



CHARTE D'ORGANISATION ET DE FONCTIONNEMENT DES RCP GÉNOMIQUES D'AMONT ET D'aval POUR LA PRÉ-INDICATION "PATHOLOGIES RARES DU MÉTABOLISME PHOSPHOCALCIQUE "

Pour s'assurer que chacun puisse accéder aux nouvelles technologies de la médecine génomique sur le territoire français, la France a mis en place le **Plan France Médecine Génomique 2025 (PFMG 2025)**. Pour les maladies rares, l'impact attendu est associé à la **réduction de l'errance diagnostique, l'optimisation de la prise en charge et de la stratégie thérapeutique** permettant la **prévention** de la maladie ou de ses complications.

Dans le cadre de ce plan 2 premières plateformes génomiques à visée diagnostique ont été financées :

- La plateforme **SeqOIA** recevra les prélèvements des patients pris en charge dans les régions Ile-de-France, Pays de la Loire, Bretagne, Normandie, Hauts de France, Centre Val de Loire.
- La plateforme **AURAGEN** recevra les prélèvements des patients pris en charge dans les régions Auvergne Rhône Alpes, Bourgogne Franche-Comté, Nouvelle Aquitaine, Occitanie, Provence Alpes Côte d'Azur, Grand Est, Corse, Outre-Mer.

LA PRÉ-INDICATION

La pré-indication validée pour le CRMR du métabolisme du calcium et du phosphate est "**Pathologies rares du métabolisme phosphocalcique**", qui concerne les maladies rares avec hypocalcémie, hypercalcémie, hypophosphatémie, hyperphosphatémie, ou anomalie de la minéralisation dentaire.

Comme requis de pré-indication, les patients doivent rentrer dans le cadre de l'une des 4 sous-populations ci-dessous :

- **Patients présentant une hypocalcémie par anomalie du métabolisme de la vitamine D ou par défaut de fonction ou d'action de la parathormone.** Le diagnostic est alors posé devant une hypocalcémie associée à des anomalies du bilan phosphocalcique, incluant, le taux de 25OHD, 1,25OH2D, la magnésémie ou la PTH. Les situations de carence exogène sont exclues par les explorations biochimiques et/ou les tests thérapeutiques.
- **Patients présentant une hypercalcémie indépendante de la PTH ou un phénotype biochimique de diminution de la sensibilité au calcium.** Le diagnostic est alors posé devant une hypercalcémie associée à des anomalies du bilan phosphocalcique, incluant le taux de 25OHD, 1,25OH2D, la magnésémie ou la PTH. Les situations d'hyperparathyroïdie primitive sans argument pour une diminution de la sensibilité au calcium sont, dans un premier temps, exclues de la pré-indication.
- **Patients présentant une hypophosphatémie par anomalie de la régulation endocrine ou rénale de la réabsorption du phosphate.** Le diagnostic est alors posé devant une hypophosphatémie

associée à des anomalies du bilan phosphocalcique, incluant, le taux de FGF23, 1,25OH2D, ou la PTH.

- **Patients présentant une hyperphosphatémie par anomalie de la régulation endocrine ou rénale de la réabsorption du phosphate.** Le diagnostic est alors posé devant une hyperphosphatémie associée à des anomalies du bilan phosphocalcique, incluant, le taux de FGF23, 1,25OH2D, ou la PTH.
- **Patients présentant une anomalie de la minéralisation du cément, de l'émail ou de la dentine.** Le diagnostic est alors posé devant une anomalie de structure atteignant l'ensemble des dents temporaires comme permanentes et se traduisant par des défauts de teinte, et/ou de forme, et/ou, de surface, ainsi que, pour les atteintes cémentaires, un défaut/une absence du système d'ancrage de la dent à l'os alvéolaire pouvant mimer ou accentuer une maladie parodontale. Ces manifestations peuvent être isolées ou associées à l'hypo- ou l'hyper- calcémie et phosphatémie.

Le panel NGS correspondant doit avoir été fait et considéré comme non contributif.

LES RCP D'AMONT ET D'aval

L'objectif de la **RCP d'amont** est de sélectionner les patients (trio) qui seront analysés pour étude génomique sur les plateformes nationales de séquençage. Le recours au STHD est envisagé uniquement pour les patients en situation d'impasse diagnostique, après échec des examens diagnostiques de première intention, incluant les panels de gènes disponibles en rapport avec les données clinico-biologiques le concernant.

L'objectif de la **RCP d'aval** est de confronter les résultats obtenus par le STHD avec les données clinico-biologiques du patient pour valider ou non l'implication des anomalies génétiques détectées dans le cadre la symptomatologie présentée par le patient en s'appuyant sur l'expertise des participants et la possibilité d'investigations complémentaires spécialisées.

LES RÉFÉRENTS

Référents cliniciens :

- Pédiatriques : Dr Anya Rothenbuhler et Pr Agnès Linglart, Hôpital Bicêtre, APHP. Paris Saclay
- Adultes : Pr Pascal Houillier, Hôpital Européen Georges Pompidou, APHP. Paris Centre et Pr Peter Kamenicky, Hôpital Bicêtre, APHP. Paris Saclay

Référents biologistes : Dr Arnaud Molin (CHU de Caen), Dr Bruno Francou (Hôpital Bicêtre, APHP. Paris Saclay)

Autres référents cliniciens :

- Centre : Pr Justine Bacchetta (CHU de Lyon)
- Sud-Ouest : Pr Jean-Pierre Salles (Chu de Toulouse)
- Sud-Est : Dr Cyril Amouroux (CHU de Montpellier)
- Référent dentaire : Pr Catherine Chaussain (Hôpital Bretonneau APHP)

Quorum minimal pour les RCP d'amont et d'aval :

- 1 clinicien pédiatrique
- 1 clinicien adulte
- 1 référent généticien/biogiste
- les cliniciens référents et/ou les prescripteurs des patients présentés en RCP

Critères avant d'envisager une discussion en RCP

- Vérification que le patient fasse partie d'une des 4 sous-populations décrites ci-dessus ;
- Le panel NGS correspondant doit avoir été fait et considéré comme non contributif ;
- Vérifier la possibilité de réalisation d'une analyse par trio

*L'analyse par trio n'est pas obligatoire mais doit être privilégiée systématiquement**

– Pour les enfants (<18 ans), trio avec prélèvements parentaux obligatoire, à l'exception des enfants adoptés, de parent(s) décédés, ou de couple mono/homoparental pour lesquels une analyse en solo ou en duo pourra être réalisée.

– Pour les fœtus décédés

– Pour les adultes (>18 ans) :

Trio avec prélèvements parentaux systématiquement privilégié pour les maladies sporadiques ; Formes familiales (jusqu'à 4 échantillons possibles).

- Avoir obtenu l'accord de principe de la famille pour le prélèvement et les analyses whole genome ;
- Avoir contacté un médecin prescripteur en fonction de sa région (liste disponible auprès de anna.barosi@aphp.fr) afin de présenter le dossier en RCP ;
- Envoyer le dossier du patient au moins une semaine avant la date de la RCP.

Stratégie et arbre décisionnel

