



## **2<sup>e</sup> Journée FILFOIE**

**8 décembre 2016**

# **Organisation du diagnostic moléculaire dans la filière : résultats de l'enquête FILFOIE**

- ➔ **Cartographier** l'offre du diagnostic moléculaire des maladies rares du foie au sein de la filière
- ➔ Avoir une vision de la **demande nationale** pour chaque maladie/groupe de maladies
- ➔ Avoir une vision des **capacités** de chacun en termes de moyens, de technologies utilisées...
- ➔ Identifier d'éventuels **besoins ou difficultés** rencontrées par les centres prescripteurs ou les laboratoires.

## ➔ **Enquête à destination des laboratoires:**

-Élaboration avec V. Barbu – Validation par A. Spraul et O. Chazouillères

-27 questions réparties en 4 sections :

- Identification du laboratoire
- Activité du laboratoire
- Liens avec les autres laboratoires nationaux
- Liens avec les autres laboratoires européens/internationaux

## ➔ **Enquête à destination des centres:**

-Élaboration avec V. Barbu – Validation par O. Gorla et O. Chazouillères

-15 questions réparties en 4 sections :

- Identification de la structure
- La demande d'examen
- Connaissance du réseau
- Rendu des résultats



## Champ des maladies élargi

### Cholestases adultes et pédiatriques

Cholestase intrahépatique gestationnelle

Cholestase intrahépatique récurrente bénigne

Syndrome d'Alagille

Cholangite sclérosante néonatale

Cholestase intra-hépatique progressive familiale

Lithiase biliaire à faible niveau de phospholipides

Déficit en citrine

### Autres maladies du foie pédiatriques

Atrésie des voies biliaires et syndrome de polysplénie

Déficit congénital de synthèse des acides biliaires

Intolérance héréditaire au fructose

Tyrosinémie de type 1

Maladie de Dubin-Johnson

Syndrome de Zellweger

Déficit en alpha-1-antitrypsine

Déficit en lipase acide lysosomale

Galactosémie

Syndrome de Crigler Najjar

Syndrome de Rotor

### Maladies vasculaires

Rendu-Osler

Syndrome Budd-Chiari (facteurs de thrombophilie)

Thrombose Veine Porte (facteurs de thrombophilie)

### Surcharges génétiques rares en fer

Hémochromatose non HFE1 (juvénile, liée à TFR2, maladie de ferroportine)

### Divers

Maladie de Wilson

Polykystose hépatique

Mucoviscidose

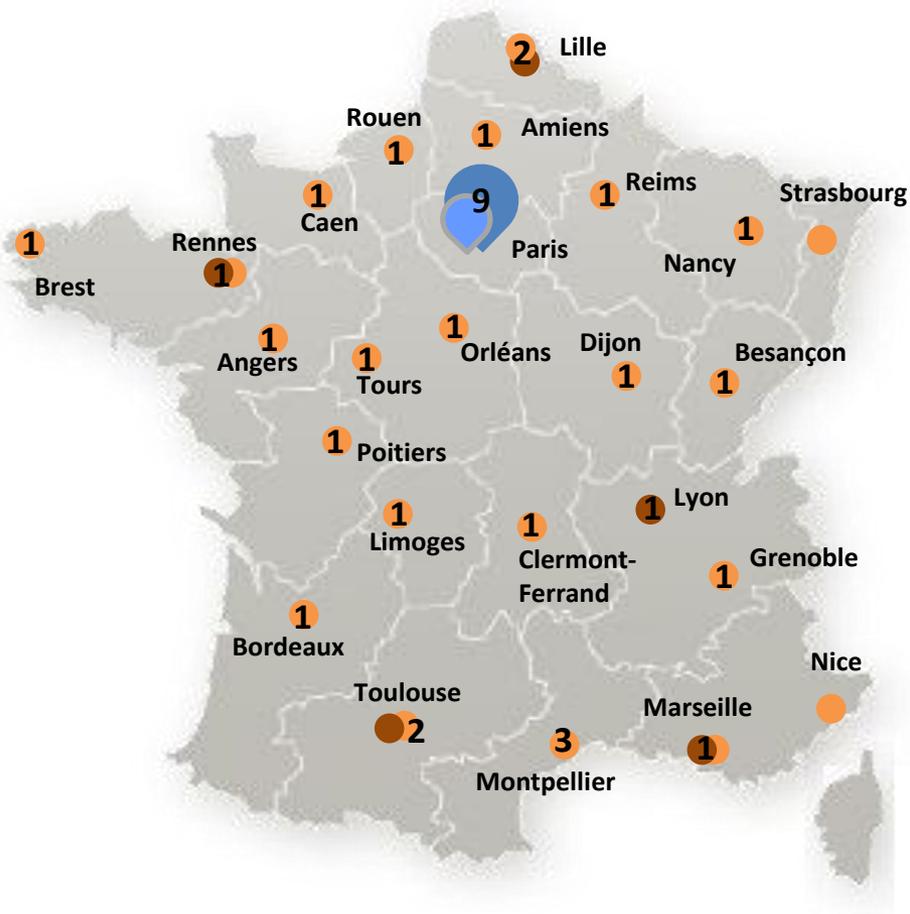
Stéatose hépatique aiguë gravidique





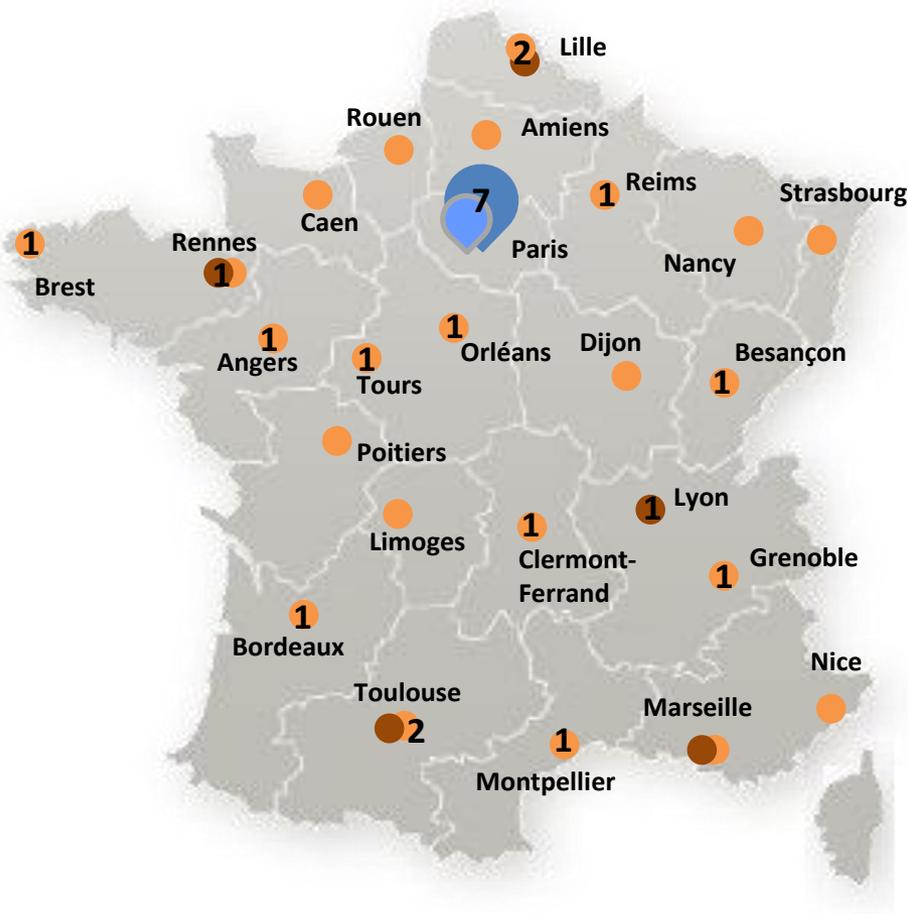
## Envoi de l'enquête à 35 laboratoires

*Laboratoires des CHU des centres de la FSMR – état des lieux - laboratoires déclarés sur Orphanet*



## Envoi de l'enquête à 35 laboratoires

*Laboratoires des CHU des centres de la FSMR – état des lieux - laboratoires déclarés sur Orphanet*



➤ Réponses de 23 laboratoires (~65 %)



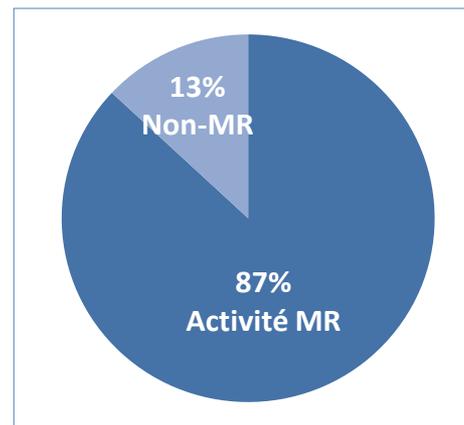
## Périmètre de l'activité MR





## Périmètre de l'activité MR

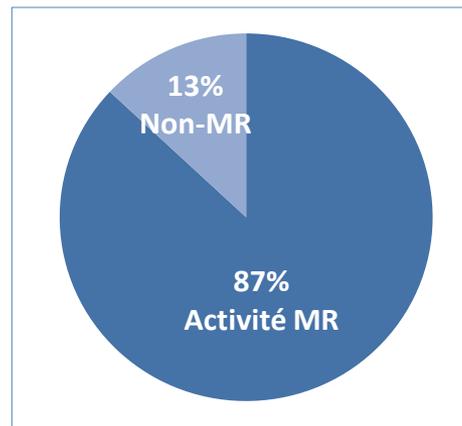
- 87% des laboratoires interrogés (20/23) effectuent des tests sur les maladies rares du foie



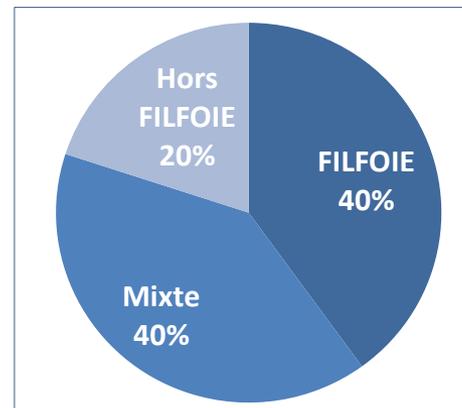


## Périmètre de l'activité MR

- 87% des laboratoires interrogés (20/23) effectuent des tests sur les maladies rares du foie



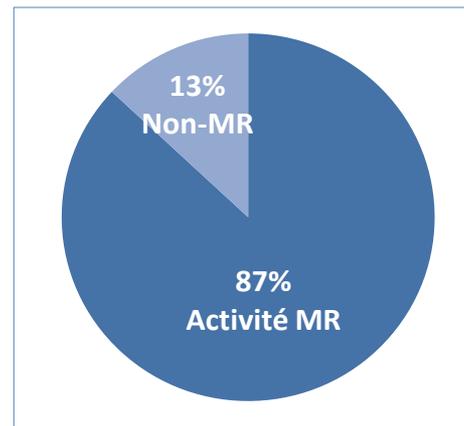
- 80% des laboratoires (16/ 20) ont une activité dans le périmètre FILFOIE



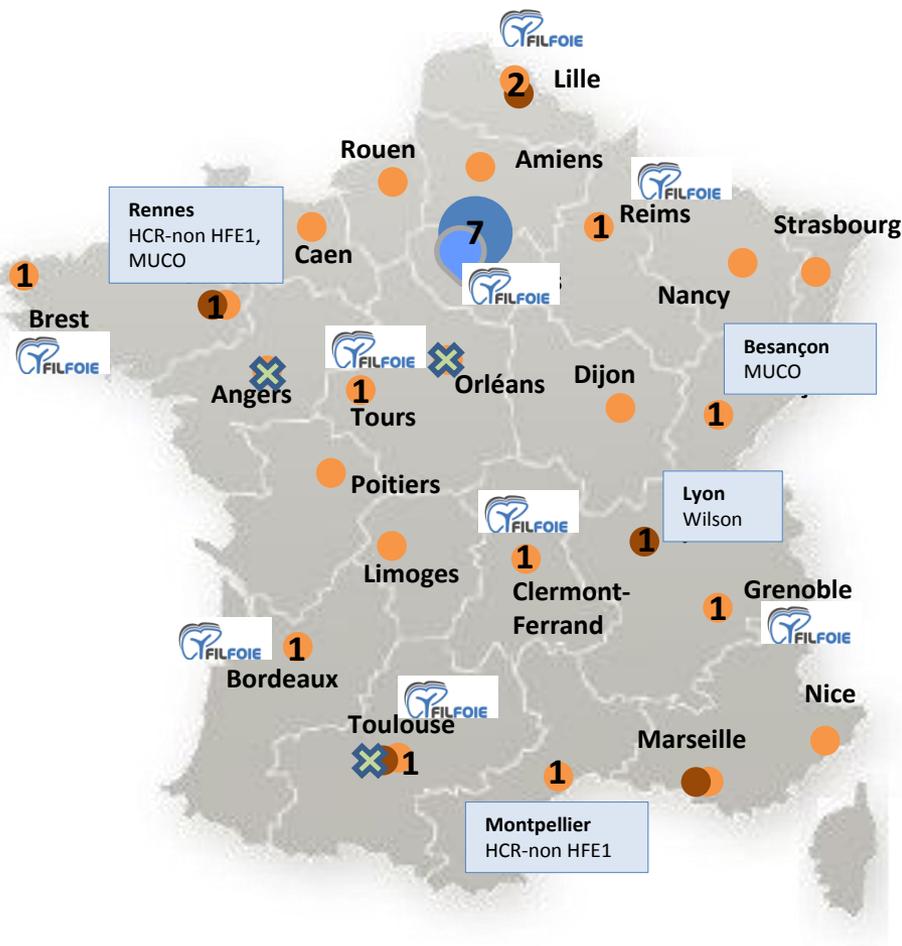
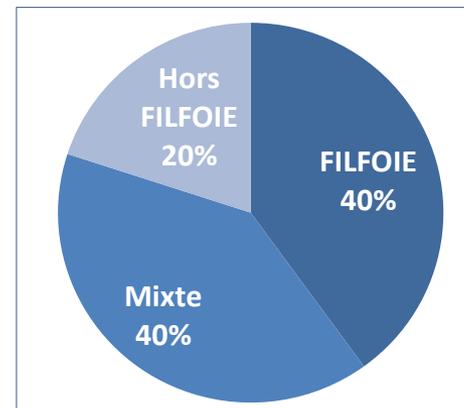


## Périmètre de l'activité MR

- 87% des laboratoires interrogés (20/23) effectuent des tests sur les maladies rares du foie



- 80% des laboratoires (16/ 20) ont une activité dans le périmètre FILFOIE

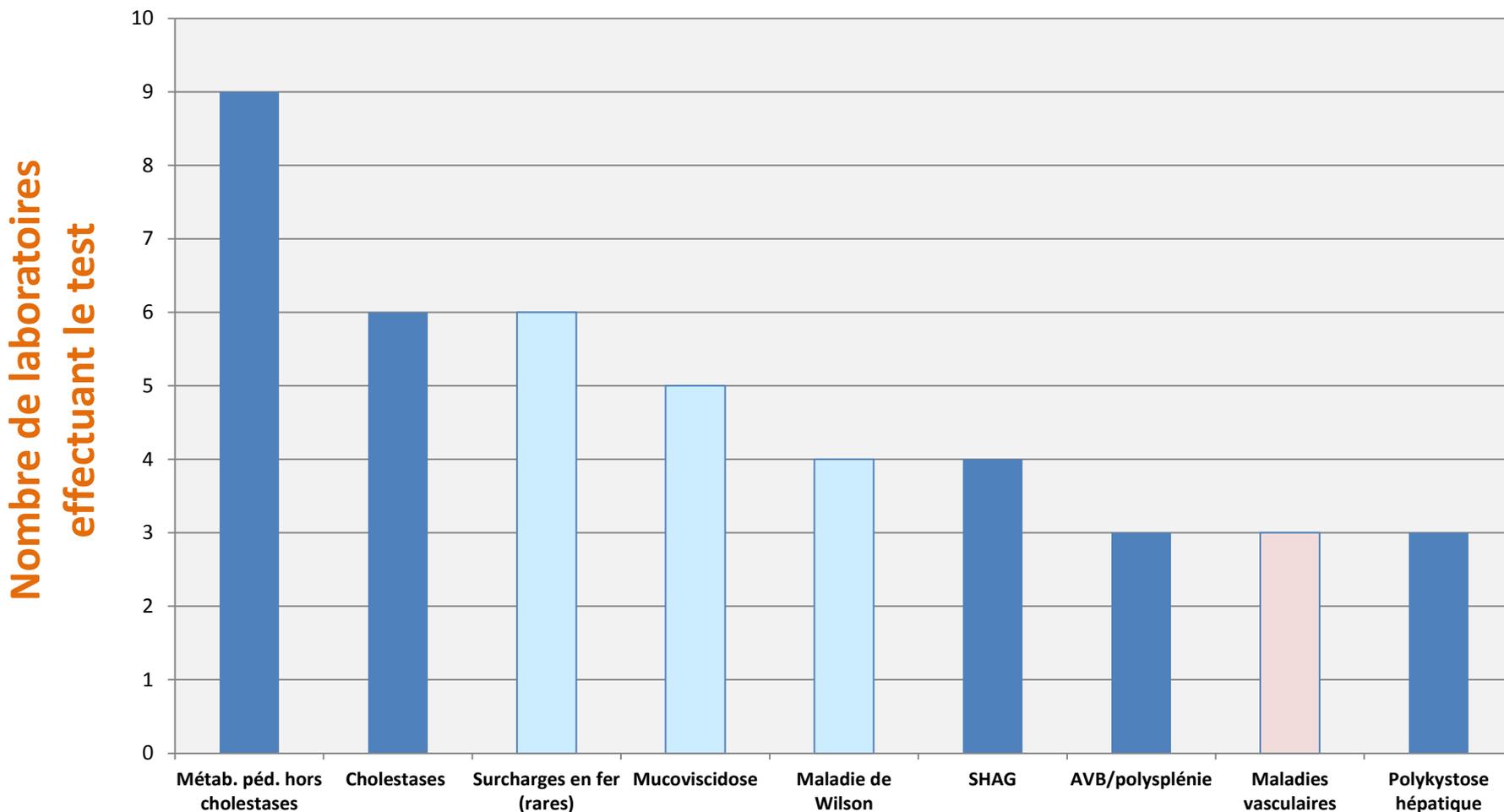


## Répartition de l'activité - maladies testées



~ 56 % des laboratoires (9/16) testent les maladies pédiatriques hors cholestases

~ 37 % (6/16 ) des laboratoires testent les cholestases adultes et pédiatriques



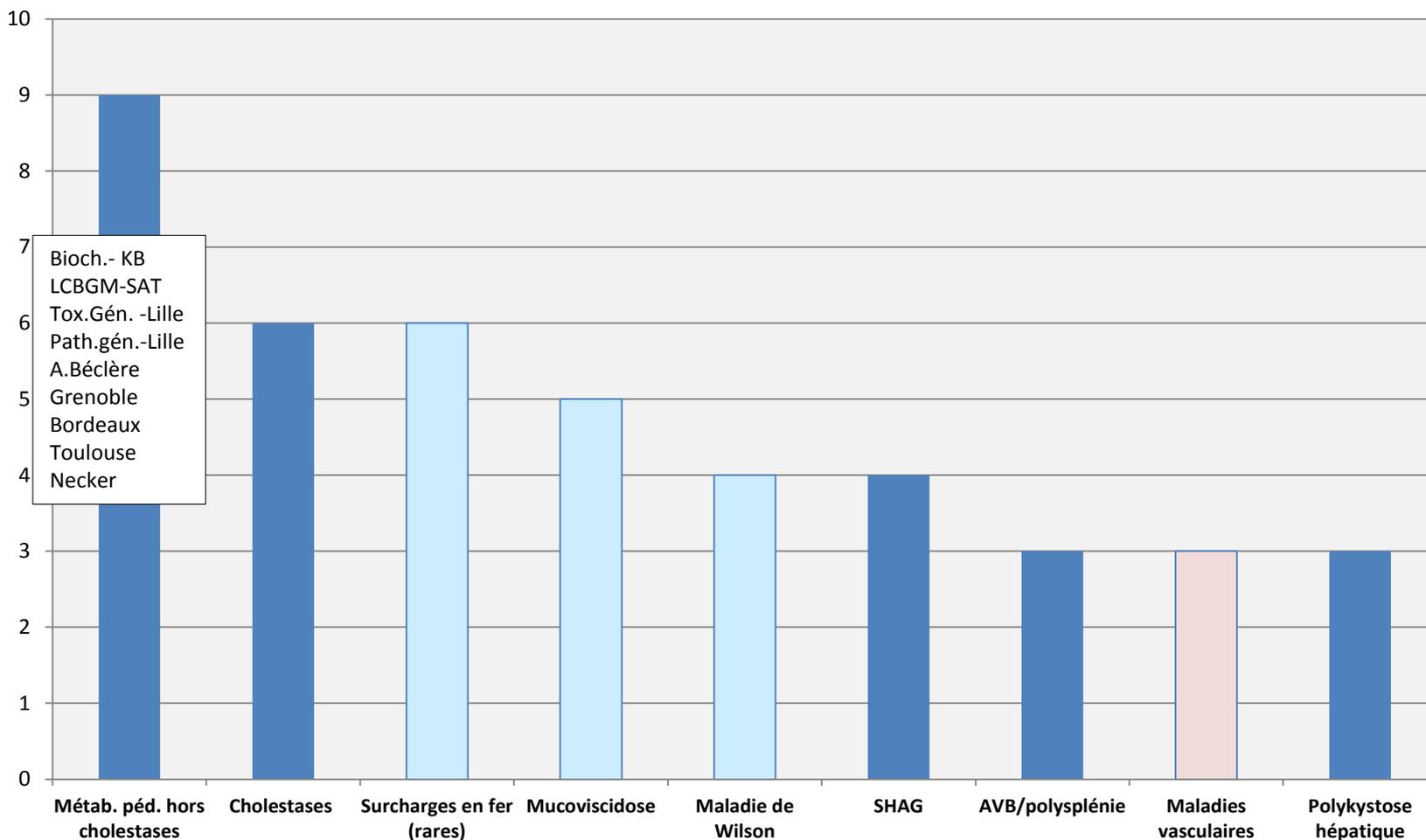
## Répartition de l'activité - maladies testées



~ 56 % des laboratoires (9/16) testent les maladies pédiatriques hors cholestases

~ 37 % (6/16 ) des laboratoires testent les cholestases adultes et pédiatriques

Nombre de laboratoires effectuant le test



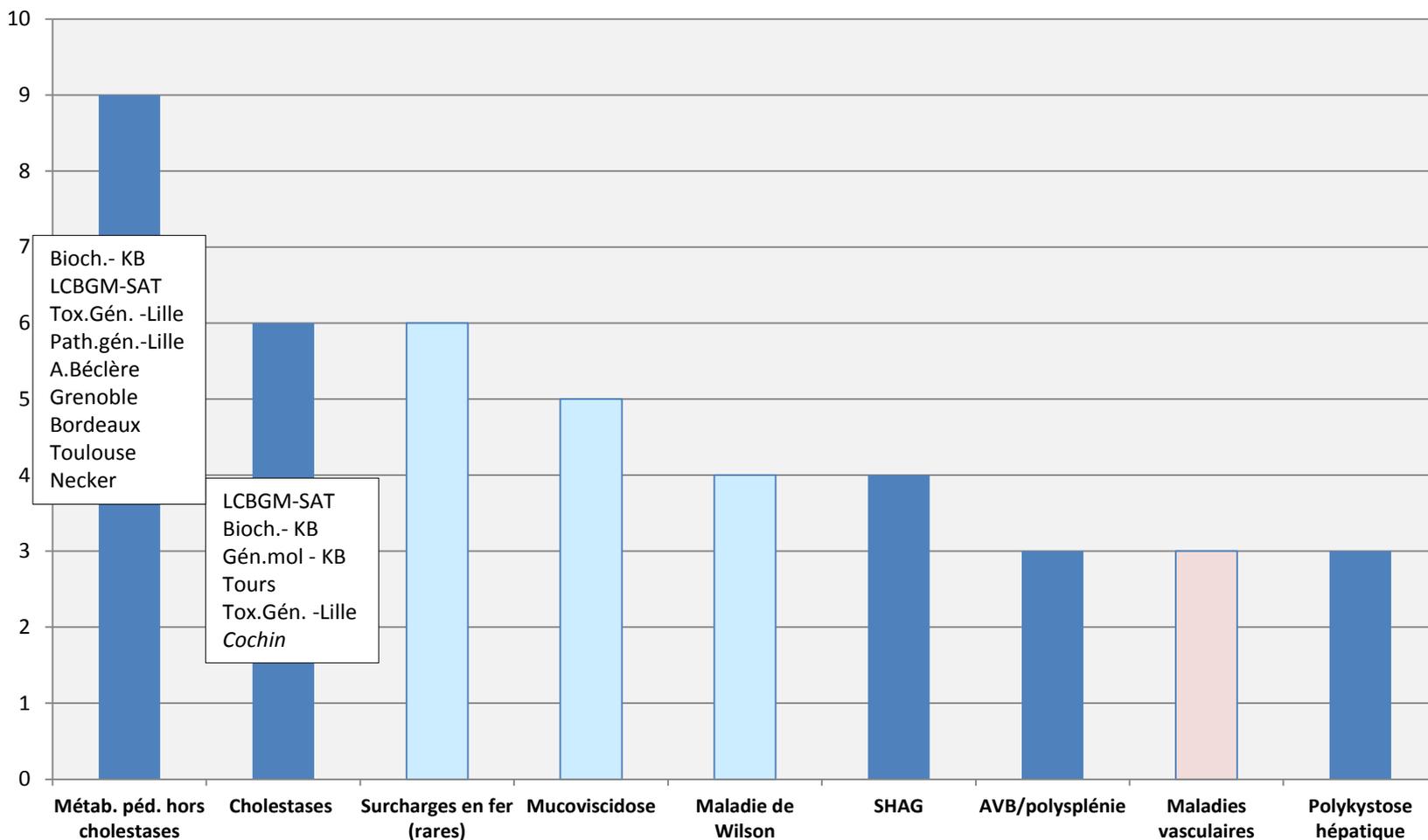
# Répartition de l'activité - maladies testées



~ 56 % des laboratoires (9/16) testent les maladies pédiatriques hors cholestases

~ 37 % (6/16 ) des laboratoires testent les cholestases adultes et pédiatriques

Nombre de laboratoires effectuant le test



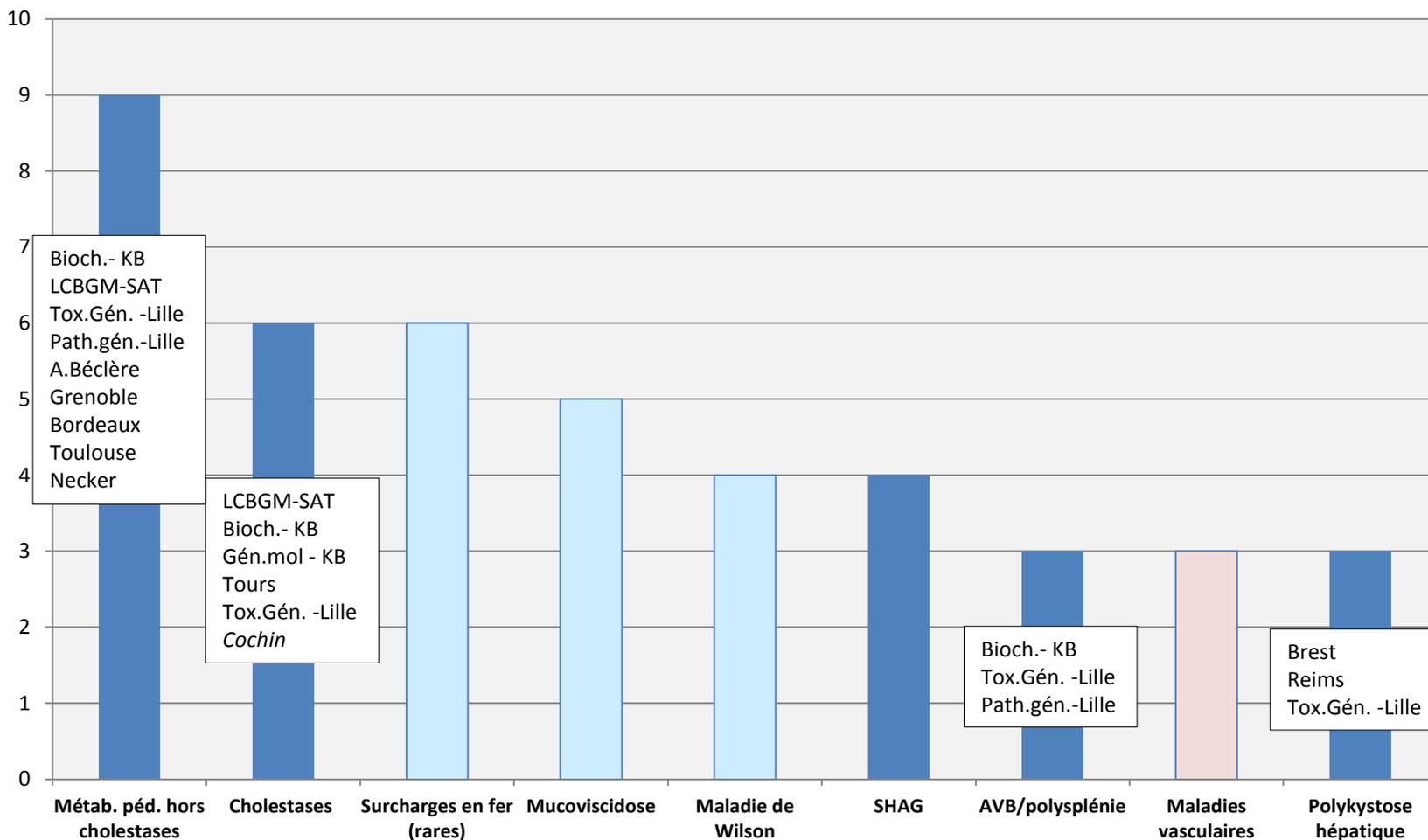
# Répartition de l'activité - maladies testées



~ 56 % des laboratoires (9/16) testent les maladies pédiatriques hors cholestases

~ 37 % (6/16 ) des laboratoires testent les cholestases adultes et pédiatriques

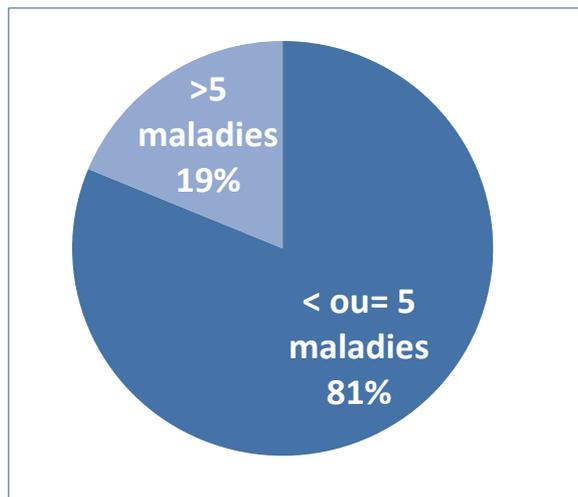
Nombre de laboratoires effectuant le test





**Seulement 3 laboratoires effectuent des tests pour > de 5 maladies rares du foie**

Nombre de maladies testées par laboratoire



## 23 maladies testées

### Toxicologie et Génopathies – CHRU Lille

PFIC , BRIC, LPAC, ICP, Alagille, Déf. en citrine, CS néonatale, AVB/polysplénie  
 $\alpha$ -1-antitrypsine, DCSAB, Déf. LAL, IHF, Galactosémie, Tyrosinémie 1, Crigler-Najjar  
 Dubin-Johnson, Rotor, Zellweger, HMCHR non HFE1, Wilson, Muco, PKD, SHAG

## 15 maladies

### Bicêtre – Service de Biochimie

PFIC BRIC LPAC ICP Déficit en citrine Chol. sclér. néonatale AVB et  
 polysplénie DCSAB IHF Galactosémie Tyrosinémie type 1 Crigler-Najjar Dubin-  
 Johnson Rotor SHAG

## 9 maladies

### LCBGM – Saint-Antoine

PFIC BRIC LPAC ICP Dubin-Johnson Hémochromatoses non HFE1  
 Stéatose hépatique aigüe gravidique

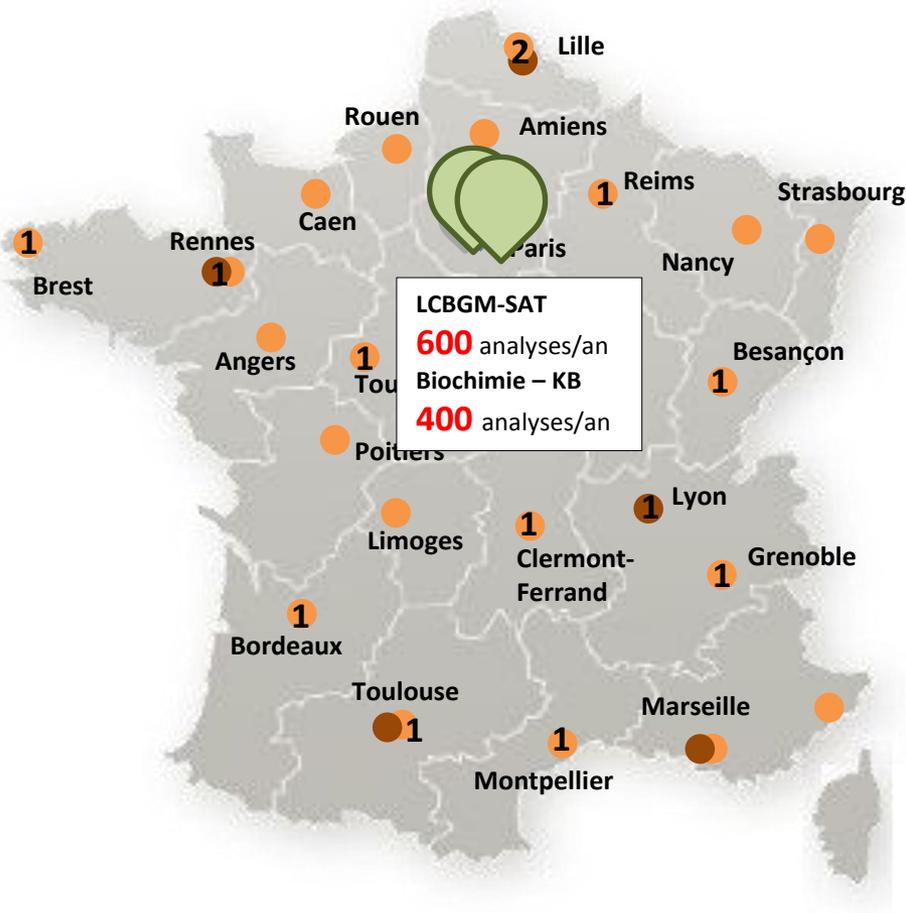
## 5 maladies

### Tours

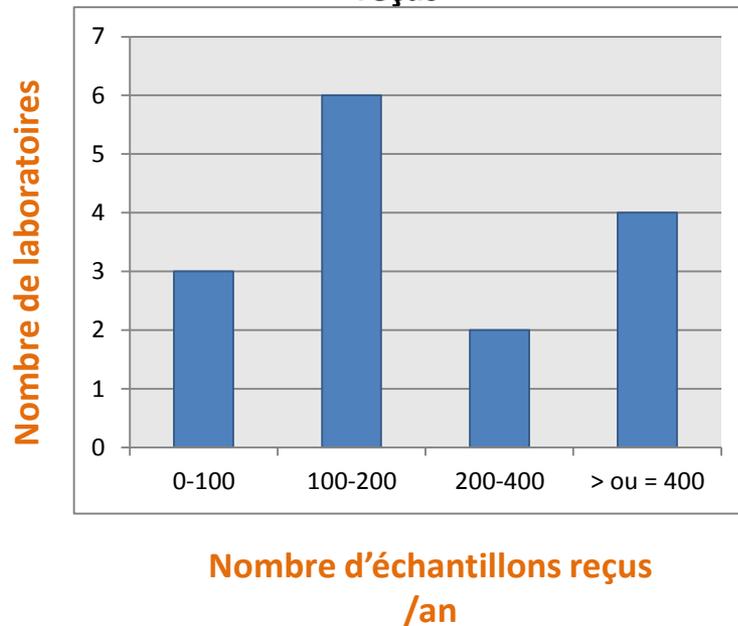
PFIC BRIC LPAC ICP Stéatose hépatique aigüe gravidique



Une demande concentrée au niveau de  
~26% des laboratoires (4/15)

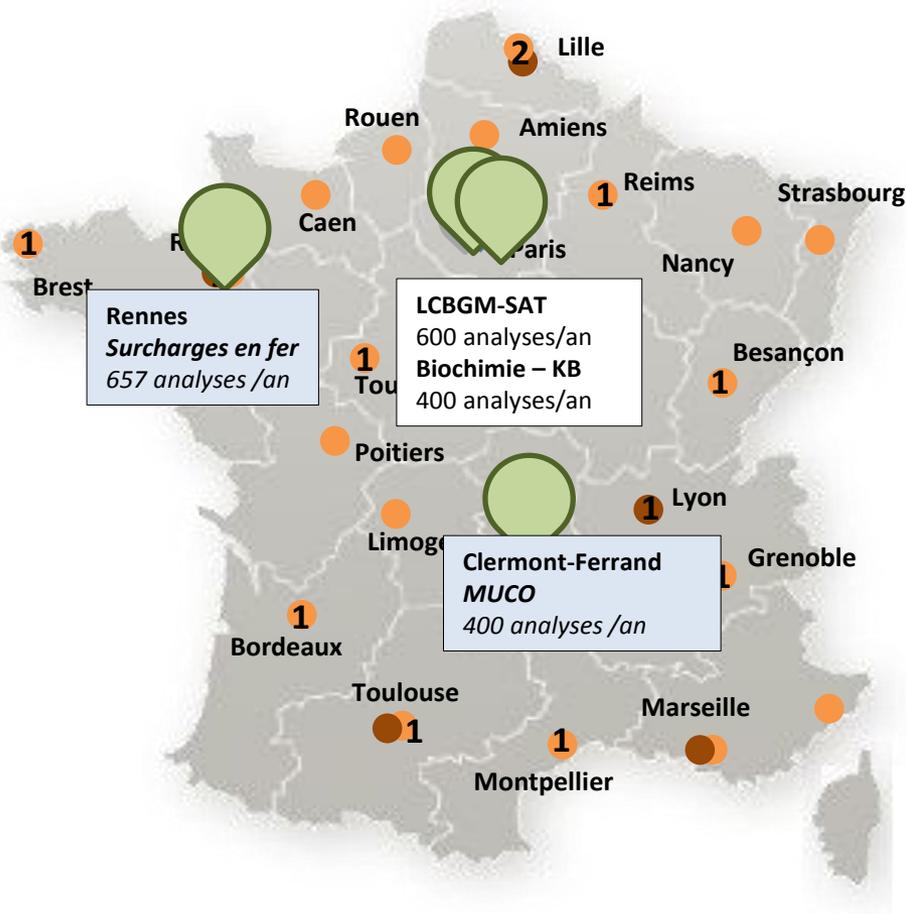


Estimation du nombre annuel d'échantillons reçus

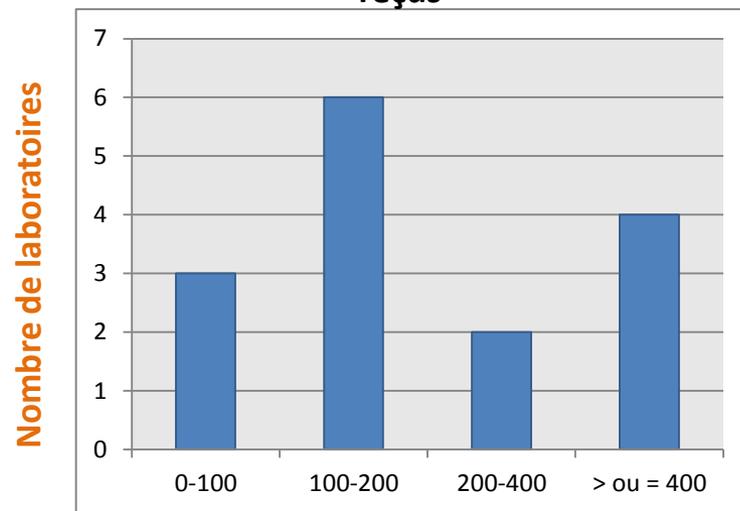




Une demande concentrée au niveau de  
~26% des laboratoires (4/15)



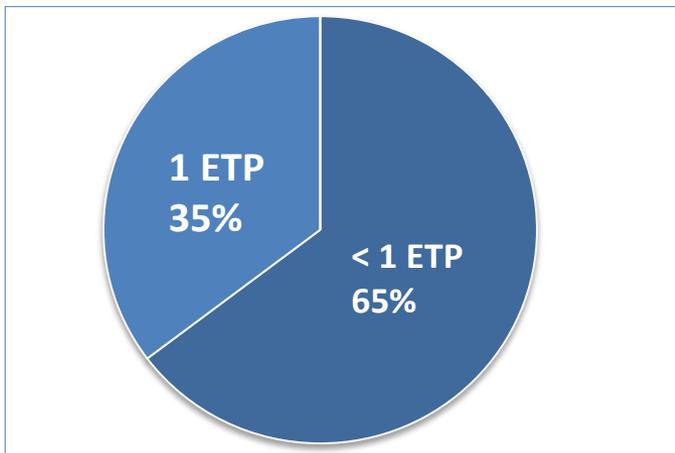
Estimation du nombre annuel d'échantillons  
reçus



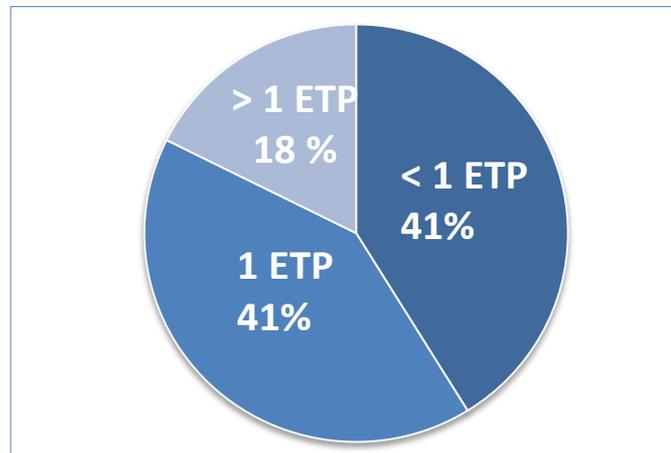
Nombre d'échantillons  
reçus/an

## Peu de ressources humaines dédiées à l'activité maladie rare

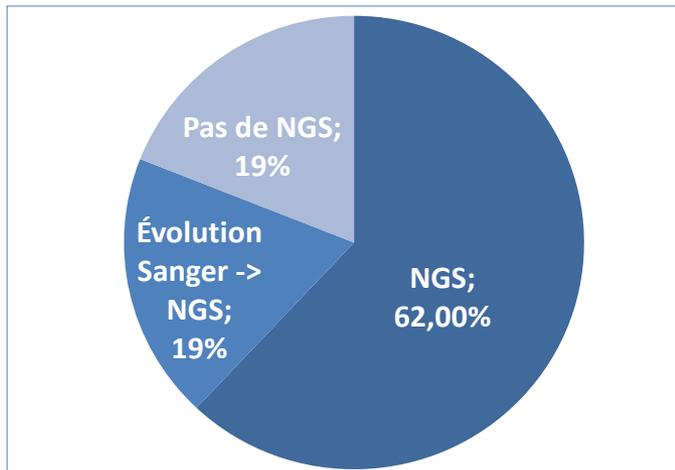
Nombre de **BIOLOGISTES** par laboratoire



Nombre de **TECHNICIENS** par laboratoire



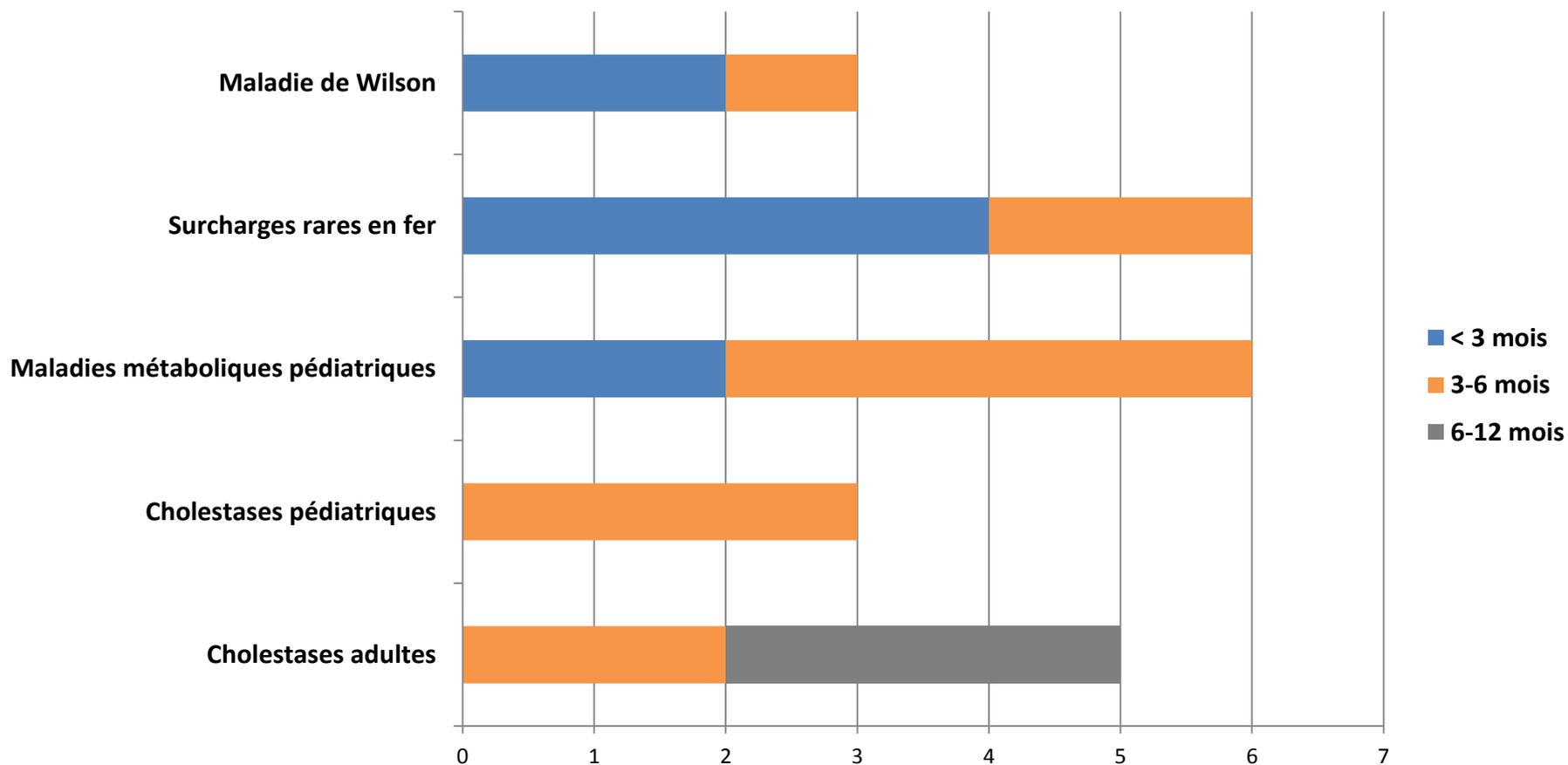
## La technique du NGS est implémentée dans la majorité des centres



# Délai de rendu des résultats

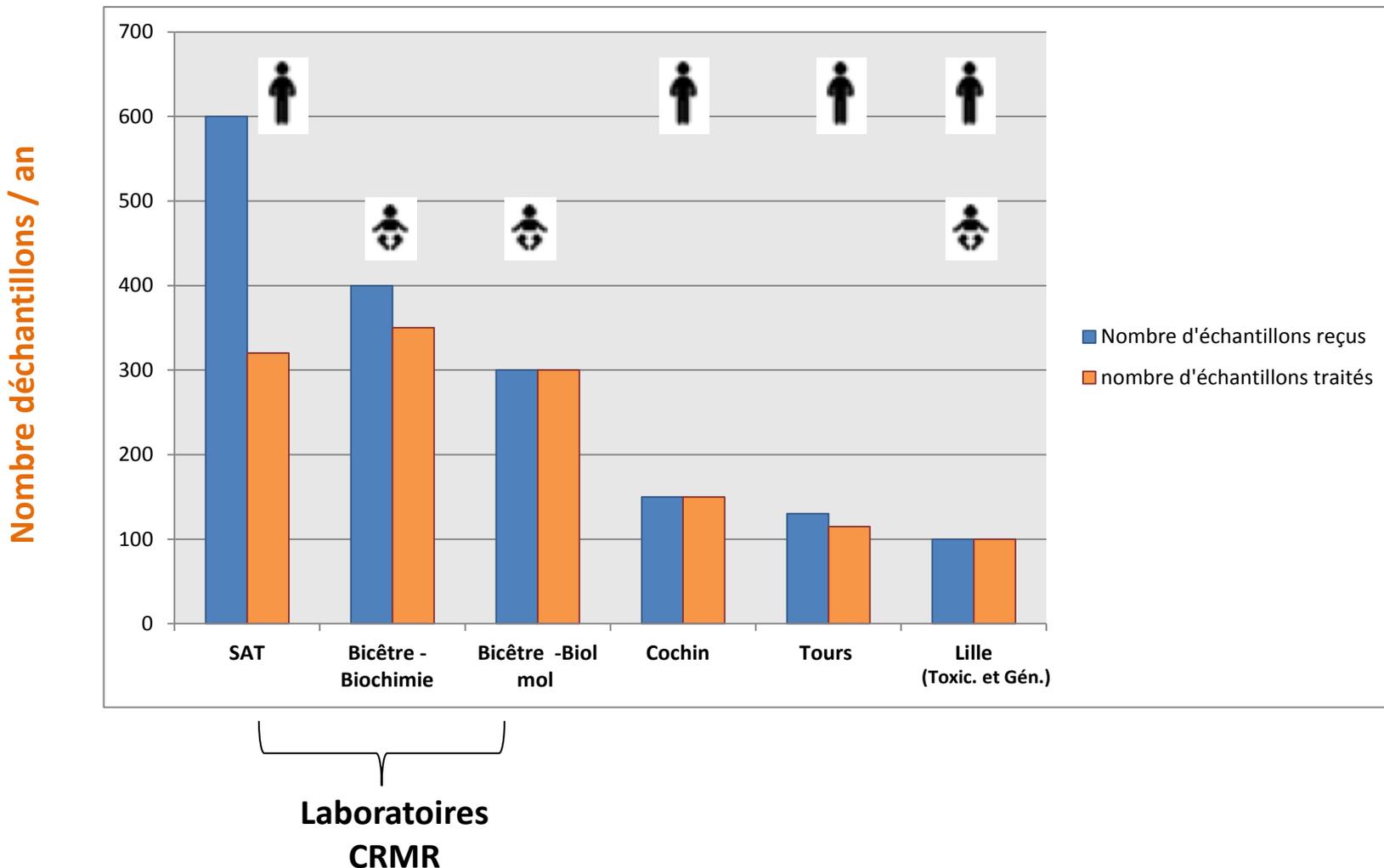


Le plus grand délai de rendu des résultats est observé pour les maladies cholestatiques





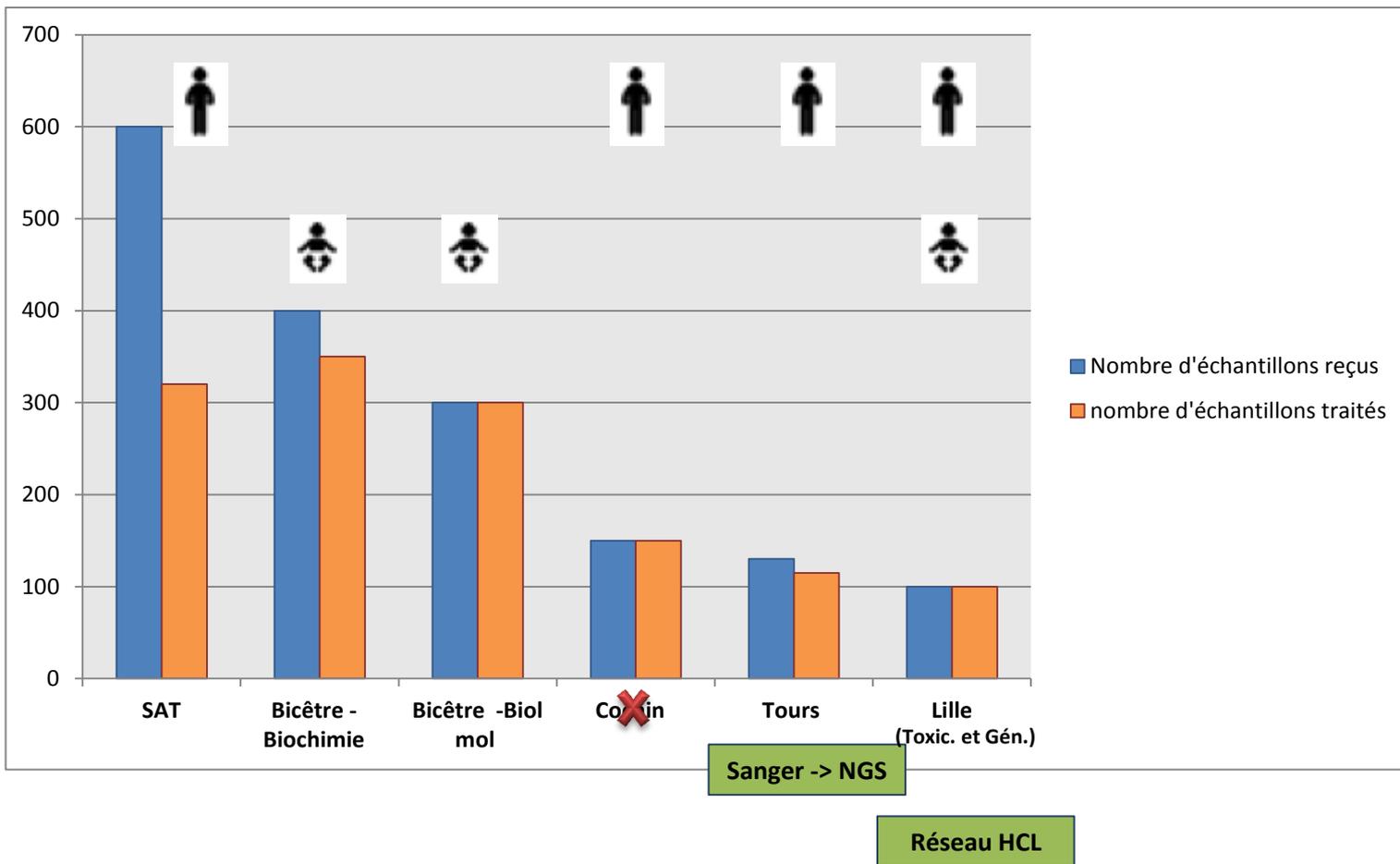
L'activité de séquençage des maladies cholestatiques n'est pas équitablement répartie





L'activité de séquençage des maladies cholestatiques n'est pas équitablement répartie

Nombre déchantillons / an



➔ **80% des laboratoires interrogés appartiennent à un réseau national déclaré à l'Association Nationale des Praticiens en Génétique Moléculaire (ANPGM)**

## **6 réseaux identifiés**

1. Cholestases et cholelithiases rares (HCL)
2. Maladies héréditaires du métabolisme , sous-groupe Cuivre
3. Maladies héréditaires du métabolisme, sous-groupe Fer
4. Maladies héréditaires du métabolisme, *autre*
5. Maladies mitochondriales
6. MucoFrance

➔ **Aucun des laboratoires interrogés ne participe à un réseau européen**

 **80% des laboratoires interrogés appartiennent à un réseau national déclaré à l'Association Nationale des Praticiens en Génétique Moléculaire (ANPGM)**

## **Cholestases et cholelithiases rares (HCL)**

- 1. Laboratoire Commun de Biologie et Génétique Moléculaires (LCBGM), Saint-Antoine**
- 2. Laboratoire de Biochimie, hôpital Bicêtre**
- 3. Laboratoire de Biochimie et Biologie Moléculaire, CHRU Tours**
- 4. Service de Toxicologie et Génopathies, Centre Biologie pathologie Génétique, CHRU Lille**
- 5. Département de biologie médicale, HIA Bégin**

 **80% des laboratoires interrogés appartiennent à un réseau national déclaré à l'Association Nationale des Praticiens en Génétique Moléculaire (ANPGM)**

## **Cholestases et cholelithiases rares (HCL)**

- 1. Laboratoire Commun de Biologie et Génétique Moléculaires (LCBGM), Saint-Antoine**
- 2. Laboratoire de Biochimie, hôpital Bicêtre**
- 3. Laboratoire de Biochimie et Biologie Moléculaire, CHRU Tours**
- 4. Service de Toxicologie et Génopathies, Centre Biologie pathologie Génétique, CHRU Lille**
- 5. Département de biologie médicale, HIA Bégin**

- 1. Application de la nouvelle nomenclature internationale pour le rendu des résultats*
- 2. Mise en place d'arbres décisionnels*
- 3. Contrôle qualité national ABCB4*
- 4. Harmonisation des comptes-rendus*

➔ **Votre laboratoire participe-t-il à des contrôles qualités externes pour ces maladies ou les techniques utilisées?**

✓ **88% OUI**

➔ **Avez-vous formalisé une feuille de demande d'examen moléculaire ?**

✓ **88% OUI**

➔ **Estimez-vous que les feuilles de demande sont bien remplies par les prescripteurs?**

✓ **73% SOUVENT      20% RAREMENT      7% OUI**

➔ **Avez-vous formalisé un arbre décisionnel pour le diagnostic des maladies de la filière ?**

✓ **75% OUI      19% NON      6% EN COURS**

➔ **Utilisez-vous Orphanet pour retrouver un laboratoire proposant un test génétique ?**

✓ **100% OUI**

# Enquête à destination des centres



## Envoi de l'enquête aux 36 centres membres de la filière FILFOIE

*3 CRMR, 28 CCMR, 5 autres centres experts*

- **15 questions réparties en 4 sections :**
  - ✓ Identification de la structure
  - ✓ La demande d'examen
  - ✓ Connaissance du réseau
  - ✓ Rendu des résultats
  
- **50% des centres (18) ont répondu à l'enquête**
  - ✓ 1 CRMR adulte
  - ✓ 5 centres de compétence pédiatriques
  - ✓ 11 centres de compétence d'hépatologie adulte
  - ✓ 1 centre expert d'hépatologie adulte non labellisé

## ➔ Avez-vous connaissance des feuilles de demande d'examen génétique qui sont produites par les laboratoires accrédités?

✓ **72% OUI**

- 46% (6/13) des centres d'hépatologie d'adulte
- 100% (5/5) des CCMR pédiatriques

### Difficultés exprimées:

1. Feuilles pas toujours disponibles
2. Formats multiples et différents selon les laboratoires

➔ **Avez-vous connaissance des feuilles de demande d'examen génétique qui sont produites par les laboratoires accrédités?**

✓ **72% OUI**

- 46% (6/13) des centres d'hépatologie d'adulte
- 100% (5/5) des CCMR pédiatriques

**88% des labos ont  
une feuille  
d'examen**

## Difficultés exprimées:

1. Feuilles pas toujours disponibles
2. Formats multiples et différents selon les laboratoires

## ➔ Eprouvez-vous des difficultés à remplir ces feuilles de demande ?

✓ **50% NON**

**50% PARFOIS**

- 7/11 centres d'hépatologie d'adulte
- 2/5 CCMR pédiatriques

### Suggestions pour améliorer les demandes:

1. Plateforme informatique avec accès sécurisé permettant de:
  - Télécharger des formulaires de demande
  - disposer des conditions de prélèvement/acheminement des prélèvements (sang ; ADN)
  - Remplir un formulaire en ligne
2. Homogénéisation des demandes

## ➔ Eprouvez-vous des difficultés à remplir ces feuilles de demande ?

✓ **50% NON**

**50% PARFOIS**

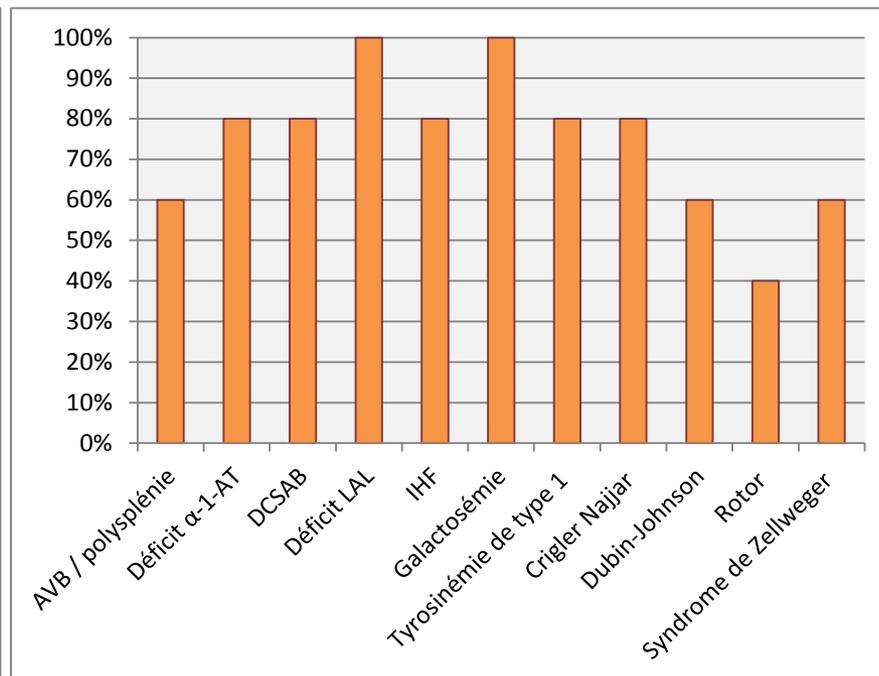
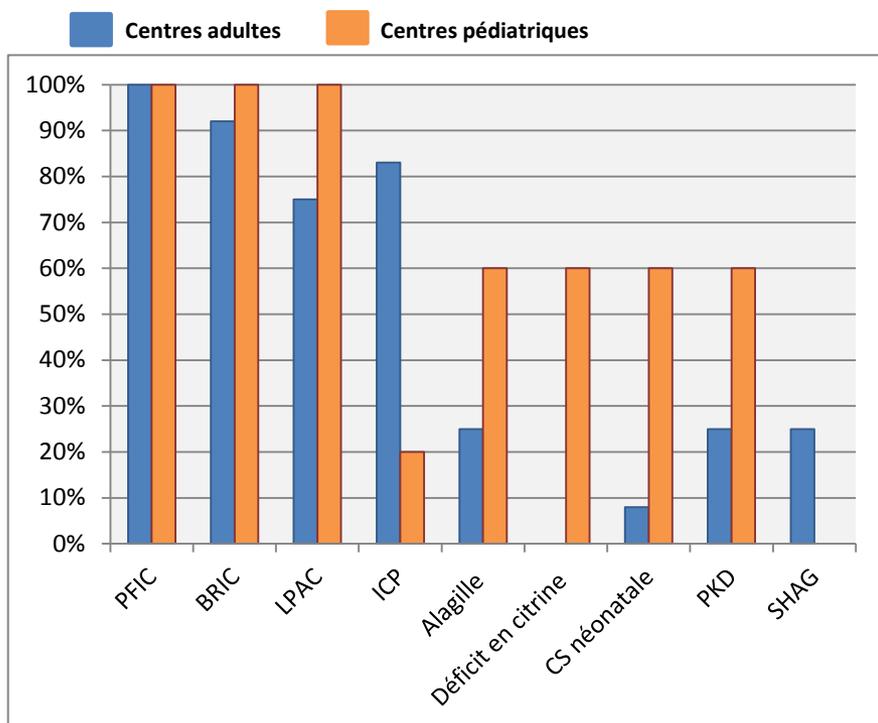
- 7/11 centres d'hépatologie d'adulte
- 2/5 CCMR pédiatriques

**73% des labos  
trouvent que les  
feuille d'examen  
sont souvent bien  
remplies**

### Suggestions pour améliorer les demandes:

1. Plateforme informatique avec accès sécurisé permettant de:
  - Télécharger des formulaires de demande
  - disposer des conditions de prélèvement/acheminement des prélèvements (sang ; ADN)
  - Remplir un formulaire en ligne
2. Homogénéisation des demandes

## ➔ Savez-vous vers quel laboratoire sont envoyés les échantillons pour les tests génétiques suivants ?



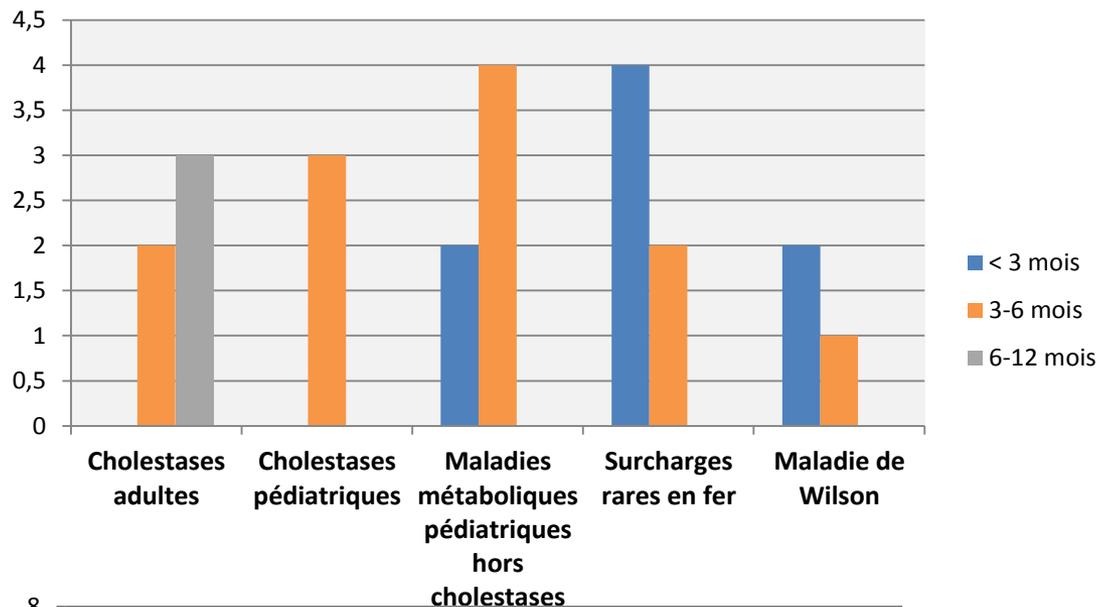
## ➔ Utilisez-vous Orphanet pour retrouver un laboratoire proposant un test génétique ?

✓ 12% OUI      53% PARFOIS      35% NON

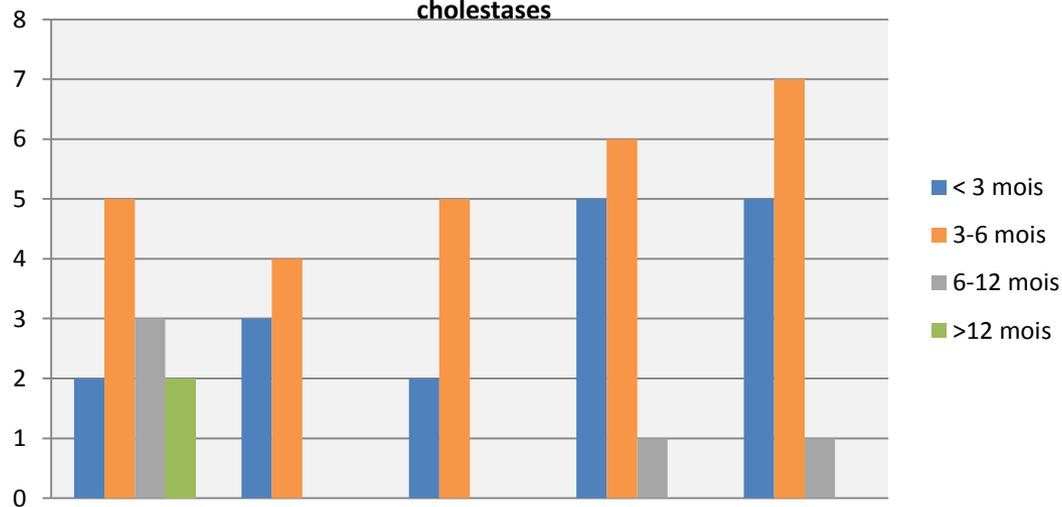


**Le plus grand délai de rendu des résultats est observé pour les maladies cholestatiques**

➤ **Déclaré par laboratoires**



➤ **Déclaré par les centres prescripteurs**



➔ **Estimez-vous que les comptes-rendus envoyés par les laboratoires sont suffisamment clairs ?**

✓ **63% OUI      31% PAS SYSTÉMATIQUEMENT      6% NON**

➔ **Faites-vous appel au laboratoire pour l'interprétation du test génétique ?**

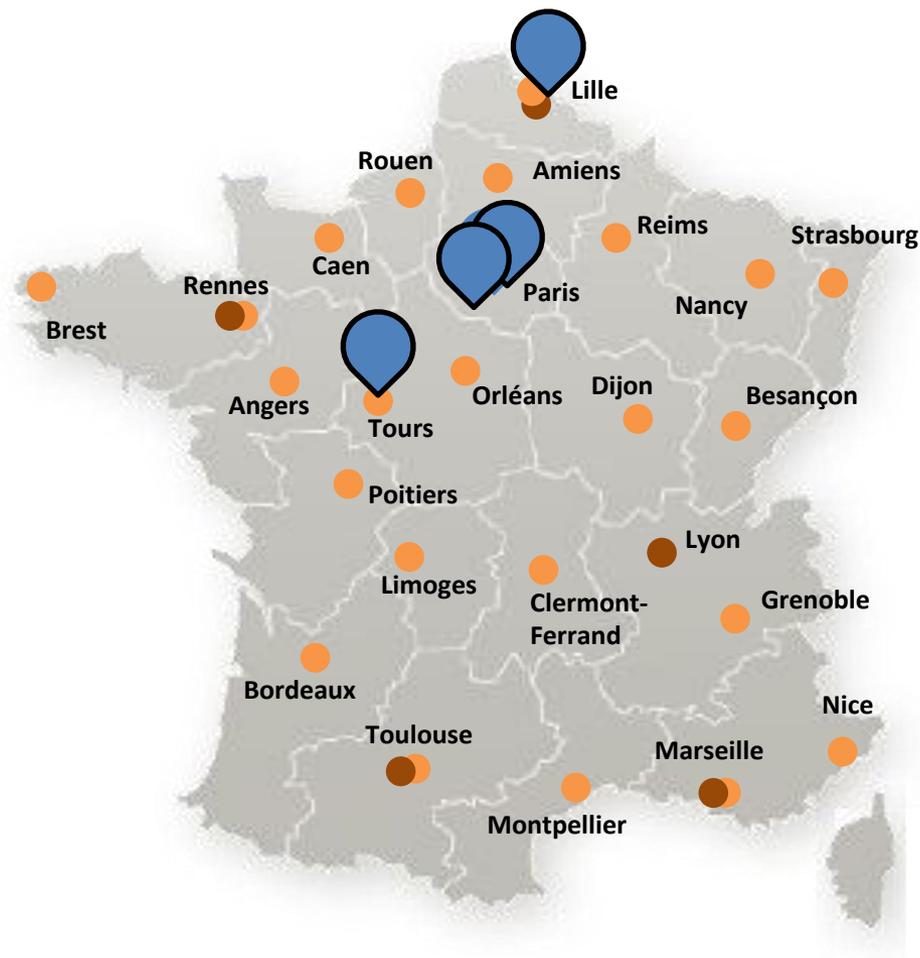
✓ **19% OUI      69% PARFOIS      12% NON**

# En conclusion

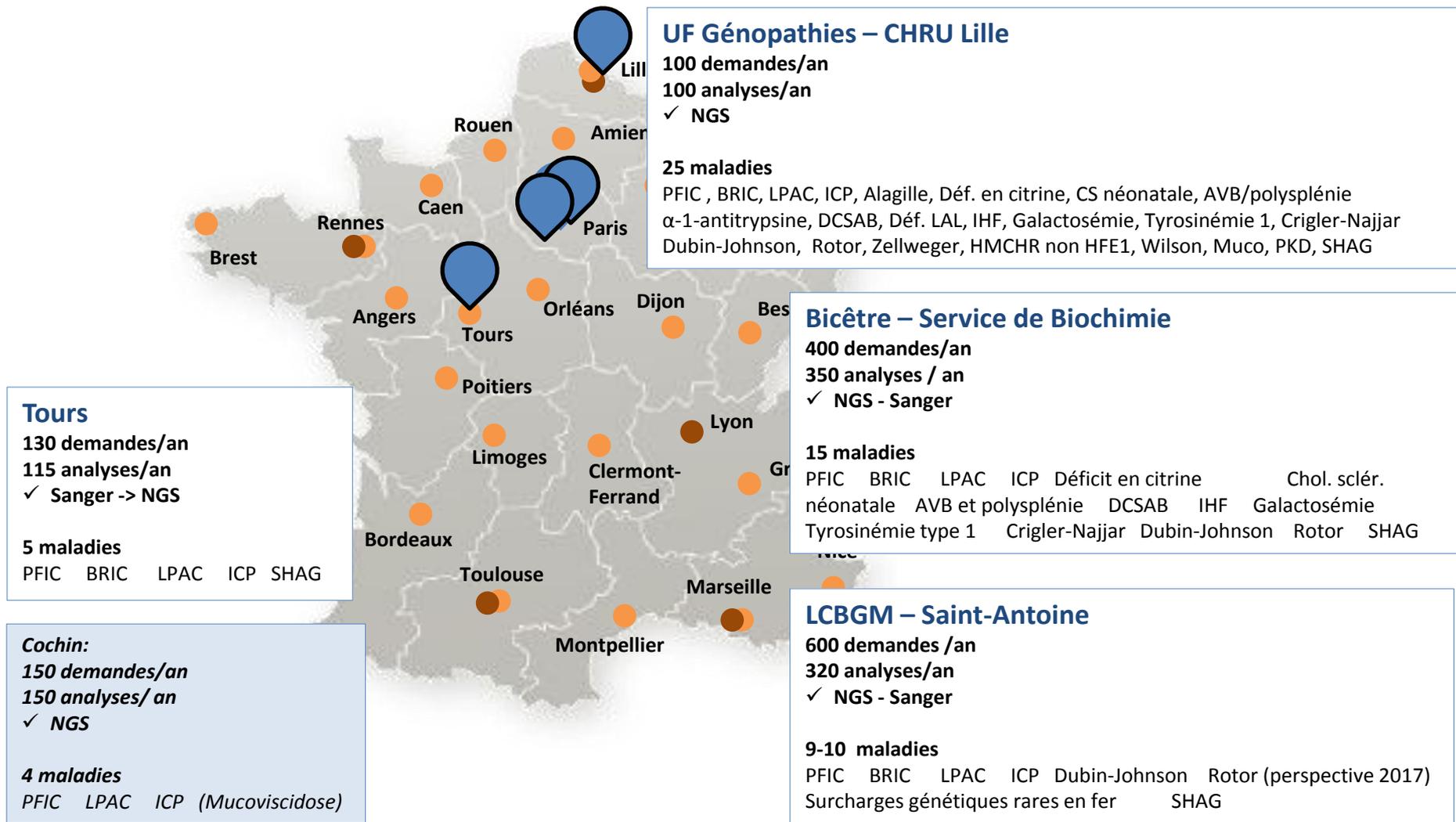
## Cartographie de l'offre de diagnostic génétique

# Cartographie de l'offre de diagnostic génétique

4 laboratoires ont une activité importante dans le diagnostic des maladies du champ de la filière



**4 laboratoires ont une activité élevée dans le diagnostic des maladies du champ de la filière**



## Tours

130 demandes/an  
115 analyses/an  
✓ Sanger -> NGS

5 maladies  
PFIC BRIC LPAC ICP SHAG

## Cochin:

150 demandes/an  
150 analyses/an  
✓ NGS

4 maladies  
PFIC LPAC ICP (Mucoviscidose)

## UF Génopathies – CHRU Lille

100 demandes/an  
100 analyses/an  
✓ NGS

### 25 maladies

PFIC, BRIC, LPAC, ICP, Alagille, Déf. en citrine, CS néonatale, AVB/polysplénie, α-1-antitrypsine, DCSAB, Déf. LAL, IHF, Galactosémie, Tyrosinémie 1, Crigler-Najjar, Dubin-Johnson, Rotor, Zellweger, HMCHR non HFE1, Wilson, Muco, PKD, SHAG

## Bicêtre – Service de Biochimie

400 demandes/an  
350 analyses/an  
✓ NGS - Sanger

### 15 maladies

PFIC BRIC LPAC ICP Déficit en citrine Chol. sclér. néonatale AVB et polysplénie DCSAB IHF Galactosémie Tyrosinémie type 1 Crigler-Najjar Dubin-Johnson Rotor SHAG

## LCBGM – Saint-Antoine

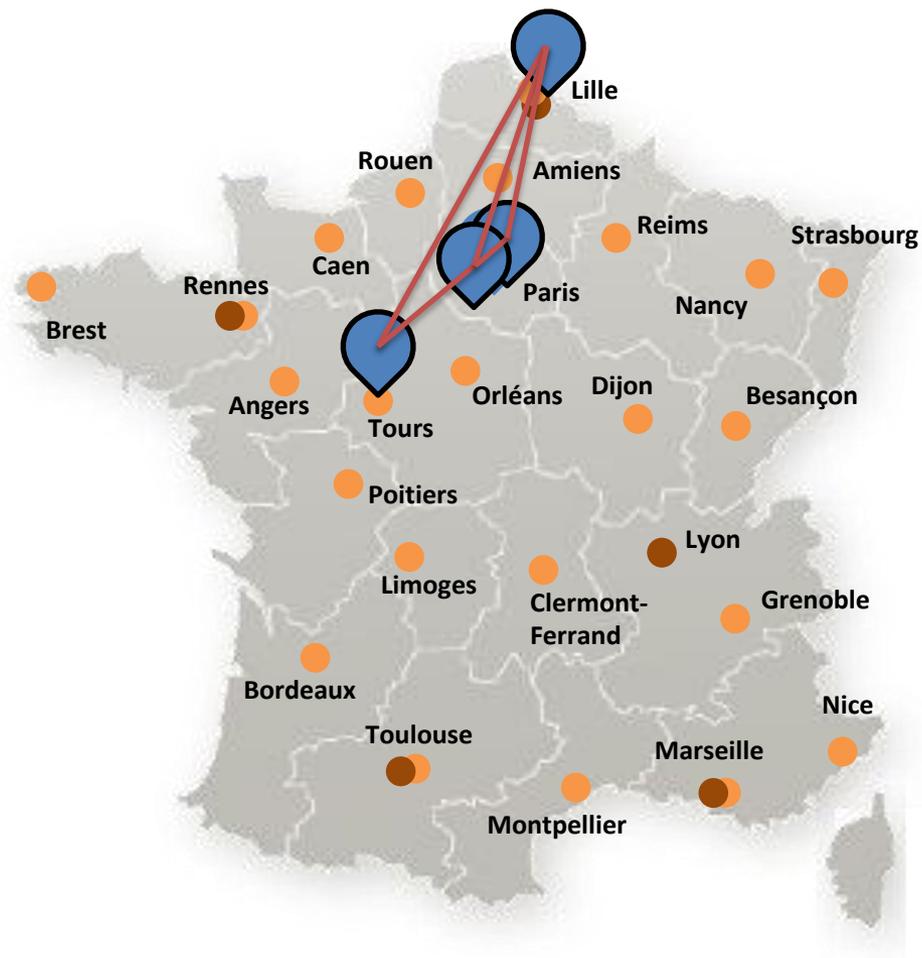
600 demandes/an  
320 analyses/an  
✓ NGS - Sanger

### 9-10 maladies

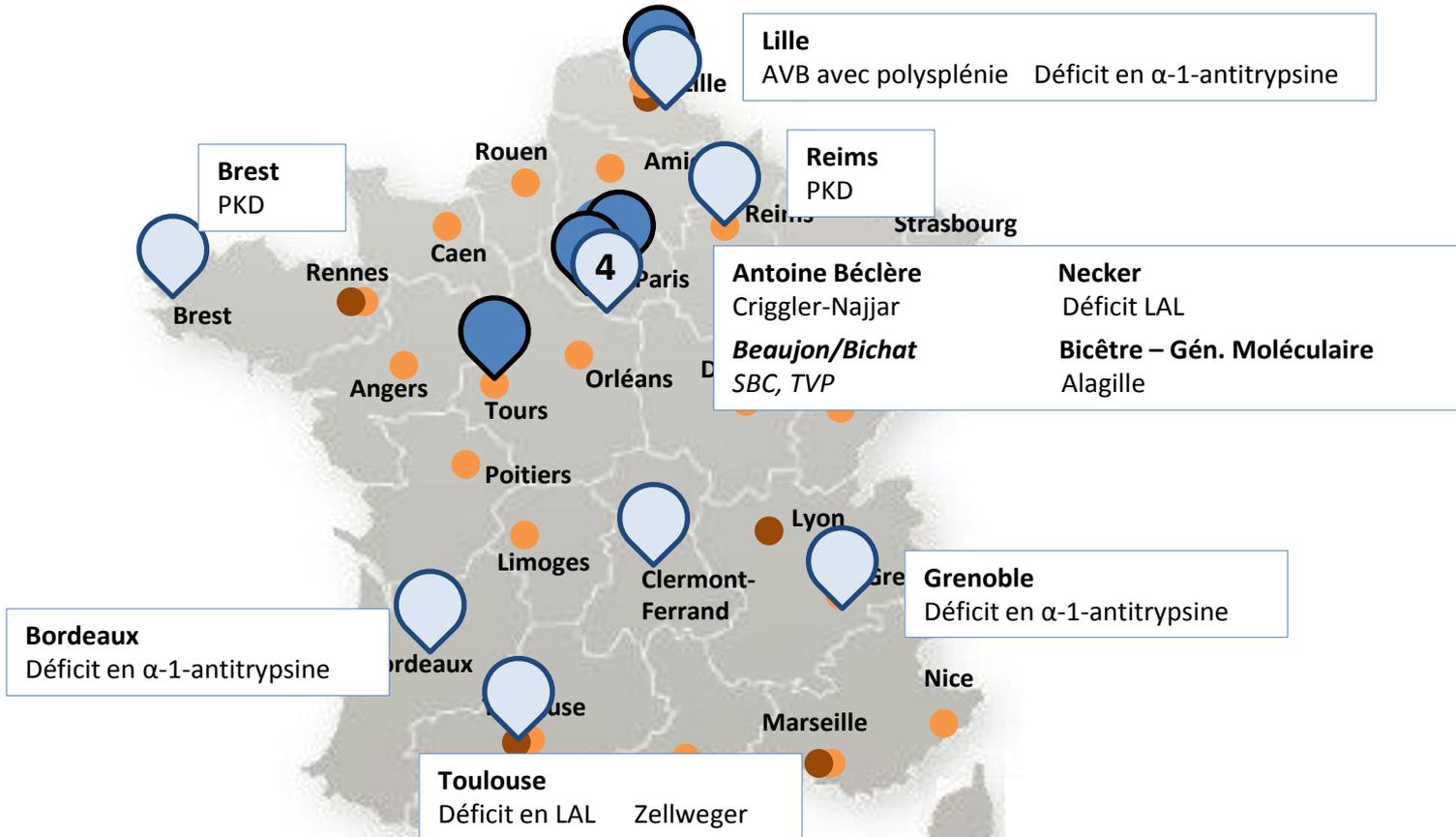
PFIC BRIC LPAC ICP Dubin-Johnson Rotor (perspective 2017) Surcharges génétiques rares en fer SHAG

# Cartographie de l'offre de diagnostic génétique

4 laboratoires ont une activité élevée dans le diagnostic des maladies du champ de la filière



**11 laboratoires supplémentaires effectuent des tests du champ de la filière**



## ➔ Cartographie de l'offre de diagnostic génétique

- **Limites** méthodologiques : laboratoires n'ayant pas répondu, laboratoires non identifiés...
- Actions correctrices : **compléter l'enquête**

## ➔ Demande non équitablement répartie entre les laboratoires existants

- > demande concentrée au niveau des laboratoires de référence
- > le nombre de demandes peut excéder la capacité de traitement
- > rallongement du délai de rendu des résultats

## ➔ Structuration des laboratoires en réseaux nationaux

- > suivi des recommandations nationales

## ➔ Outils existants pas toujours connus et pas toujours accessibles aux centres prescripteurs

## ➔ Connaissance de l'offre principalement pour les maladies « labellisées »

## ➔ Objectifs/perspectives de la filière

-Favoriser **la lisibilité / visibilité** de l'ensemble des laboratoires

- Annuaire spécialisé , site web, liens Orphanet...

-Améliorer l'**utilisation des outils existants**

- Favoriser la **mise en place d'une plateforme informatique** : centraliser les informations (nouveaux tests...), mettre à disposition des documents (feuilles de demandes)...

-Aider au **renforcement des circuits** mis en place

- Se rapprocher du réseau pour participer à la structuration de l'activité / réfléchir à une meilleure répartition des examens?