÈVEMENT

CONSTITUTIONNEL

Prescripteur: TLEMSANI Camille (10100666279)

Adresse: Cochin, Hôpital Cochin 27 Rue du Faubourg Saint-Jacques, 75014 Paris

prélevé le 01/08/2023 à Hôpital Cochin, reçu le 08/08/2023

Cellularité tumorale/Blastes: 80%, État tumoral: métastase (origine: lingua)

Pathologiste: Dr Lupo-Mansuet (compte-rendu anatomopathologique):

Sang, prélevé le 16/08/2023, reçu le 18/08/2023

## ANALYSE GÉNOMIQUE TUMORALE

EXOME TUMORAL : 88.3% > 150X [>90%]

TRANSCRIPTOME TUMORAL : 18.1Gb [>12.8Gb]

GÉNOME TUMORAL : 96.8% > 40X [>90%]

GÉNOME CONSTITUTIONNEL : 96.3% > 20X [>90%]

**INDICATION :** Cancers rares

**CONTEXTE CLINIQUE :** Antécédent de carcinome épidermoïde du canal anal traité par radio-chimiothérapie en 2011. Masse périnéale en décembre 2022 correspondant à un sarcome indifférencié en territoire irradié ou une récurrence du carcinome épidermoïde connu sous une forme sarcomatoïde, avec métastases pulmonaires. Chimiothérapie par AI avec réponse dissociée. Lésion pulmonaire évolutive réséquée par wedge le 01/08/2023. L2 par pazopanib instaurée le 04/09/2023.

**MÉTHODE :** Séquençage en lectures courtes et traitement informatique interne (détails en annexe)

**RESULTATS :** Résultats détaillés en annexe

Variation(s) ponctuelle(s)	Variation(s) du nombre de copies	Transcrit(s) de fusion
7	3	0
Charge mutationnelle	Cellularité inférée	Ploïdie inférée
1.1 Mutations/Mb	25%	2.3
Statut Microsatellite	Signature(s) mutationnelle(s)	Statut HRD
Stable (0.0%)	SBS40 (82.6%), SBS1 (17.4%), DBS78A (100.0%), ID82A (100.0%)	51 (LOH=18,TAI=21,LST=12)

**INTERPRÉTATION :** Tumeur ayant une charge mutationnelle faible (1.1 mutations/Mb), sans instabilité microsatellitaire, présentant un score d'instabilité génomique de type HRD élevé (**score HRD à 51**) associé aux signatures CX5 (0.36) et CX3 (0.18). Pas de variant pathogène dans un gène associé à la recombinaison homologue, ni de signature mutationnelle SBS3. La signature SBS40 est similaire aux signatures associées à l'HRD (SBS3 et <https://doi.org/10.1186/s13059-019-1867-0>). Une faible expression de RAD51C est observée, sans méthylation du promoteur.

Profil chromosomique assez remanié par de nombreux petits événements tout le long du génome. Une **amplification modérée** à 7 copies de KIT, KDR et PDGFRA, associée à une forte expression des transcrits de **PDGFRA**, est observée ainsi qu'une **délétion homozygote** au niveau du chromosome 9p incluant **CDKN2A et MTAP**.

Parmi les mutations somatiques, on ne retient que l'inactivation de **TP53** par mutation tronquante associée à une perte d'hétérozygotie. Les autres mutations n'ont pas d'impact avéré, ni d'intérêt thérapeutique.

L'analyse du transcriptome selon **TransCUPtomics** classe la tumeur parmi les **sarcomes** avec un niveau de confiance modéré (Vibert et al J Mol Diagn 2022), tout comme la projection de l'échantillon dans l'ACP. L'amplification de PDGFRA est fréquente dans les sarcomes. L'analyse du transcriptome est en faveur d'une **infiltration immunitaire très élevée** (MCPcounter), avec une très forte expression des gènes de checkpoints immunitaire, notamment PD-L2 et LAG3. L'étude du transcriptome selon **SICpredictoR** suggère une appartenance au **groupe E** (score E à 0.99) des sarcomes, groupe immune-high, et une sensibilité à l'immunothérapie. Aucun des gènes actionnables EGFR/ERBB2/ERBB3/NRG1/MET/RET ne présente de surexpression.

**CONCLUSION :** L'analyse génomique est en faveur du diagnostic de **sarcome en zone irradiée**. Le profil immunitaire suggère une sensibilité aux **immunothérapies**. L'amplification associée à la surexpression franche de PDGFRA peut suggérer une sensibilité aux inhibiteurs de PDGFR. Le profil chromosomique avec le score HRD élevé peut faire discuter une thérapie par inhibiteur de PARP. La délétion de MTAP peut permettre une inclusion dans un essai thérapeutique avec un inhibiteur de MAT2A.

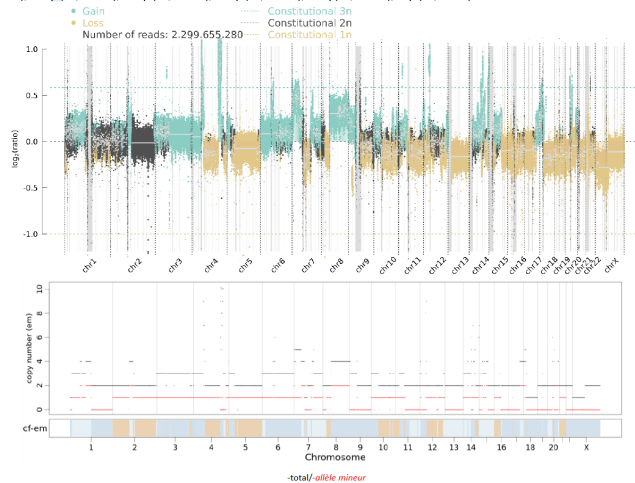
# ANNEXES

RESULTATS DÉTAILLÉS:

## VARIANTS DE NOMBRE DE COPIES SOMATIQUES (CNV)

### Profil génomique

G1p (#3, 85%), G3 (#3, 90.4%), G4p (#3, 100%), G5p (#3, 60.5%), G6 (#3, 97.3%), G7p (#5, 92.5%), G7q (#3, 58%), G8q (#4, 99.1%), G9p (#3, 84.4%), G10p (#3, 95.7%), G11p (#3, 50.8%), G18p (#4, 83.1%), L18q (#1, 94.3%), LXP (#1, 100%)



### Liste des Variations du nombre de copies (CNV: Copy Number Variation)

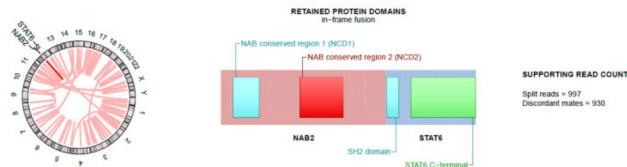
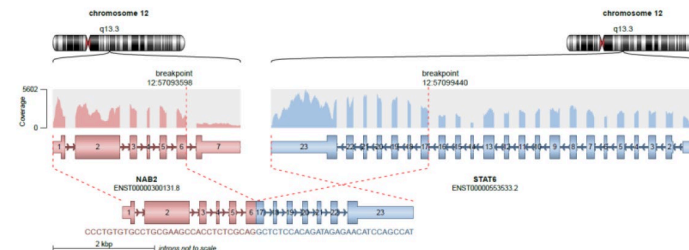
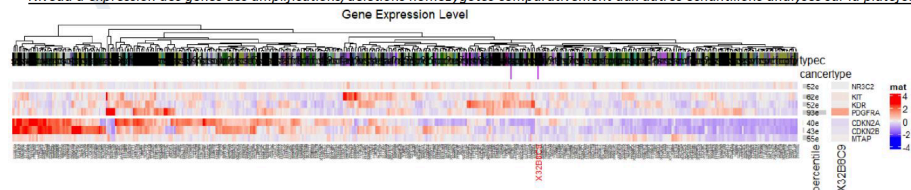
Ploïdie inférée: 2.3 | Cellularité tumorale inférée: 25%

Chr	Début	Fin	Taille (Mb)	Nbre de copies	Génotype	Statut	Gènes	Census
4	54110727	58719558	4.61	7	6/1	Gain	<i>KIT, KDR, PDGFRA</i>	tier 1 oncogene, tier 1 oncogene, tier 1 oncogene,fusion
9	20766812	23999182	3.23	0	0/0	Perte	<i>CDKN2A, CDKN2B, MTAP</i>	tier 1 TSG, -, -
4	148323884	149377677	1.05	15	14/1	Gain	<i>NR3C2 (txStart-intron2)</i>	
4	147042974	148323442	1.28	10	10/0	Gain	<i>NR3C2 (intron2-txEnd)</i>	

## VARIANTS NUCLÉOTIDIQUES SOMATIQUES (SNV, delins)

Gène	Nomenclature codante	ADN-Tum VAF (alt/tot)	ARN-Tum VAF (alt/tot)	Statut CNV	Census	Classification
<i>TP53</i>	ENST00000269305.8:c.341delT p.(Leu114Cysfs*9)	27% (59/215)	NA(0/8)	Loh (2/0)	tier 1 oncogene,TS G,fusion	Pathogène
<i>ERBB4</i>	ENST00000342788.8:c.2454A>C p.(Gln818His)	4% (8/211)	NA(0/0)	Normal (1/1)	tier 1 oncogene,TS G	Variant de signification incertaine ; prédit passager par CGI ; dans le domaine TK ; non trouvé dans cBioPortal et GENIE

### Niveau d'expression des gènes des amplifications/délétions homozygotes comparativement aux autres échantillons analysés sur la plateforme



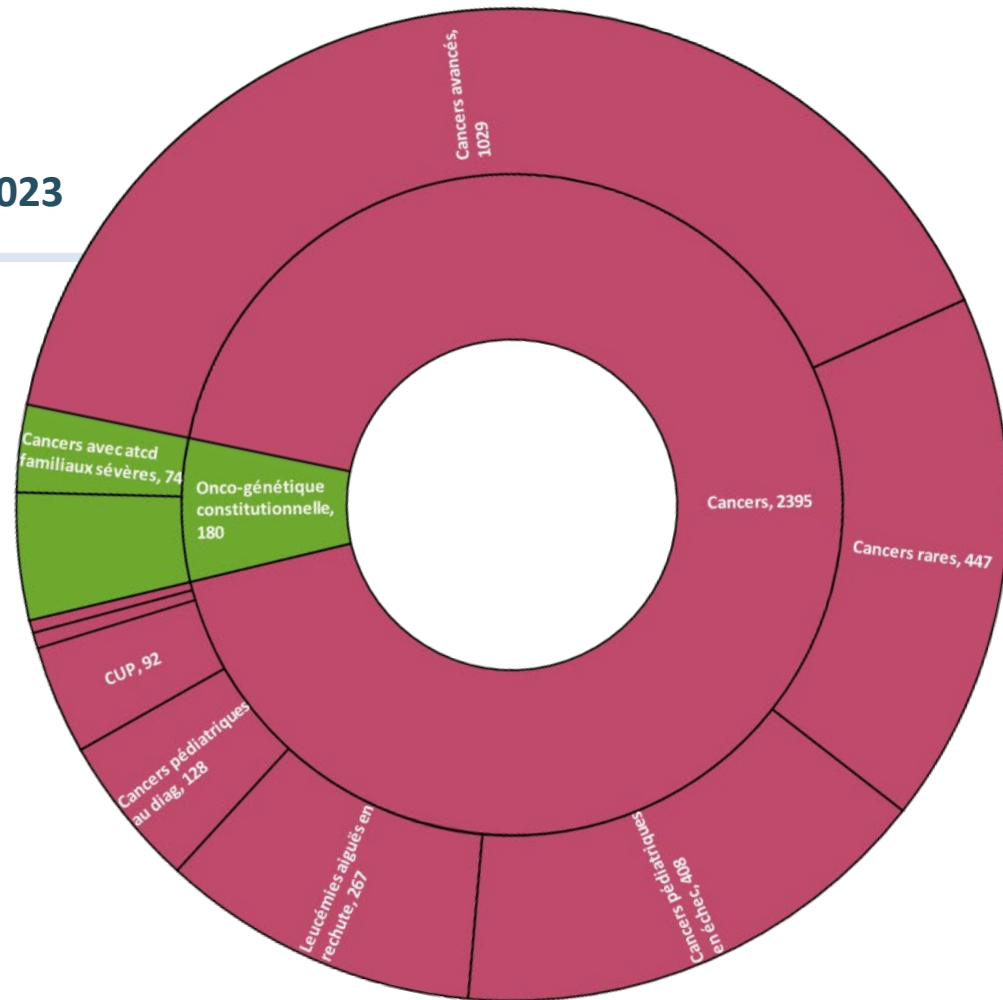
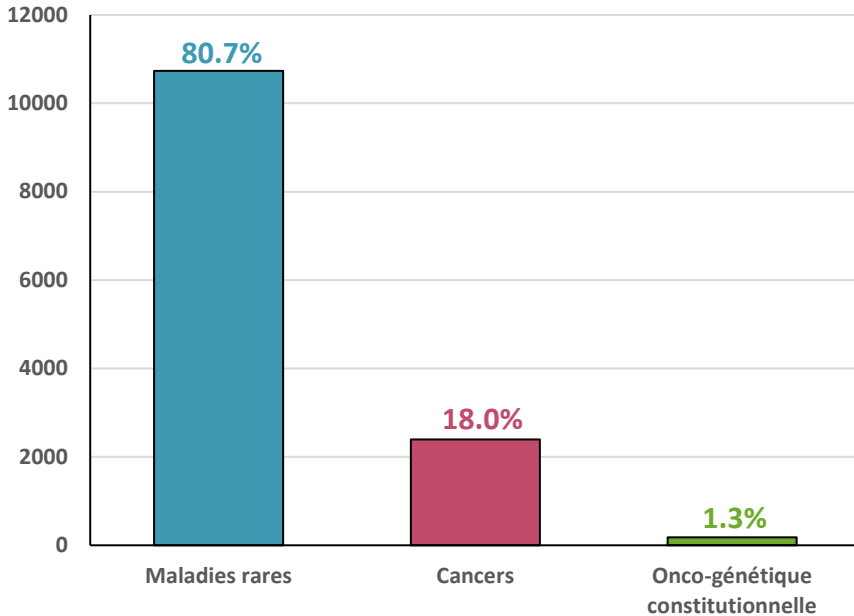
# Bilan d'activité

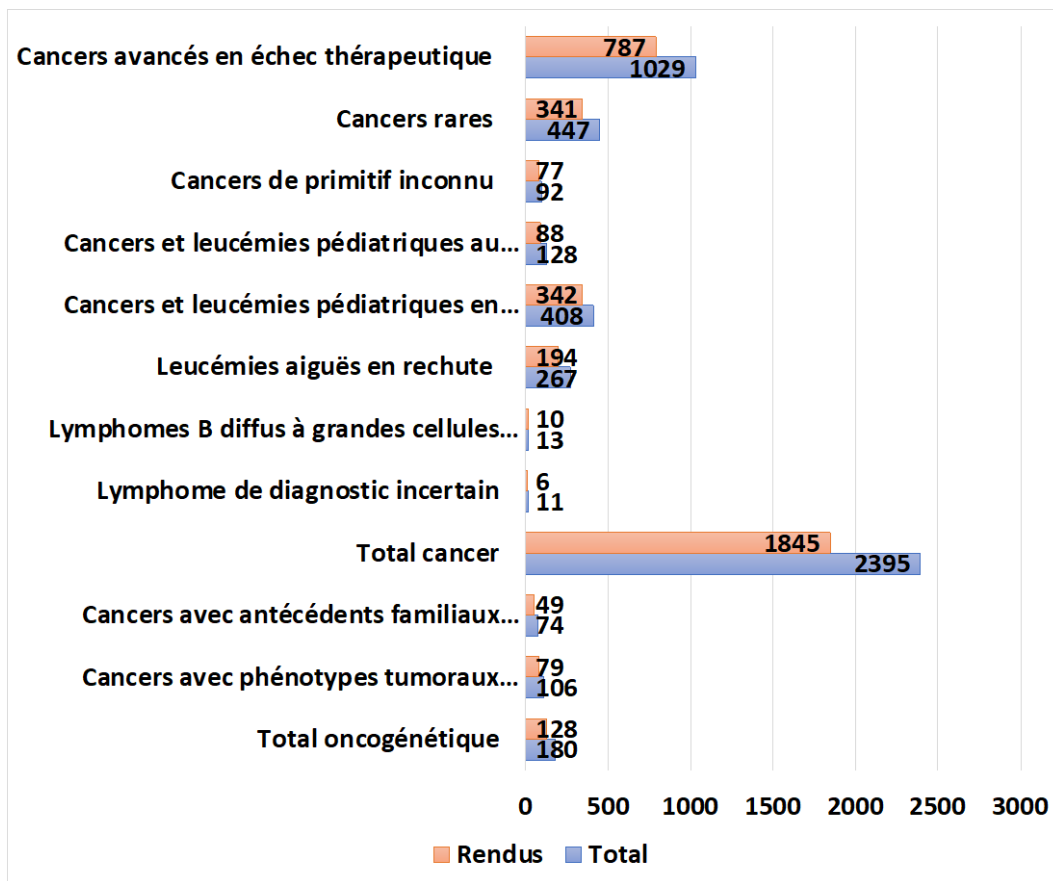


# Les Plateformes France Génomique : Pour qui ? Comment ?

## Activité SeqOIA au 1<sup>er</sup> novembre 2023

Branches d'activité  
n=13310 examens





# Perspectives



.....  
Réalisation d'examen pangénomiques à partir de prélèvements FFPE dans le  
cadre du Plan France Médecine Génomique 2025  
.....

**A partir du 2 Novembre 2023**, il sera possible d'adresser des prélèvements FFPE à AURAGEN et SeqOIA pour les patients atteints de :

- ✓ cancers du pancréas ;
- ✓ cholangiocarcinomes ;
- ✓ cancers de primitif inconnu ;
- ✓ néoplasies neuroendocrines.

et répondant aux critères des pré-indications de cancérologie du PFMG2025.

S'agissant du conditionnement FFPE, trois points de vigilance sont à relever :

- Les performances analytiques peuvent être moindres et le taux d'échec analytique supérieur.  
**Il est donc indispensable de privilégier les prélèvements congelés autant que possible ;**
- **Il est recommandé d'adresser des prélèvements FFPE datant de moins de 6 mois ;**
- Durant les premiers mois, le délai cible de retour des résultats sera de 8 à 10 semaines, avec pour objectif une diminution progressive autour de 4 à 6 semaines.

# Les Plateformes France Génomique : Pour qui ? Comment ?

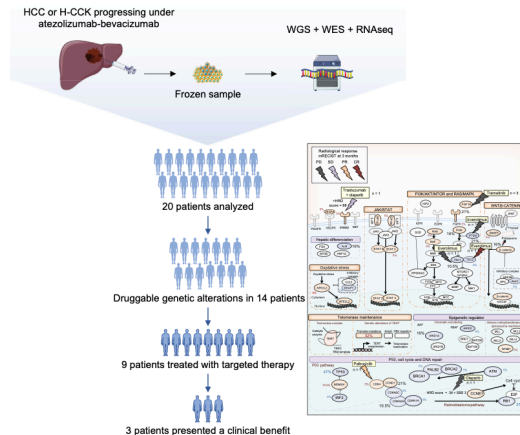
Research Article  
Hepatic and Biliary Cancer

JOURNAL  
OF HEPATOLOGY

## Molecular-based targeted therapies in patients with hepatocellular carcinoma and hepato-cholangiocarcinoma refractory to atezolizumab/bevacizumab

### Authors

Wendy Limousin, Pierre Laurent-Puig, Marianne Ziol, ..., Laetitia Marisa, Jessica Zucman-Rossi, Jean-Charles Nault



## Et maintenant ?



Disponible en ligne sur

ScienceDirect  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte  
www.em-consulte.com

Case report

Adenoid cystic carcinoma of Bartholin's gland, a case report with  
genomic data and literature review

C. Evin<sup>a,\*</sup>, P.-A. Just<sup>b</sup>, B. Borghese<sup>c</sup>, E. Fabiano<sup>a</sup>, S. Bennani<sup>d</sup>, E. Canny<sup>e</sup>, L. Marisa<sup>f</sup>,  
N. Derive<sup>f</sup>, P. Laurent-Puig<sup>f,g</sup>, J. Alexandre<sup>h</sup>, C. Durdux<sup>a</sup>

## Olaparib in the Setting of Radiotherapy-Associated Sarcoma: What Can Precision Medicine Offer For Rare Cancers?

Diaddin Hamdan, MD<sup>1,2</sup>; Laetitia Marisa, PhD<sup>3</sup>; Camille Tlemsani, PhD<sup>3,4,5</sup>; Eurydice Angeli, PhD<sup>1,6,7</sup>; Michael Soussan, PhD<sup>6,8</sup>;  
Nicolas Derive, PhD<sup>3</sup>; Pierre Laurent-Puig, PhD<sup>3,9,10</sup>; and Guilhem Bousquet, PhD<sup>1,6,7</sup>

JCO Precis Oncol 7:e2200582. © 2023 by American Society of Clinical Oncology

- Projet Pilote: MULTISARC
- Cohortes larges
- ...

Les Plateformes France Génomique :  
Pour qui ? Comment ?

**Merci pour votre attention !**

 **SEQOIA** <https://laboratoire-seqoia.fr>  
Médecine génomique