

Bases génétiques de pharmacogénétique et de pharmacogénomique



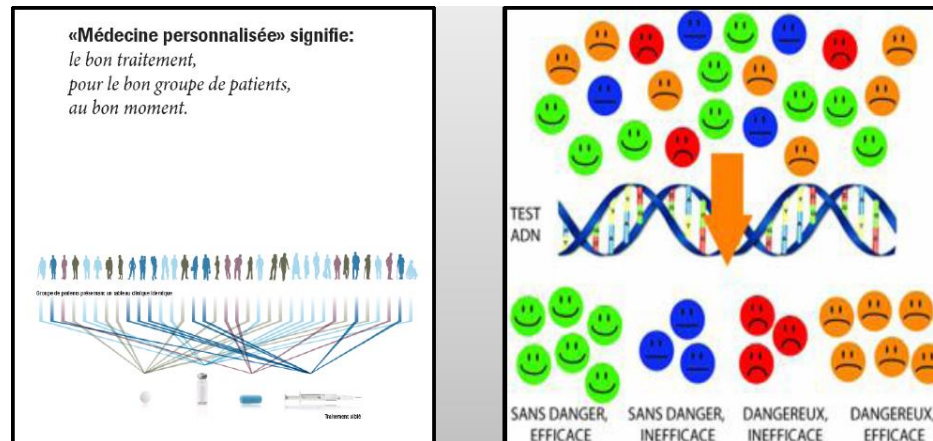
Techniques de mise en évidence de variations génétiques

Médecine de précision

Médecine de précision adaptée aux caractéristiques du malade et de sa pathologie

Objectif : permettre le choix du meilleur traitement en termes de réponse/toxicité et de bénéfices/risques, éviter des traitements inutiles et améliorer la qualité de vie des patients.

= prescrire les « bons médicaments aux bons malades »



La pharmacogénétique et la pharmacogénomique sont des outils importants de la médecine de précision

Aspects génétique de la médecine de précision

Il convient de distinguer 2 aspects:

- Etude de la façon dont le patrimoine génétique d'un individu va pouvoir influencer l'efficacité d'un médicament ou ses effets indésirables (action sur métabolisme du médicament, biodisponibilité)

→ Notion de pharmacogénétique

- Etude de la façon dont les caractéristiques génétiques de la cellule ou du tissu où s'exprime la maladie (cible du traitement) influencent la réponse au traitement, les effets indésirables.

→ Application oncologie+++ (matériel tumoral)

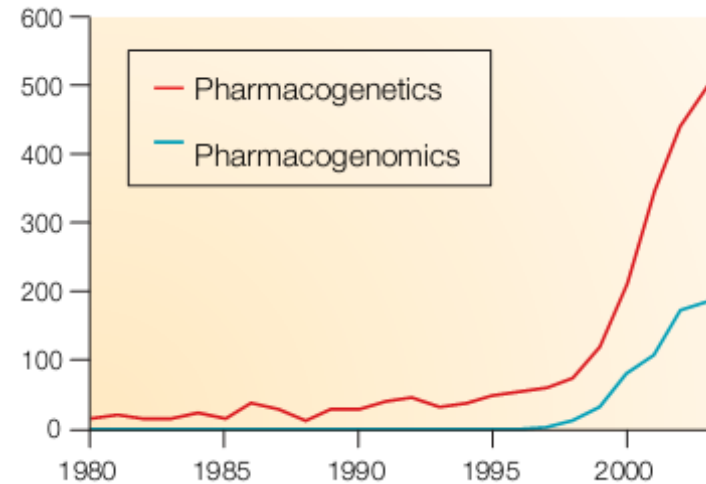
→ Notion de pharmacogénomique

Pharmacogénétique/Pharmacogénomique

Pharmacogénétique:

Etude des relations entre la variabilité du génome et la réponse thérapeutique/les effets indésirables .

Terme apparu en 1959



Publications avec les termes « pharmacogénétique » et « pharmacogénomique » dans pubmed

Pharmacogénomique :

terme apparu en 1998 , étude des variations de l'ADN et de l'ARN en relation avec la réponse à un médicament donné

Différences par rapport à la pharmacogénétique:

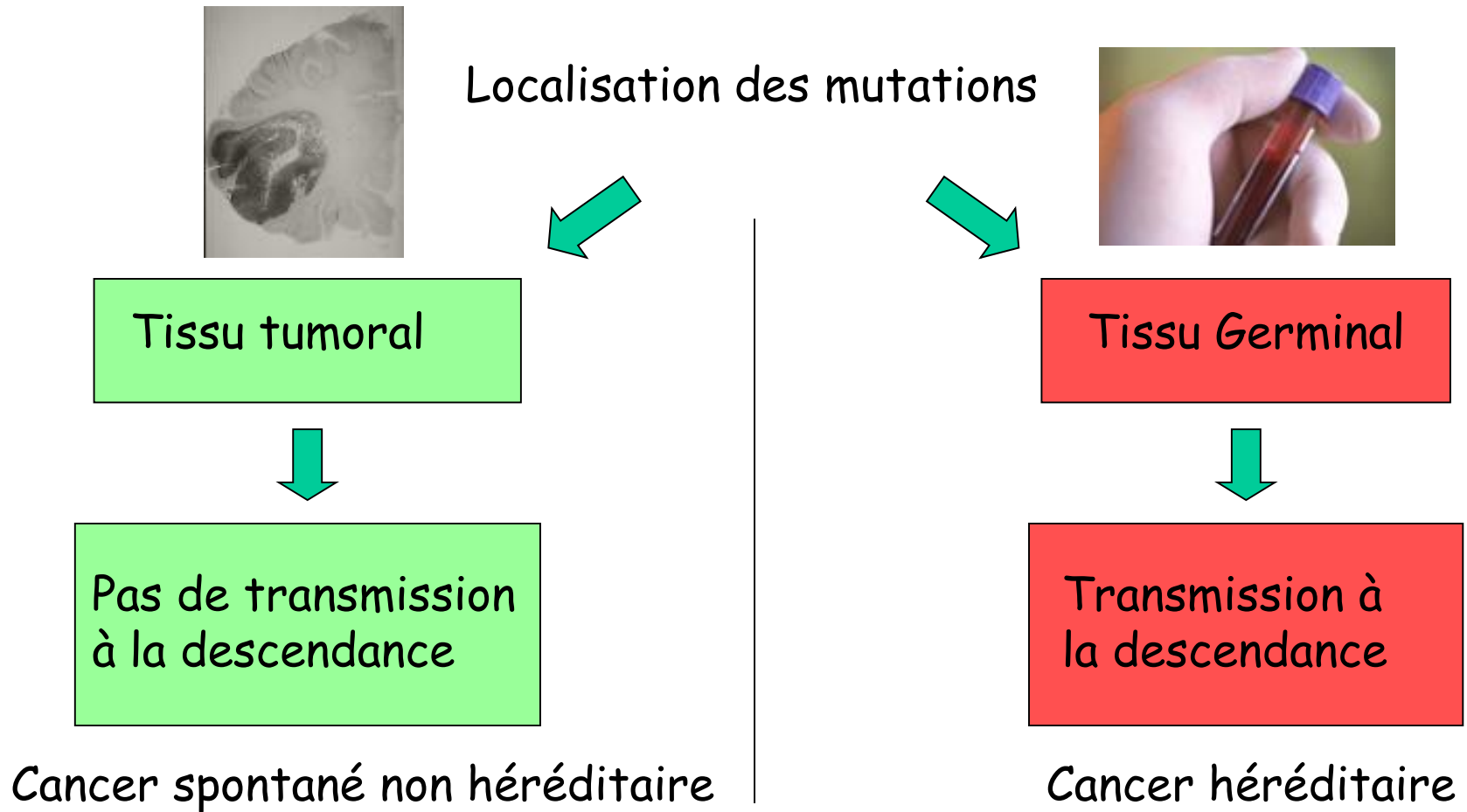
- > *Expression des gènes, ARN*
- > *Analyse de la tumeur si cancer*
- > *Possible analyse pangénomique (ciblée en pharmacogénétique)*

Indications en oncologie de la pharmacogénétique et de la pharmacogénomique +++

1) Sélection de patients pour une **thérapie ciblée** : molécules qui ciblent spécifiquement une protéine ou un mécanisme en cause dans la tumeur, comme un récepteur ou un facteur de croissance. Traitement adapté aux caractéristiques de la tumeur.

2) Sélection de patients pour un **choix de traitement** en fonction de leur patrimoine génétique qui influence le métabolisme des anticancéreux, et donc la réponse au traitement ou l'apparition d'effets indésirables.

Etudes moléculaires réalisées sur des tissus différents



Un polymorphisme ou une mutation germinale se retrouve toujours au niveau du tissu tumoral, l'inverse n'est pas vrai !

Que va-t-on rechercher au niveau de l'ADN dans le cadre de thérapie ciblée ?

1) Polymorphismes

Variations subtiles de la séquence ADN résultant en de légères différences entre les individus qui ne sont pas responsables de maladies graves à elles seules.

Fréquent : 3 millions de variations par individu !

Effets peu important dans un état physiologique normal

Intérêt en pharmacogénétique : métabolisme des médicaments ++

2) Variants pathogènes = VP (terme de mutation à éviter)

Changements au sein de gènes qui ne rentrent pas dans la catégorie des variations normales ou polymorphiques.

VP constitutionnels ou tumoraux

Risque accru de maladie (si constitutionnel)

VP fréquents dans les tumeurs (Toute tumeur présente plusieurs VP)

Point sémantique : mutations et polymorphismes

1) Le terme de « mutation » n'est plus utilisé en génétique médicale. Il lui est préféré le terme de « **variant** » ou « **variation** » de séquence, qui désigne toute variation nucléotidique par rapport à la séquence dite de référence du génome humain.

2) Classification des variations selon 5 classes :

Classe 1 : Variant bénin

Classe 2 : Variant probablement bénin

Classe 3 : Variant de signification incertaine (VSI)

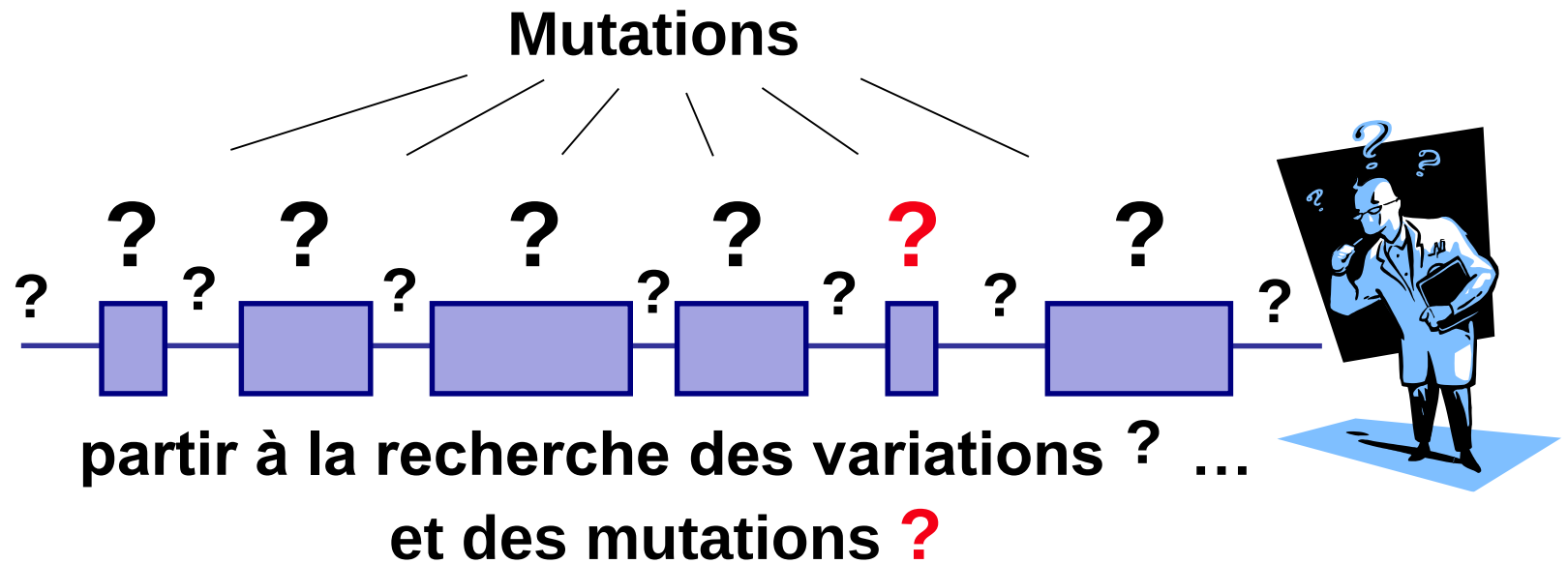
Classe 4 : Variant probablement pathogène (VPP)

Classe 5 : Variant pathogène (VP)

3) On a deux niveaux d'interprétation médicale :

- Evaluation de la **pathogénicité des variants** : seuls les variants classés 4 et 5 sont retenus comme ayant un effet pathogène ;
- Evaluation de la **causalité des variants** : un lien de cause à effet doit être établi entre le ou les variant(s) de classe 4 ou 5 et la maladie dont est affecté le patient.

4) Le terme « polymorphisme » désigne un « variant génomique présent à une fréquence supérieure ou égale à 1% dans la population » mais des polymorphismes existent pour des fréquences moins élevées.



**« Les chercheurs d'or remuent beaucoup de terre et en trouvent peu »
*Héraclite D'Éphèse***

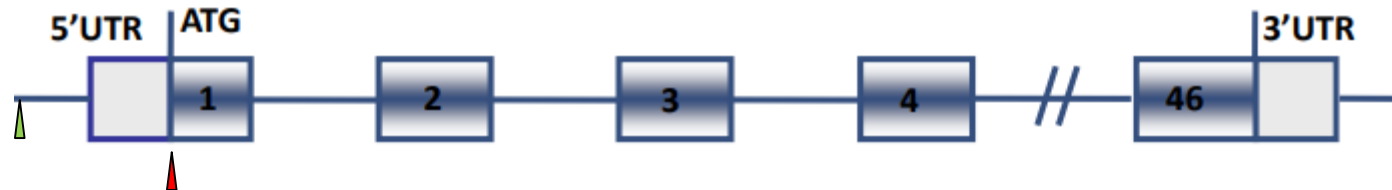
Génome humain : 3 200 Mb (3,2 Gb)

- Des millions de polymorphismes dans un génome
- Exome : 160 000 exons (23 000 gènes) = 30 Mb
= 1,5 % du génome humain (20 000 à 30 000 variations)



Nomenclature des mutations

Sequence Variant Nomenclature : <http://varnomen.hgvs.org/>



Séquence de référence NM_xxxxxxx (transcrit)

Numérotation de la mutation à partir de la base 1 de la séquence ou de la base 1 de la séquence codante (A de l'ATG)

Pour rappel



TTT→TTC	Phe→Phe	synonyme
TTT→CTT	Phe→Leu	faux-sens
AAA→ATA	Lys→Ile	faux-sens
AAA→TAA	Lys→STOP	non-sens

Nomenclature nucléotidique

g.33038255C>A

a substitution of the C nucleotide at g.33038255 by an A

c.93+1G>T

a substitution of the G nucleotide at c.93+1 (coding DNA reference sequence) by a T

c.79_80delinsTT or c.[79G>T;80C>T]

Non synonyme

Nomenclature protéique :

•missense

p.Trp24Cys

•nonsense

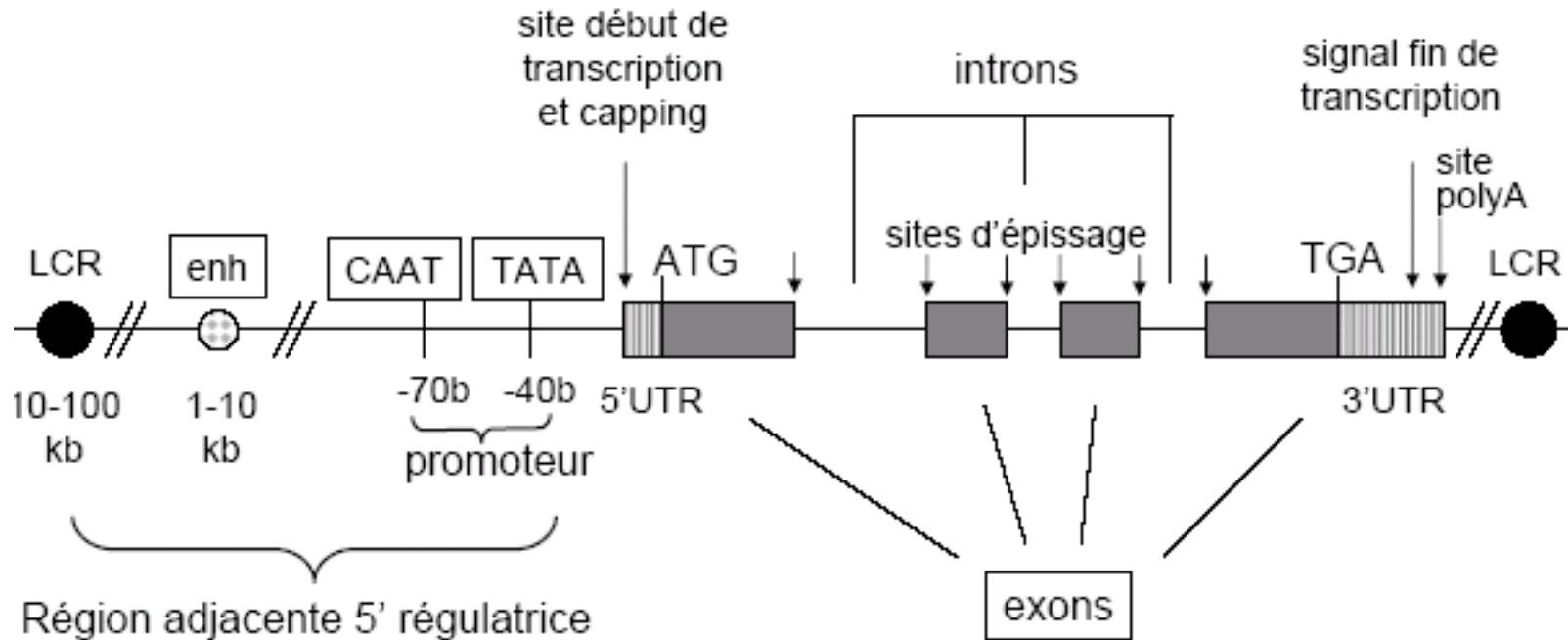
p.Trp24Ter (p.Trp24*)

amino acid Trp24 is changed to a stop codon (Ter, *)

•silent (no change)

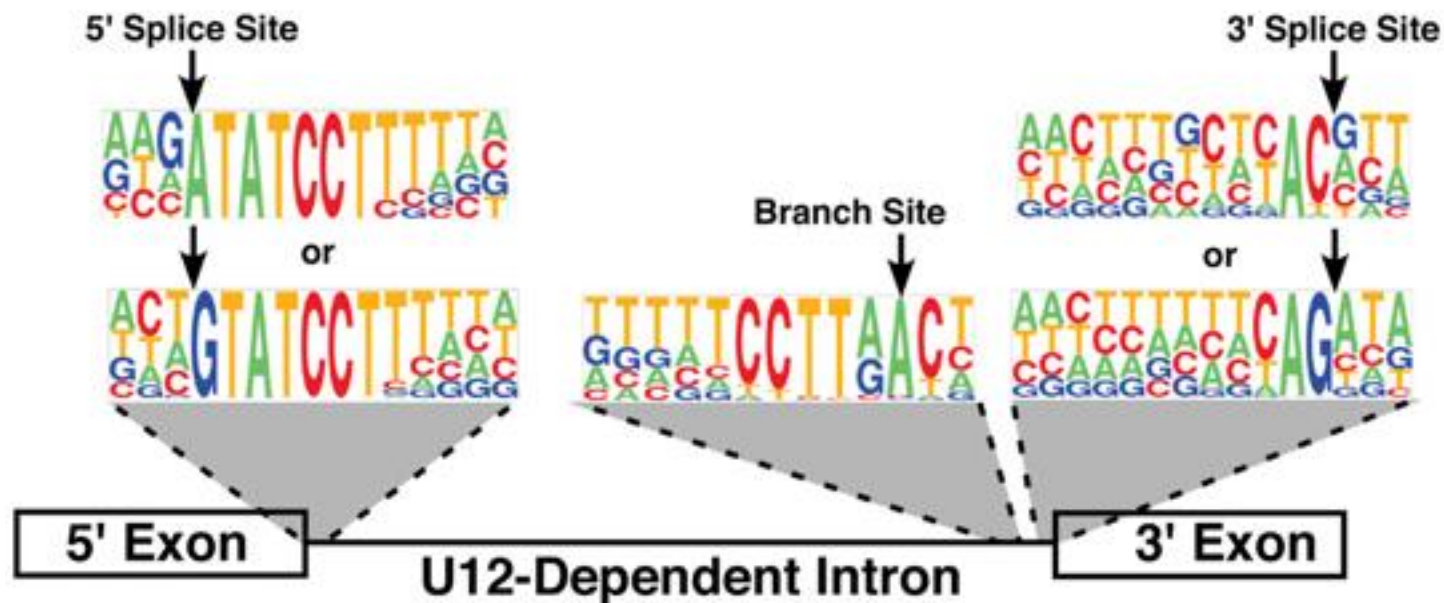
•p.Cys188=

Les mutations ou polymorphismes ne se situent pas seulement dans les régions codantes !!!



Les mutations et polymorphismes ne se limitent pas à des changements de bases : CNV, délétions, duplications, Modifications épigénétiques (méthylation).

Mutations fréquentes dans les sites d'épissage (accepteurs du donneurs d'exon)



- Etude des jonctions introns-exons indispensables
- Des sites de branchement
- Interprétation parfois difficile (étude ARNm)

Le génome humain est très polymorphique

On savait depuis longtemps que le génome d'une espèce, constant dans son ensemble, présentait un certain degré de variabilité inter-individuelle.

Le séquençage entier du génome humain a complètement confirmé ce fait, à un point tel qu'environ chaque individu de notre espèce diffère d'un autre sur environ 0.1% de son génome (note : différence entre humain et chimpanzé = 1%!!).

Cette variabilité, compatible avec un fonctionnement normal de l'organisme n'est cependant pas sans conséquences physiologiques

-> impact en médecine de précision

Les polymorphismes les plus fréquents : SNPs

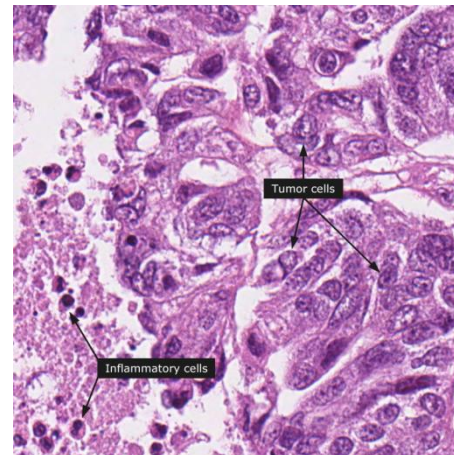
POLYMORPHISMES NUCLEOTIDIQUES SIMPLES (SNPs)

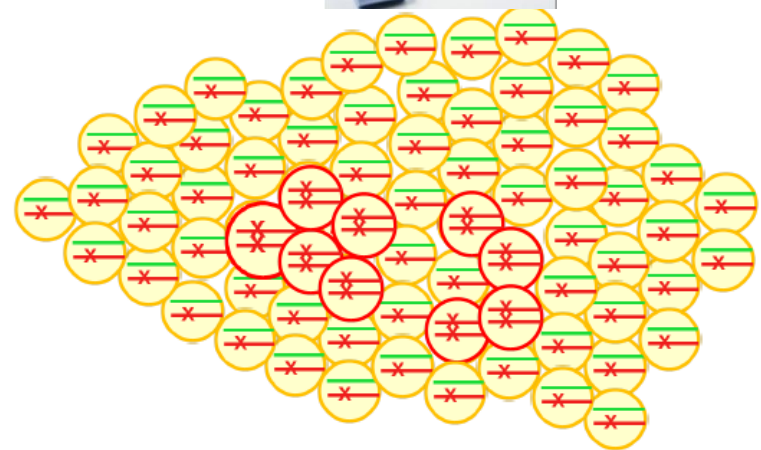
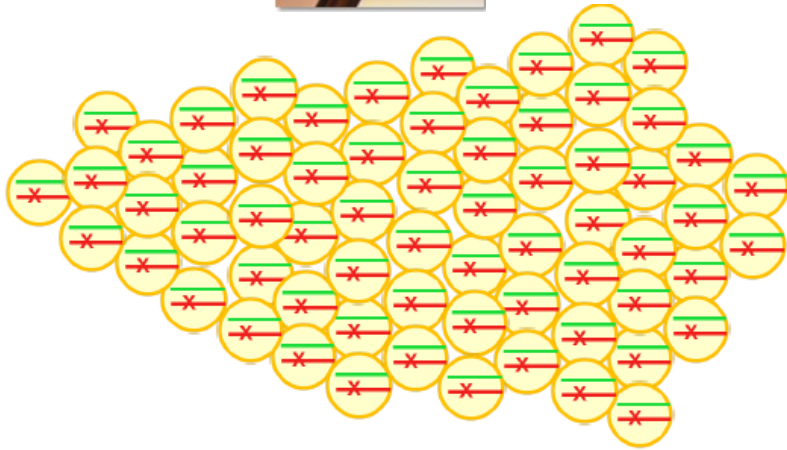
- On appelle SNP toute variation sur une simple paire de base apparaissant chez plus de 1% de la population générale et compatible avec une physiologie normale.
- On estime en moyenne qu'il y a au minimum un SNP tous les 1000 paires de bases, donnant ainsi un potentiel de plus de 3 millions de SNPs sur le génome humain.
- La répartition des SNPs est inégale sur le génome:
 - elle est plus fréquente dans les régions non codantes.
 - dans les régions non codantes, les zones régulatrices seront moins polymorphiques.
 - dans les gènes, les exons seront moins variables que les introns.
 - dans les exons, le polymorphisme se voit moins fréquemment sur des séquences codant des domaines fonctionnels protéiques.

Mise en évidence d'un SNP ou d'une variation nucléotidique : Technique de référence : séquençage Sanger

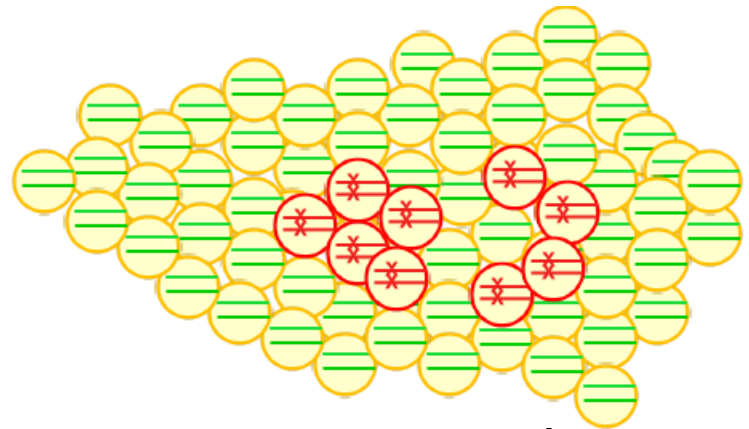
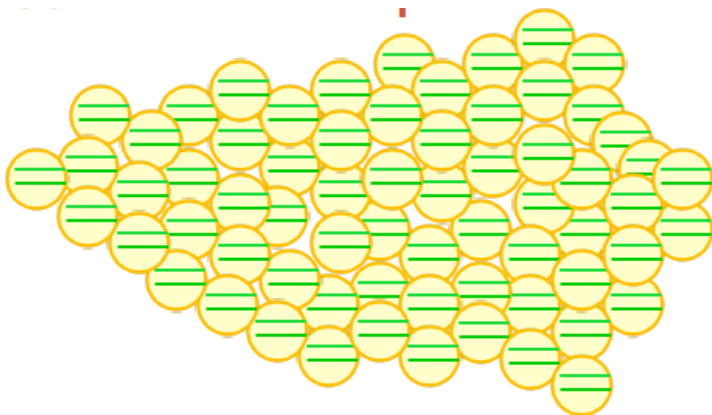
- Applicable aux mutations connues comme inconnues
- Détection fluorescente grâce à une PCR utilisant des ddNTPs marqués par des fluorochromes (1 fluorochrome par base)
- Avantages :
 - ✓ théoriquement 100% des mutations détectées
 - ✓ utilisation de séquenceurs automatiques

Adapté pour la recherche de variations constitutionnelles mais pas toujours pour des variations uniquement tumorales car manque de sensibilité

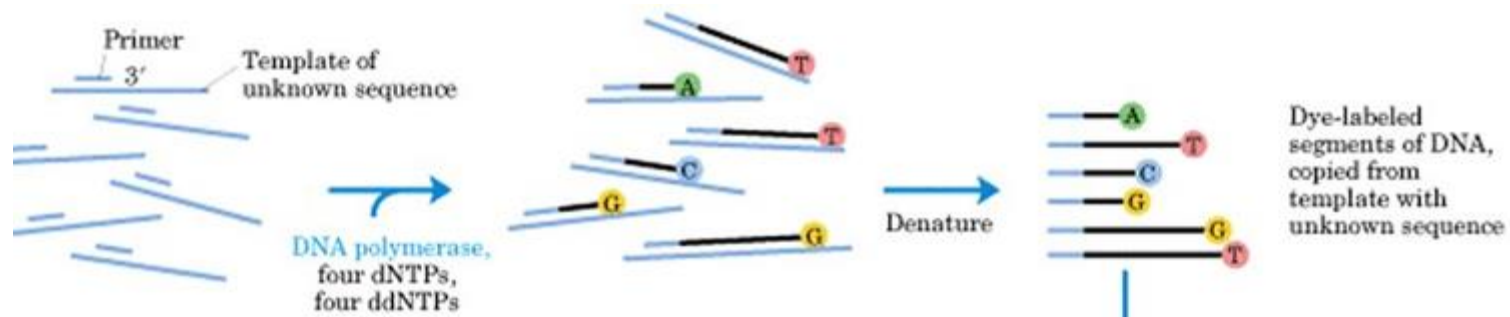




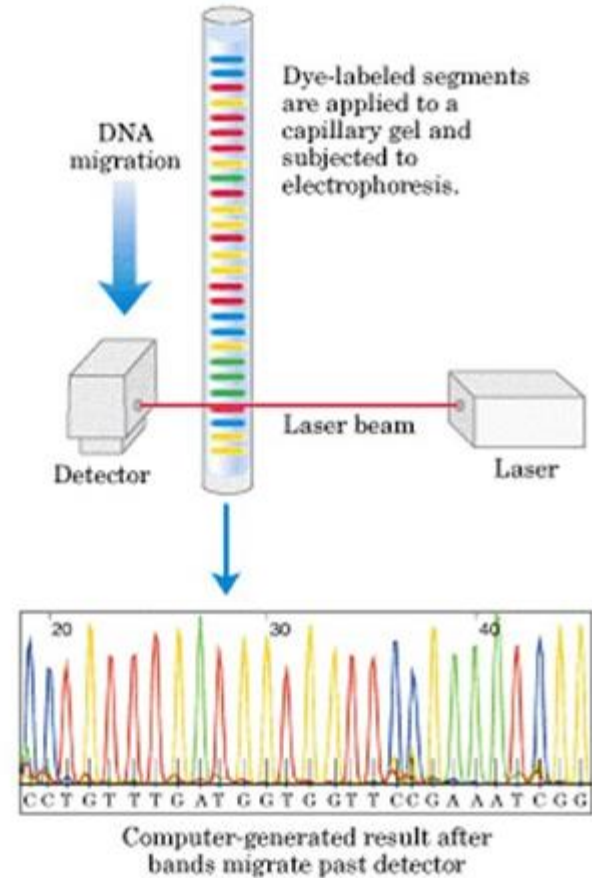
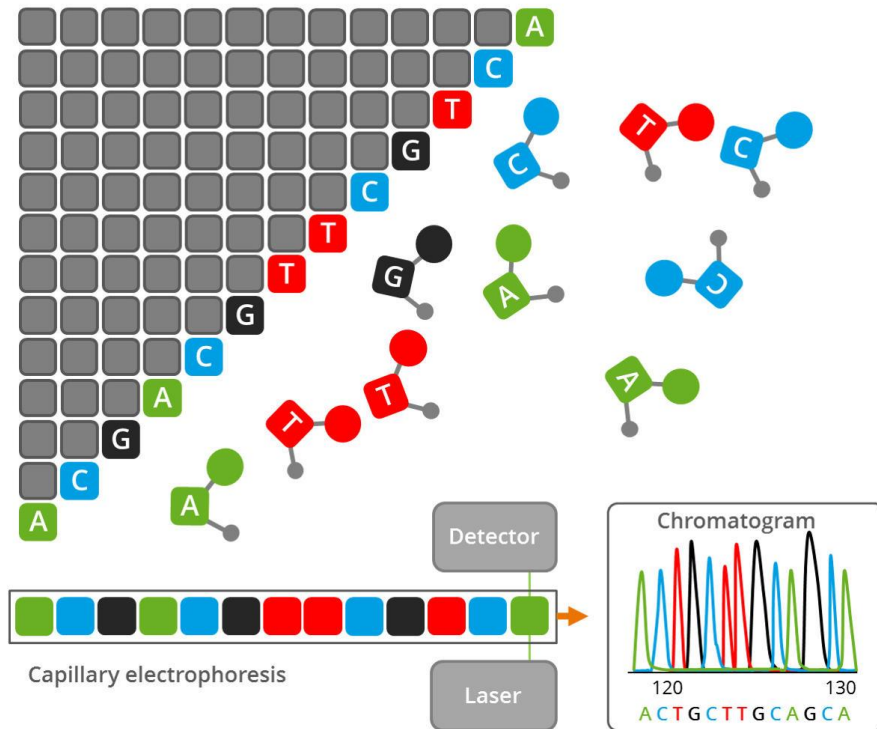
Mutation constitutionnelle : Toutes les cellules sont mutées



Mutation exclusivement tumorale : seule les cellules tumorales sont mutées



PCR containing fluorescent, chain-terminating dideoxynucleotide triphosphates

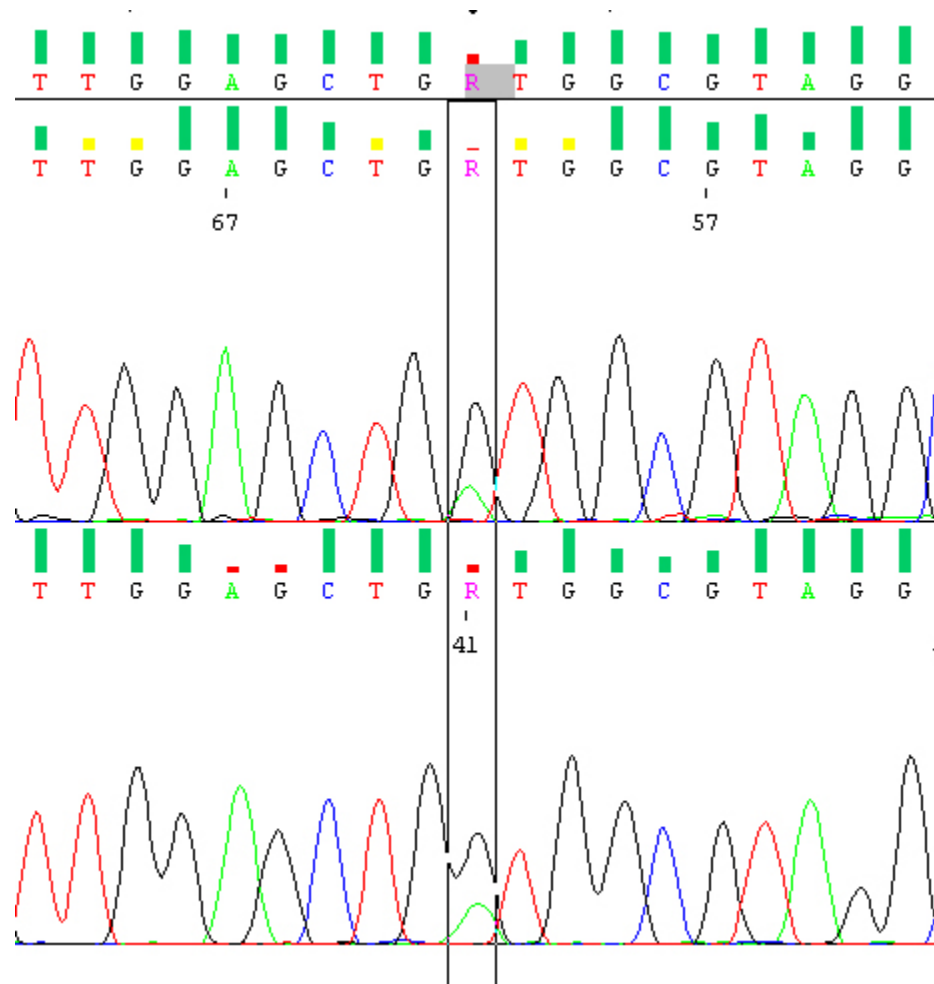


sensibilité du séquençage Sanger insuffisante parfois pour les analyses tumorales

L'analyse de la tumeur
Implique une notion de
sensibilité

Mutation
c.35G>A p.Gly12Asp
Gène *KRAS*

Sensibilité du séquençage
20 % d'allèles mutés



Autres techniques plus sensibles développées :

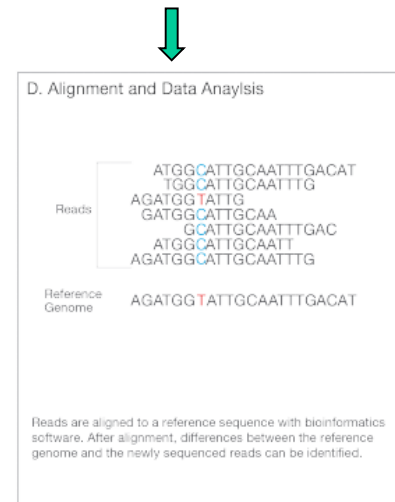
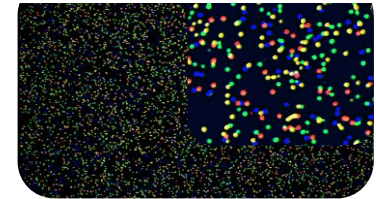
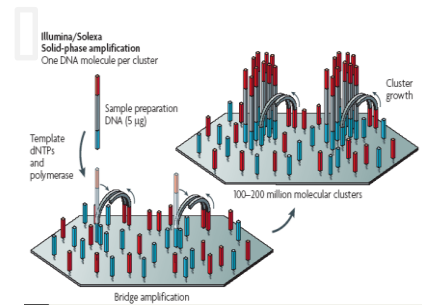
- . PCR digitale
- . NGS (Next Generation Sequencing)

Apport du NGS

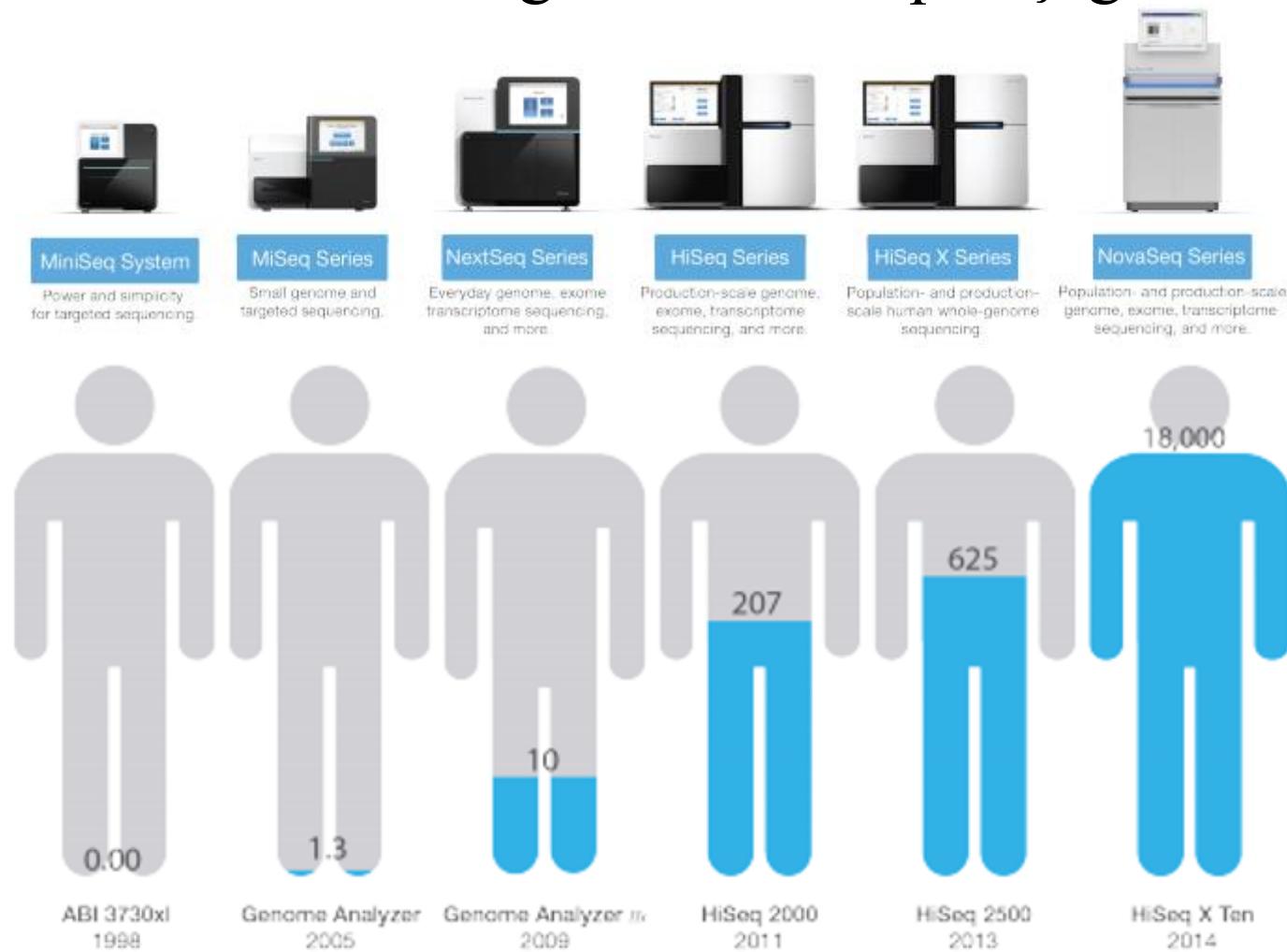
- Equivalent à plusieurs milliards de réactions Sanger en 1 tube
- Les coûts de séquençage sont réduits de façon drastique
- Suppression de l'étape lente d'amplification de l'ADN
- Volume de réaction très réduit
- Pas d'électrophorèse.
- Le principe du NGS est basé sur l'incorporation de nucléotides fluorescents et par la lecture optique de la fluorescence.

La très haute densité de la puce (plus de 100 millions de molécules par centimètres carrés) permet de séquencer environ **100.000 paires de bases par seconde** = séquençage massif en parallèle.

Les courtes séquences de 36 paires de bases (reads) sont alignées informatiquement, et comparées à une séquence de référence pour reconstituer la séquence.



Evolution fulgurante du séquençage haut-débit



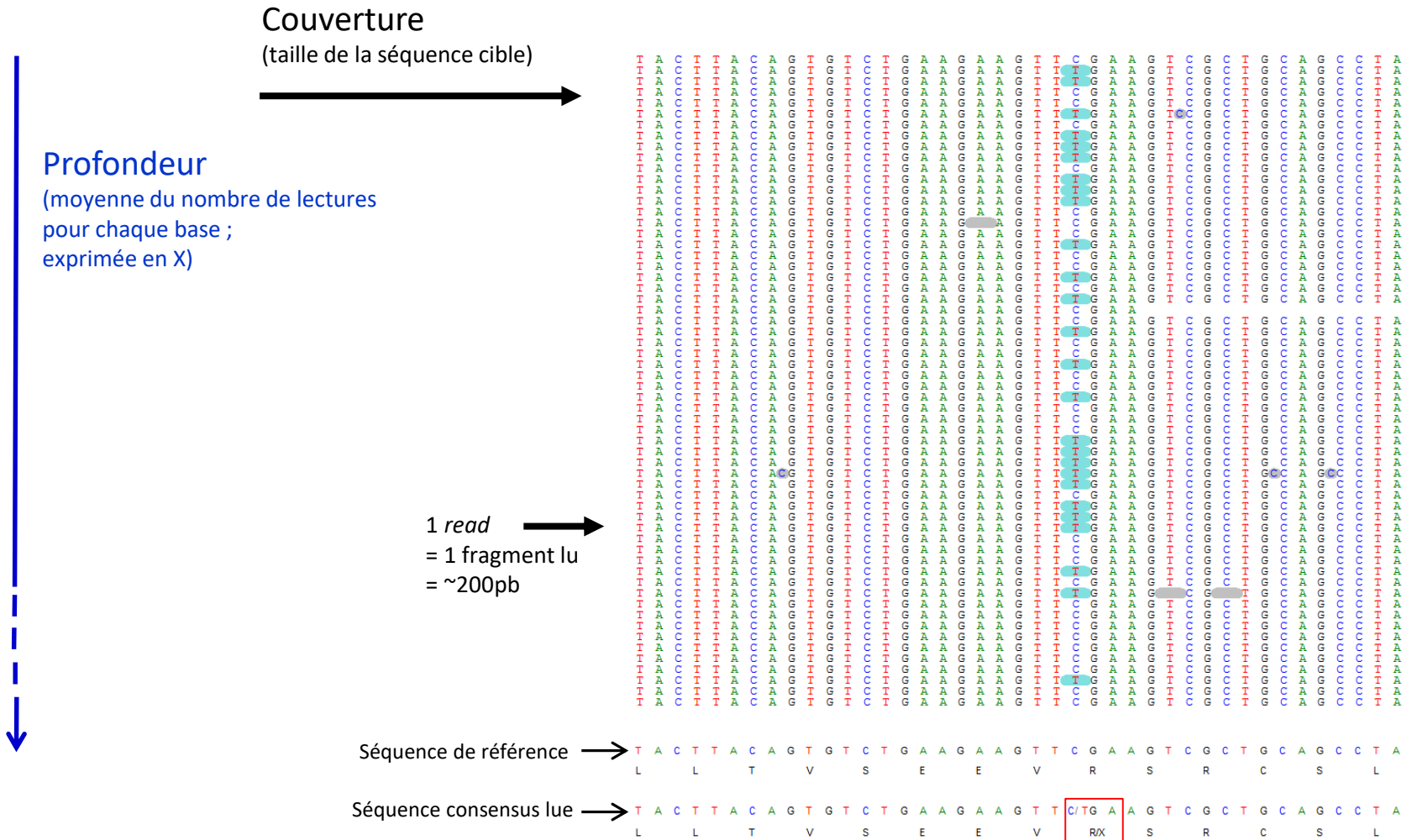
2022



Coût du génome en 2023 : 250 euros
Coût de l'appareil : 1,3 millions d'euros

NovaSeq X Plus peut
générer plus de
20 000 génomes entiers par
an, soit 2,5 fois le débit des
séquenceurs précédents

Les notions indispensables pour comprendre le NGS



La sensibilité dépendra de la profondeur de couverture en NGS
Le NGS permet aussi de tester des gènes complets à la différence de techniques ciblées comme la PCR quantitative ou digitale.

Pour respecter les paramètres de validation en accord avec un seuil de détection de VAF (Variant Allele Frequency) à 10%

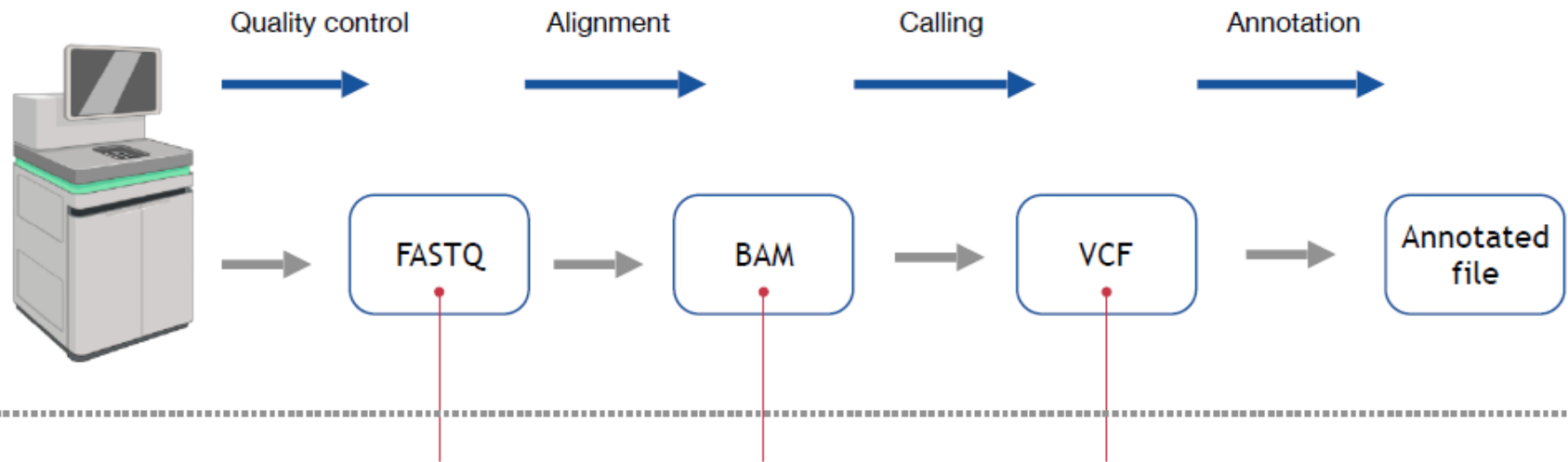
- Profondeur de couverture minimale à **500 reads** pour que le variant puisse être vu au minimum sur 50 reads.
- il faut un **pourcentage de cellules tumorales au minimum de 30%** pour être sûr de voir un variant allélique.

→ si pas d'autres choix:

on le passe quand même en séquence.

- . Si il y a un variant retrouvé, il est rendu au prescripteur.
- . Par contre si pas de variant retrouvé: test non contributif, demande de nouveau prélèvement

Traitement des données du séquençage



D'après K Riquin, PhD, 2023

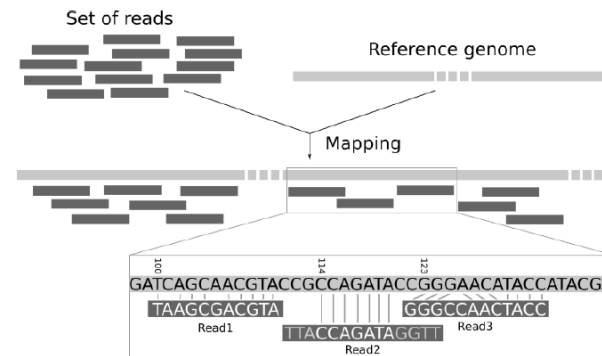
Read

Coordonnées génomiques
des reads

Variants
(types, position ...)

```
Read 1: TGGTAATCTG
Read 2:   ATCTGACGGA
Read 3:     CGGAACAGCT
Read 4:       GAACAGCTTT
Read 5:         GCTTTGAGTC
Read 6:           GAGTCTGTGC
Read 7:             GTGCCTGTCC
Read 8:               TGTCTGCGGA
Read 9:                 GGGAGTGAGC
```

Contig: TGGTAATCTGACGGAACAGCTTTGAGTCTGTGCCTGTCTGCGAGTGAGC



Alignement sur génome de référence Genome Reference Consortium Human Build 38 (GRCh38) (hg38)

(Joachim Wolff, Bérénice Batut, Helena Rasche, 2020 Mapping Galaxy Training Materials)

Analyse des données de séquençage génomique : Filtration bioinformatique des variants

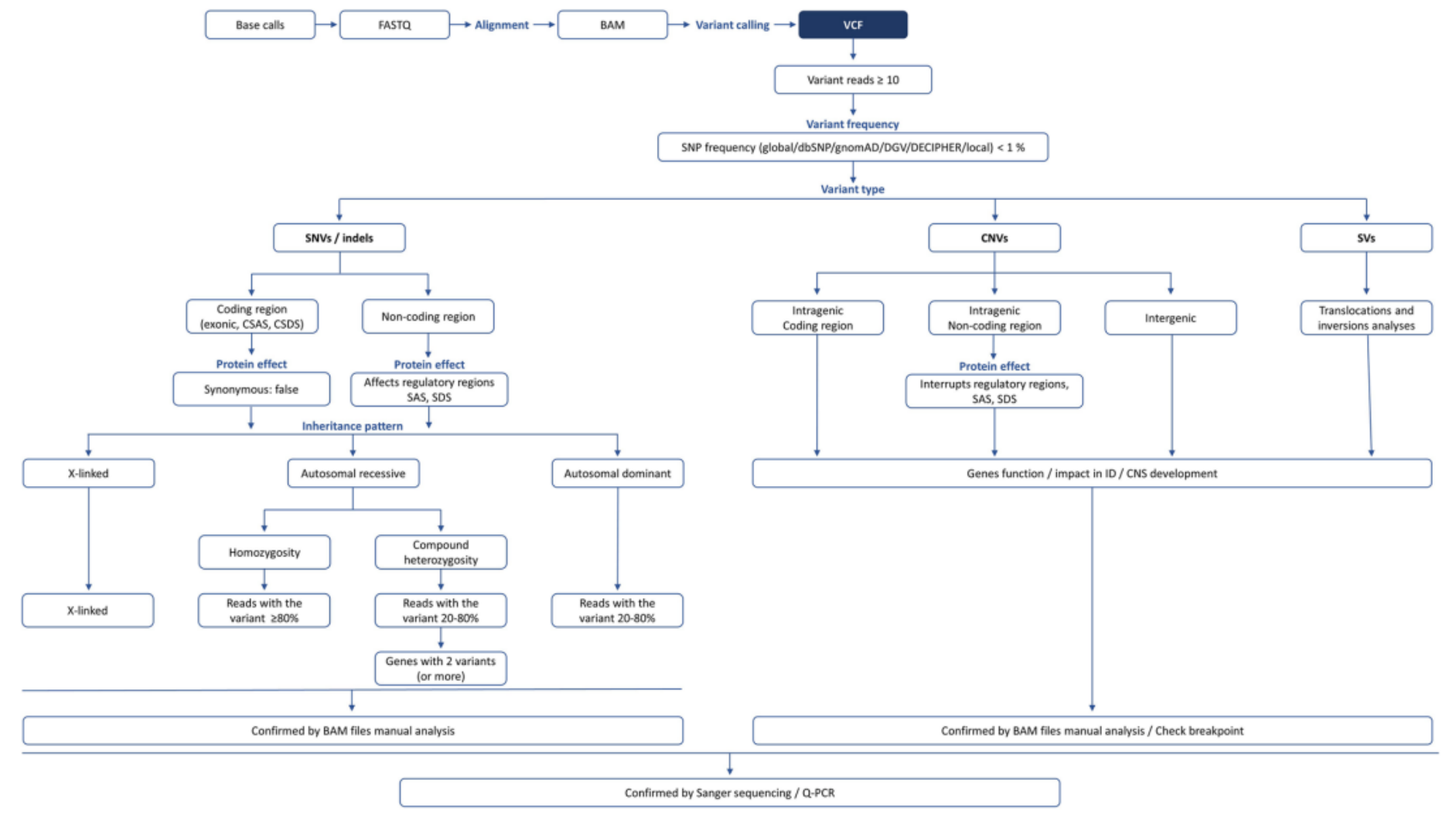


Fig. 4 Variant filtering flowchart. SNP – single nucleotide polymorphism; DGV – database of genomic variants; SNVs – single nucleotide variants; CNVs – copy number variants; SVs – structural variants; CSAS – canonical splicing acceptor site; CSDS – canonical splicing donor site; SAS – splicing acceptor site; SDS – Splicing donor site; Q-PCR – quantitative PCR

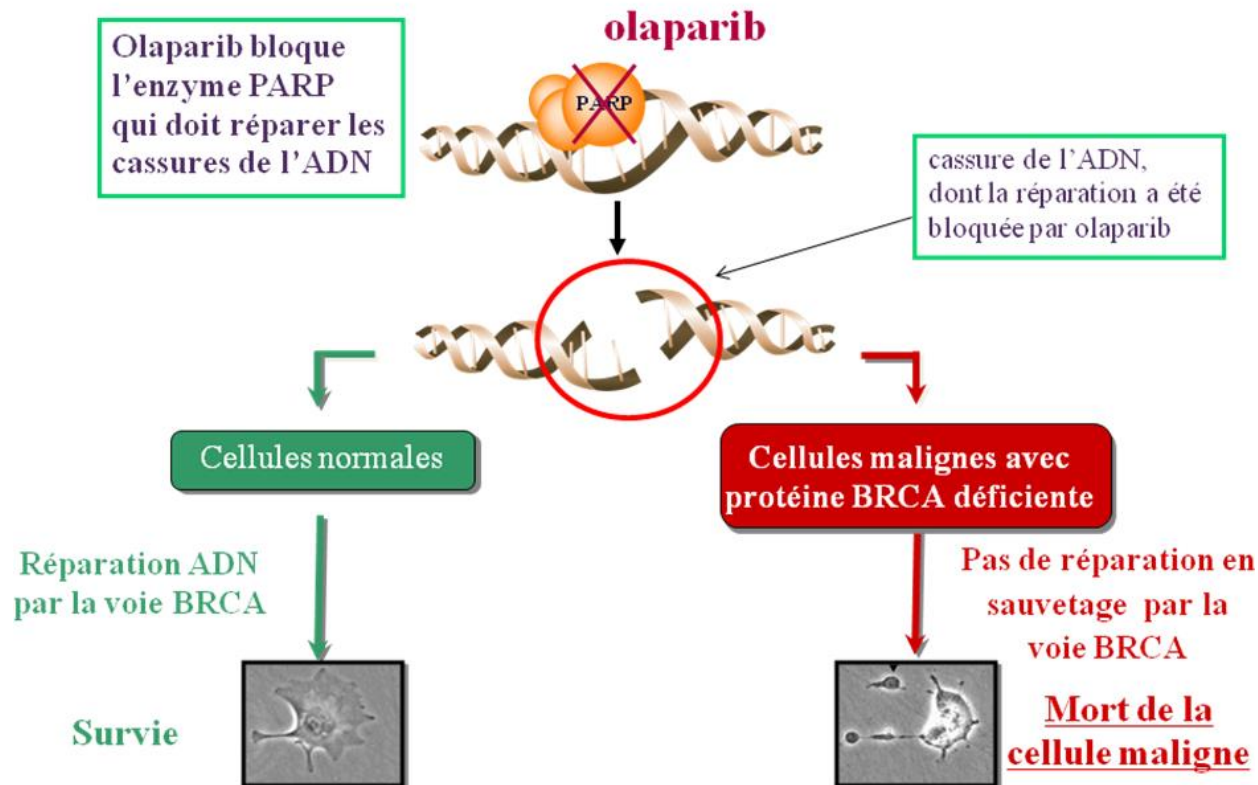
**Illustration d'utilisation du NGS pour
Une application en thérapie ciblée**

**Recherche de mutations dans les gènes *BRCA1* et *BRCA2*
chez les femmes avec cancer de l'ovaire séreux de haut grade
pour traitement par anti-PARP**

Patientes avec cancer de l'ovaire séreux de haut-grade muté *BRCA1* ou *BRCA2* éligibles pour traitement par anti-PARP (AMM).

Thérapeutique spécifique: Les inhibiteurs de PARP1 (OLAPARIB)

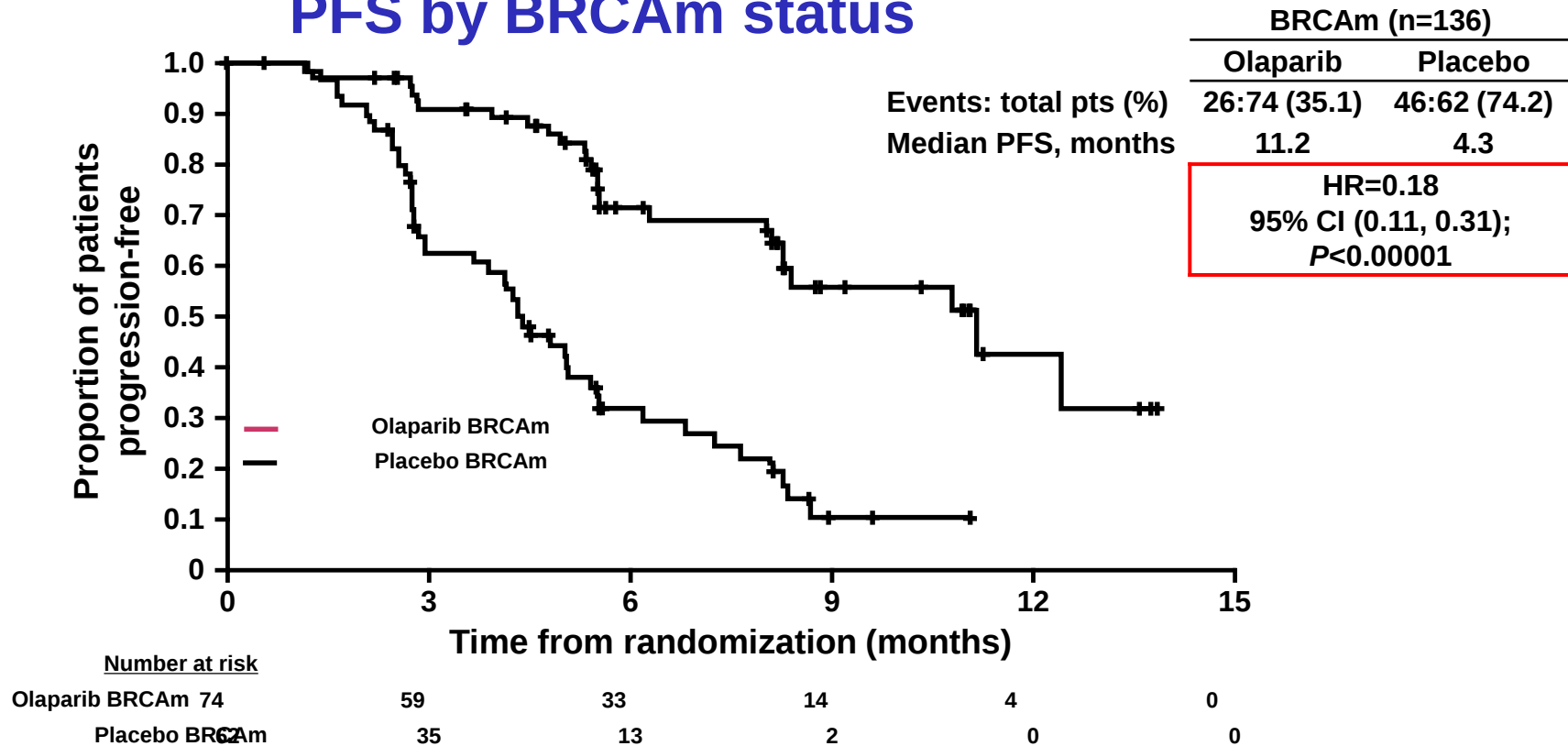
La PolyADP ribose polymerase (PARP): enzyme majeure de la voie de réparation des cassures de l'ADN simple brin



Recherche d'une mutation constitutionnelle ou somatique de *BRCA*

Study 19. A Phase II, randomised double-blind, multicentre study to assess the efficacy of olaparib in the treatment of patients with platinum-sensitive serous ovarian cancer following treatment with two or more platinum-containing regimens

PFS by BRCAm status



- 82% reduction in risk of disease progression or death with olaparib

Exemple de résultat : mutation exclusivement tumoral

6N						
	Gene	Name	Coverage	AA Change	HGVS nomenclature	mut Effect
	BRCA1	BRCA1-E10b-BRCA	50% (148) [0% (0) / 50% (148)]	S -> S (694)	c.2082C>T	polymorphisme
	BRCA1	BRCA1-E10b-BRCA	47% (319) [48% (157) / 47% (162)]	L -> L (771)	c.2311T>C	polymorphisme
	BRCA1	BRCA1-E10b-BRCA	52% (396) [51% (228) / 54% (168)]	P -> L (871)	c.2612C>T	polymorphisme
	BRCA1	BRCA1-E10b-BRCA	48% (397) [52% (233) / 44% (164)]	E -> G (1038)	c.3113A>G	polymorphisme
	BRCA1	BRCA1-E10b-BRCA	48% (150) [0% (0) / 48% (150)]	K -> R (1183)	c.3548A>G	polymorphisme
	BRCA1	BRCA1-E11-BRCA	11% (52) [0% (0) / 11% (52)]		c.4185+21_4185+22delTG	homopolymère
	BRCA1	BRCA1-E12-BRCA	55% (343) [53% (154) / 57% (189)]	S -> S (1436)	c.4308T>C	polymorphisme
	BRCA1	BRCA1-E16-BRCA	53% (446) [54% (202) / 51% (244)]	S -> G (1613)	c.4837A>G	polymorphisme
	BRCA2	BRCA2-E02-BRCA	100% (858) [100% (452) / 100% (406)]	5' UTR	c.-26G>A	polymorphisme
	BRCA2	BRCA2-E10-BRCA	31% (168) [0% (0) / 31% (168)]		c.1909+22delT	homopolymère
	BRCA2	BRCA2-E11-M	100% (663) [100% (276) / 100% (387)]	K -> K (1132)	c.3396A>G	polymorphisme
	BRCA2	BRCA2-E11-M	52% (366) [51% (196) / 53% (170)]	L -> L (1356)	c.4068G>A	polymorphisme
	BRCA2	BRCA2-E11-M	91% (791) [0% (0) / 91% (791)]		c.6841+80_6841+83delTTAA	polymorphisme
6T						
	Gene	Name	Coverage	AA Change	HGVS nomenclature	mut Effect
	BRCA1	BRCA1-E10b-BRCA	67% (2159) [0% (0) / 67% (2159)]	[STOP] AA 373 (E10b/447)	c.1105delG	MUTATION
	BRCA1	BRCA1-E10b-BRCA	85% (2643) [0% (0) / 85% (2643)]	S -> S (694)	c.2082C>T	polymorphisme
	BRCA1	BRCA1-E10b-BRCA	84% (5831) [84% (2831) / 84% (3000)]	L -> L (771)	c.2311T>C	polymorphisme
	BRCA1	BRCA1-E10b-BRCA	85% (5584) [85% (3220) / 85% (2364)]	P -> L (871)	c.2612C>T	polymorphisme
	BRCA1	BRCA1-E10b-BRCA	85% (6564) [85% (2981) / 85% (3583)]	E -> G (1038)	c.3113A>G	polymorphisme
	BRCA1	BRCA1-E10b-BRCA	83% (2059) [0% (0) / 83% (2059)]	K -> R (1183)	c.3548A>G	polymorphisme
	BRCA1	BRCA1-E11-BRCA	11% (463) [0% (0) / 11% (463)]		c.4185+21_4185+22delTG	homopolymère
	BRCA1	BRCA1-E12-BRCA	84% (5807) [83% (2628) / 84% (3179)]	S -> S (1436)	c.4308T>C	polymorphisme
	BRCA1	BRCA1-E16-BRCA	82% (7221) [82% (3238) / 82% (3983)]	S -> G (1613)	c.4837A>G	polymorphisme
	BRCA2	BRCA2-E02-BRCA	99% (7113) [100% (3771) / 99% (3342)]	5' UTR	c.-26G>A	polymorphisme
	BRCA2	BRCA2-E10-BRCA	36% (1391) [0% (0) / 36% (1391)]		c.1909+22delT	homopolymère
	BRCA2	BRCA2-E11-M	99% (5612) [99% (2239) / 99% (3373)]	K -> K (1132)	c.3396A>G	polymorphisme
	BRCA2	BRCA2-E11-M	80% (3931) [79% (2126) / 81% (1805)]	L -> L (1356)	c.4068G>A	polymorphisme
	BRCA2	BRCA2-E11-M	92% (5190) [0% (0) / 92% (5190)]		c.6841+80_6841+83delTTAA	polymorphisme

La difficulté n'est pas forcément dans la technique mais dans l'interprétation !

Possibilité d'avoir des **variants de signification incertaine (VSI)**



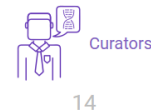
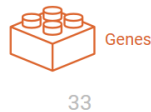
Bases de données spécifiques

- <https://frog-db.fr/>
 - French OncoGenetics Database



Search variants

Examples: [BRCA1_NP_009225.1:p.Asn550His](#) [NP_009225.1:p.Asp345Tyr](#)



- <https://mobidetails.iurc.montp.inserm.fr/MobiD/>



Search engine

Ask Mobidetails

Evolution : Notion de « BRCAness » ou HRness

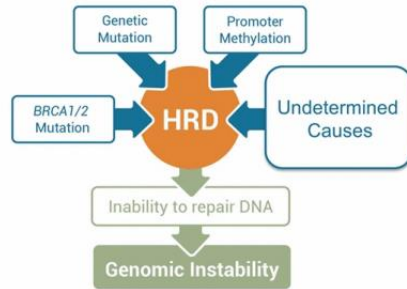
- Ensemble des modifications génétiques et épigénétiques conséquences d'un déficit de la réparation des cassures double brin de l'ADN par recombinaison homologue
- Phénotype semblable à celui observé en cas d'inactivation de BRCA1 ou BRCA2 ; sensibilité cellulaire aux alkylants et aux inhibiteurs de PARP

Inactivation de gènes impliqués dans la réparation des cassures double brin de l'ADN par recombinaison homologue

- 390 carcinomes ovariens
- Recherche des mutations sur 30 gènes dont 13 gènes de la voie de recombinaison homologue
 - 32% mutés : 24% constitutionnelles, 9% somatique

Evolution : test d'instabilité génomique

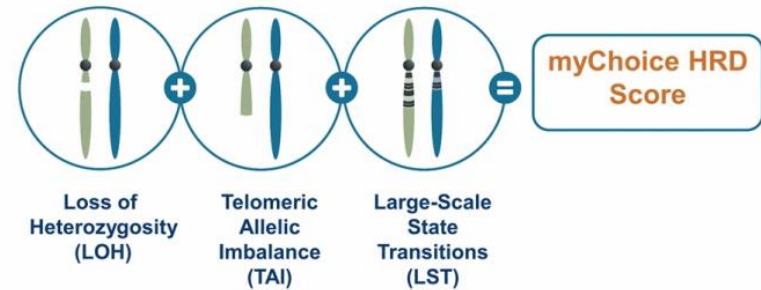
Most Causes of Homologous Recombination Deficiency (HRD) Are Unknown



- When the HR pathway is disrupted by **gene mutations**, **promoter methylation** or **unidentified causes**, the HR pathway stops working leading Homologous Recombination Deficiency or HRD
- Tumors with HRD are unable to repair themselves effectively after sustaining damage, leading to genomic instability

Copyright © 2015 Myriad Genetics, Inc., all rights reserved. www.Myriad.com

myChoice HRD Score Results From the Combined Analysis of Three Different Biomarkers



myChoice HRD Identifies the Most Patients with Ovarian Cancer Potentially Eligible for a Drug



1&2 - Yates et al. Annals of Oncology (2014) 3&4 - Norquist et al. SGO 2016

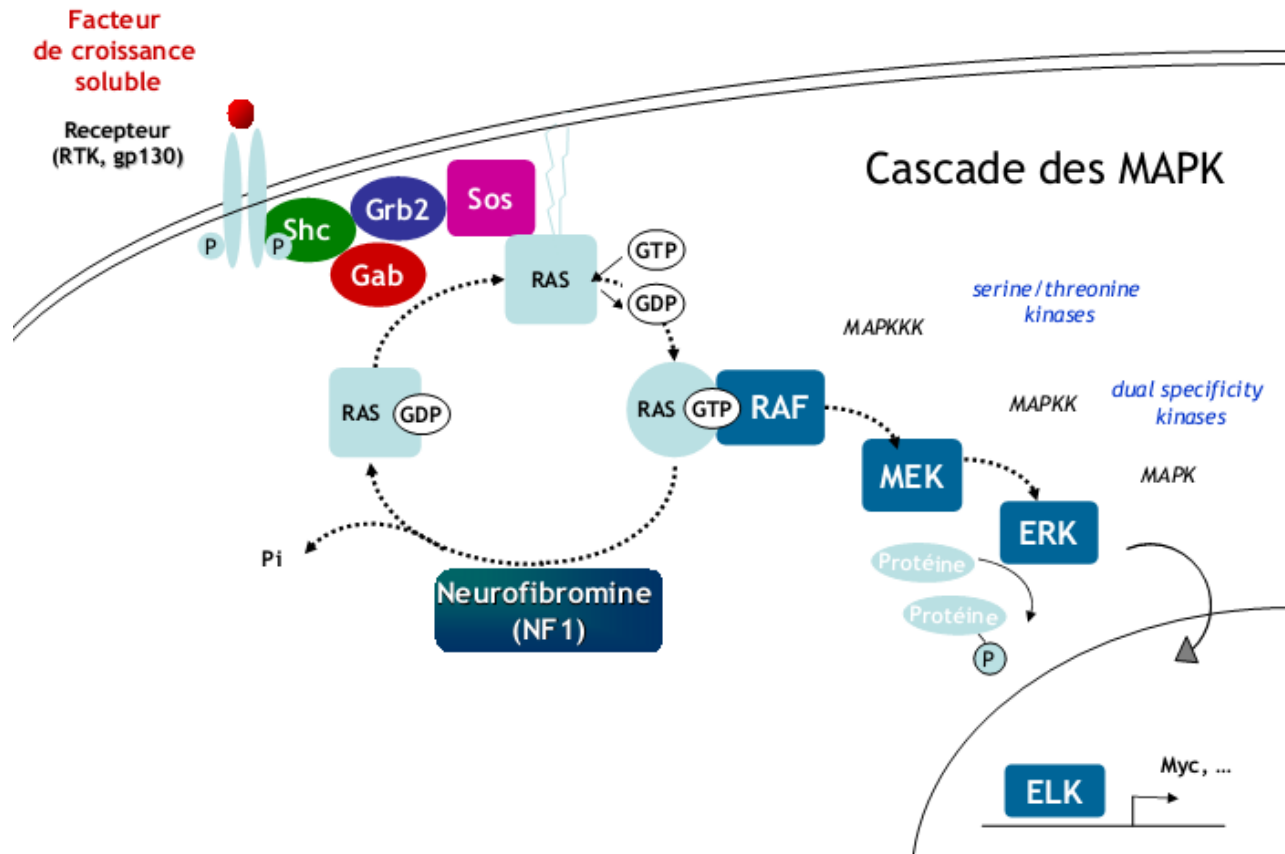
Copyright © 2015 Myriad Genetics, Inc., all rights reserved. www.Myriad.com

9

Recherche de mutations tumorales dans les proto-oncogènes *KRAS* et *NRAS* et traitement anti-EGFR dans le cancer colorectal métastatique

KRAS, *NRAS*: proto-oncogènes, codent protéines K-Ras et N-Ras

Protéines Ras : intervient dans la voie Ras/Raf/MAPKinases

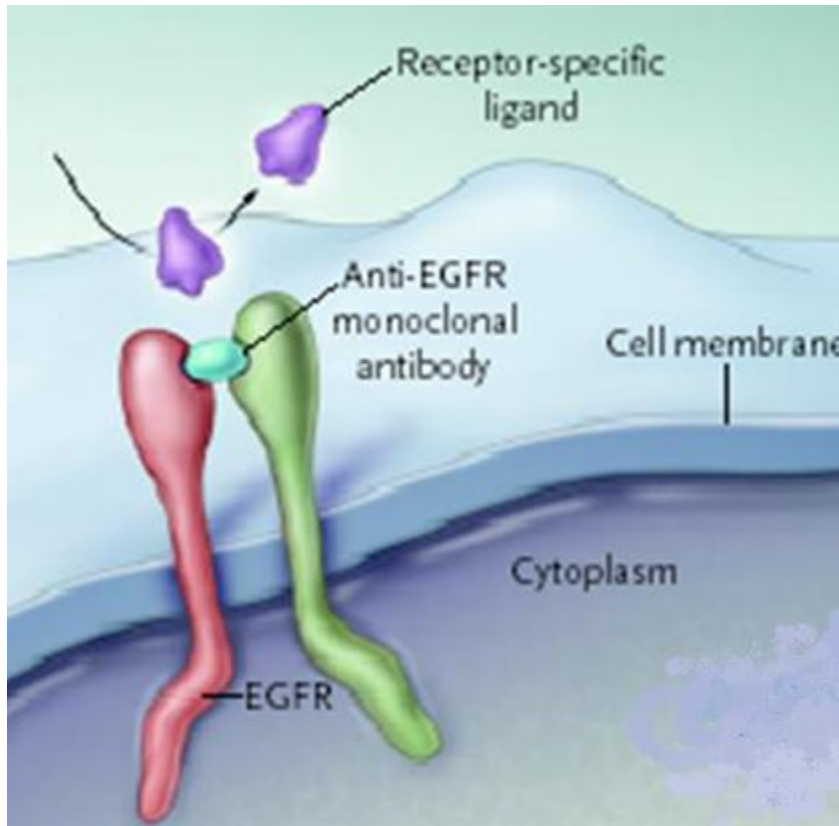


Noyau: activation des gènes de prolifération

Les anticorps monoclonaux anti-EGFR utilisés dans le traitement du cancer colorectal métastatique:

cetuximab (AC monoclonal chimérique)

panitumumab (AC monoclonal humain)

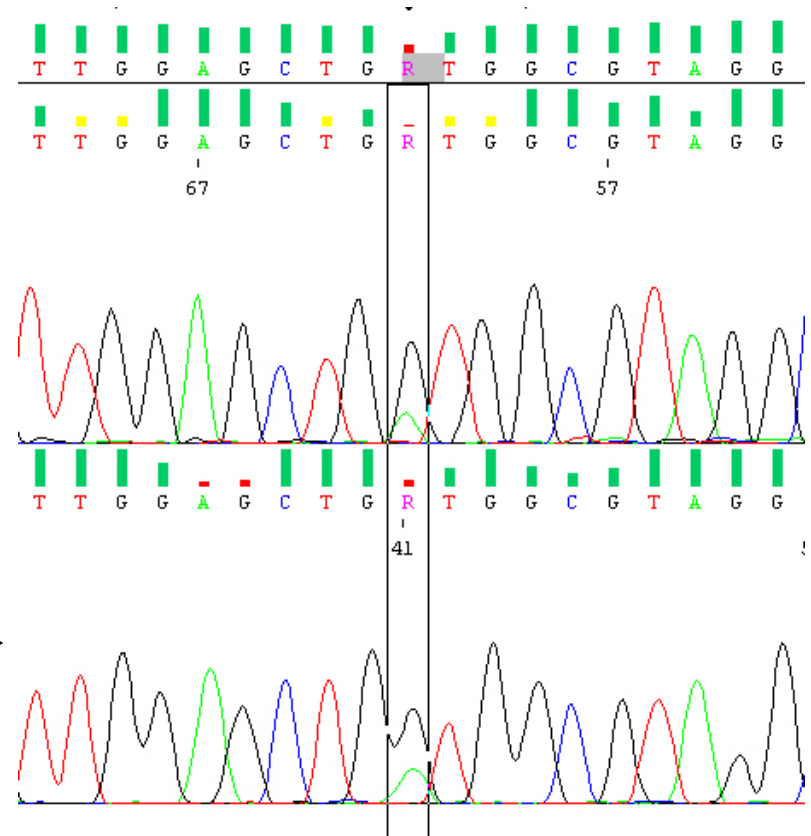


Etude du statut KRAS et NRAS pré-requis obligatoire avant traitement: **traitement anti-EGFR administré si KRAS et NRAS sauvages (non mutés)**

→ sur tissu congelé ou paraffiné, sur tumeur primitive ou métastase

PCR+ séquençage Sanger

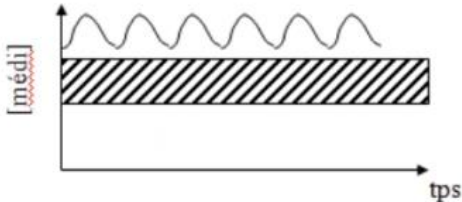
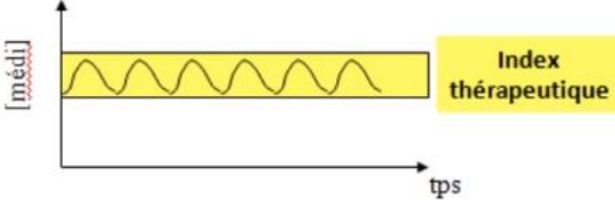
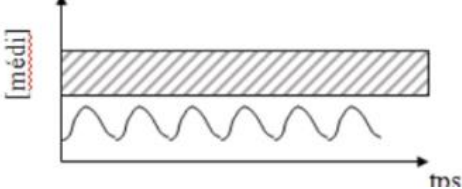
**Mutation c.35G>A
p.Gly12Asp**



Influence du patrimoine génétique de l'individu (SNP, variants polymorphiques au niveau constitutionnel) sur la réponse au traitement, et les effets indésirables

=

Pharmacogénétique

Phénotype	Effet sur [médicament]	Conséquence clinique
métaboliseur lent	 The graph shows a high-amplitude, high-frequency oscillating wave representing drug concentration [médi] over time (tps). A shaded horizontal bar is present above the wave, indicating a high level of drug exposure.	toxicité
métaboliseur rapide	 The graph shows a lower-amplitude, lower-frequency oscillating wave representing drug concentration [médi] over time (tps). A yellow shaded area under the wave is labeled 'Index thérapeutique', indicating a therapeutic level of drug exposure.	efficacité thérapeutique
métaboliseur ultrarapide	 The graph shows a low-amplitude, low-frequency oscillating wave representing drug concentration [médi] over time (tps). A shaded horizontal bar is present above the wave, indicating a low level of drug exposure.	inefficacité thérapeutique

Exemple : TPMT et traitement par Thiopurines

Thiopurines: antimétabolites, propriétés cytotoxiques et immunosuppressives

Azathioprine (Imurel®) → utilisé dans le traitement de maladies inflammatoires (Maladie de Crohn, polyarthrite rhumatoïde...) et la prévention du rejet de greffe

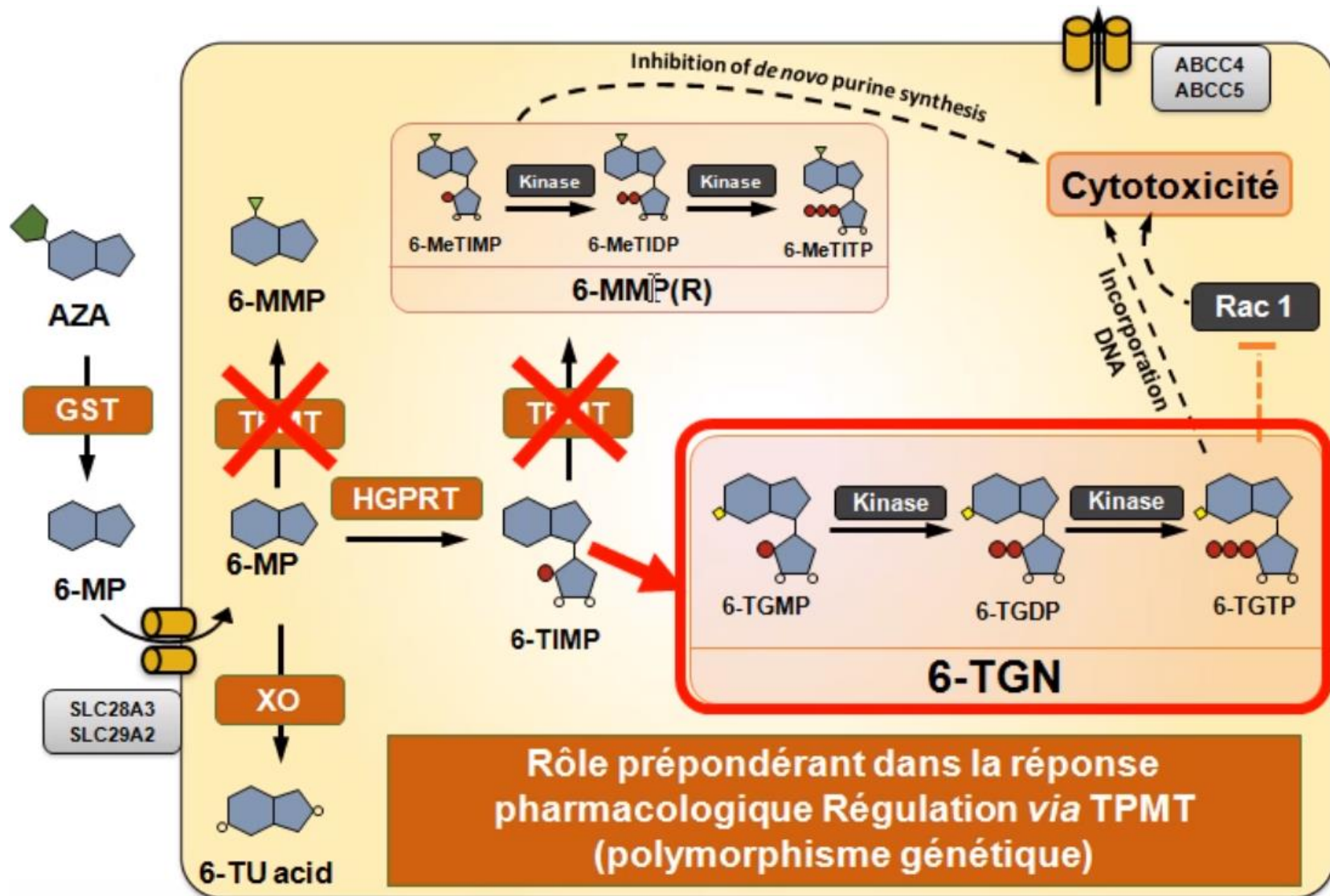
6-mercaptopurine (Purinethol®): traitement de certaines leucémies (LAL de l'enfant notamment)

Risque de toxicité hématologique (myélosuppression) :

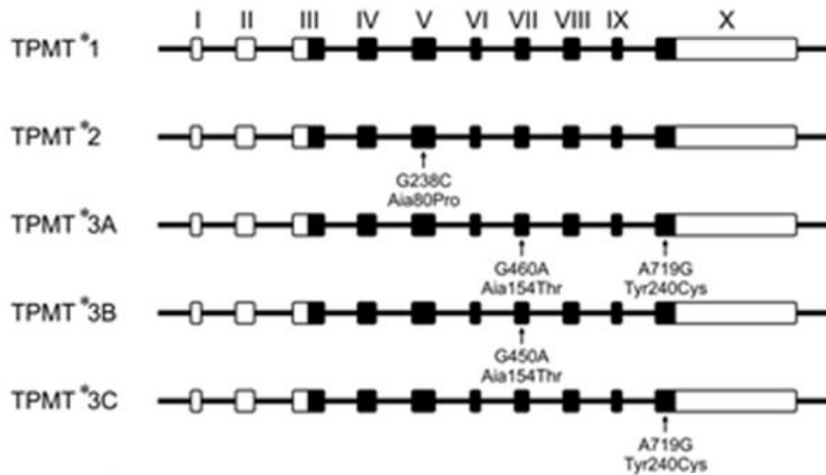
❑ due à l'accumulation des métabolites actifs cytotoxiques de ces molécules: les thioguanine nucléotides (TGN)

❑ risque de toxicité dose-dépendante particulièrement élevé pour les patients ayant un déficit d'activité enzymatique pour la TPMT (thiopurine S-méthyltransférase)

Métabolisme des thiopurines

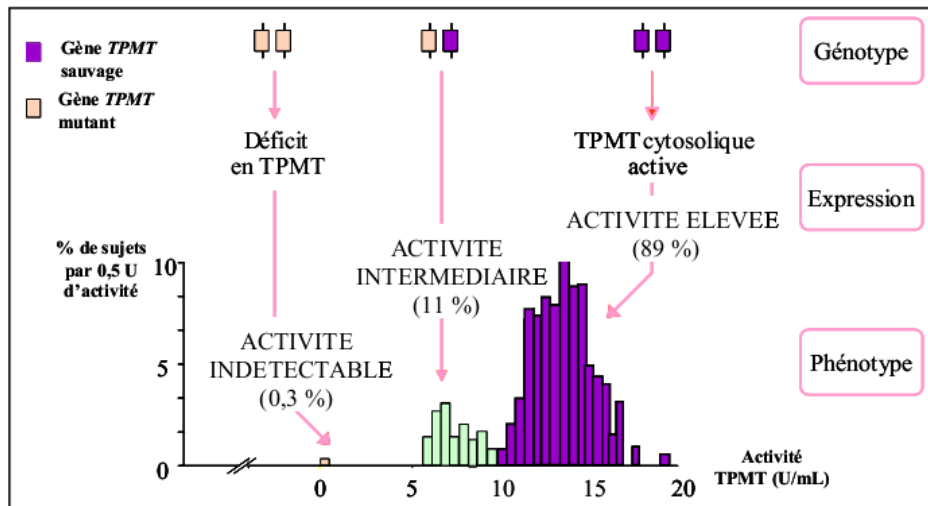


10 % de la population a un phénotype TPMT (méthylateur) intermédiaire
0,3 % de la population a un phénotype TPMT (méthylateur) lent



Allèle sauvage

Allèles polymorphiques les plus fréquents



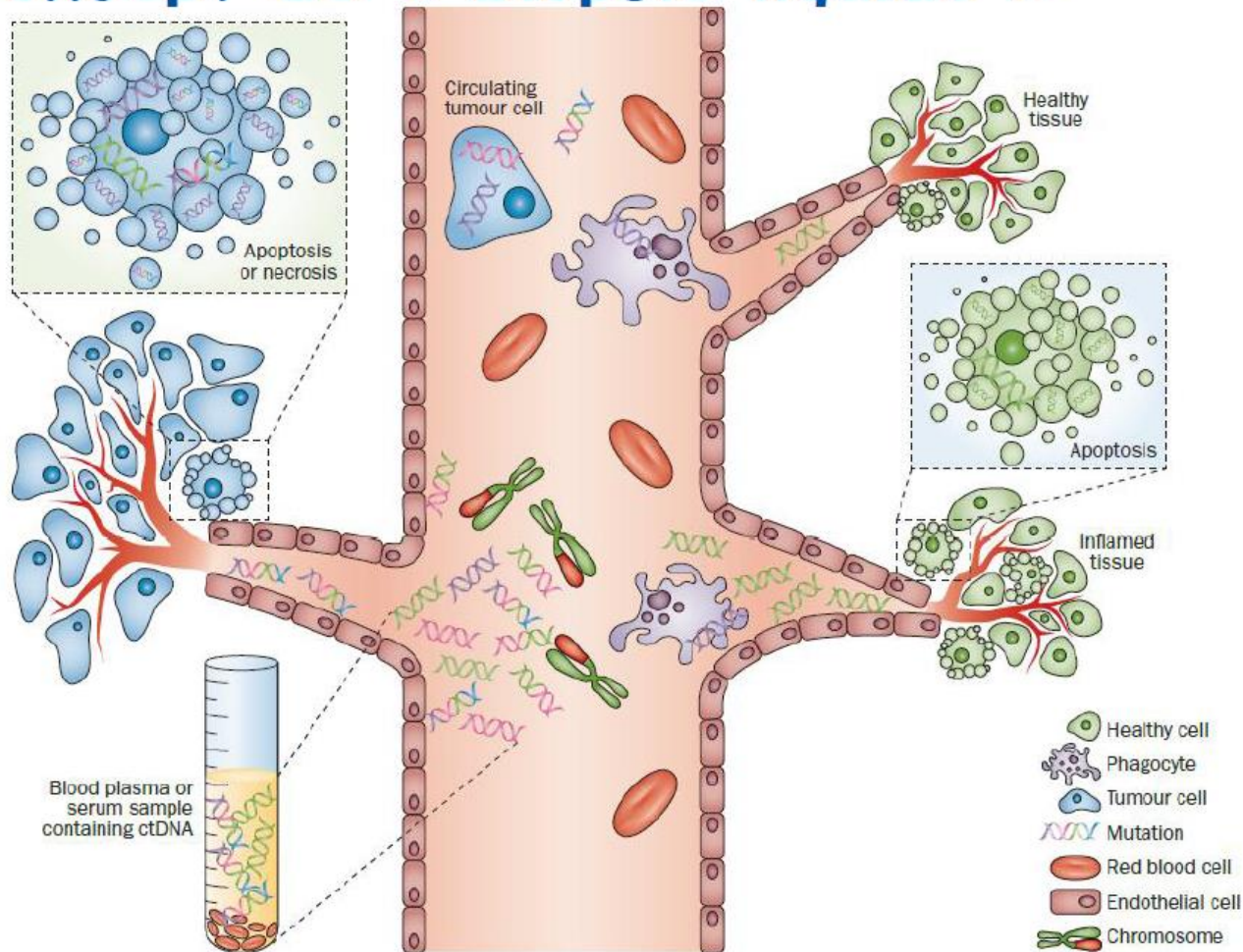
Adaptation du traitement: recommandations en fonction des pathologies

exemple de recommandations d'après Relling et al, Clinical Pharmacology and Therapeutics, 2011: 6-MP et Azathioprine

- **Hétérozygotes ou activité intermédiaire: administration de 30 à 70% de la dose complète de traitement, surveillance/adaptation**
- **Homozygotes variants ou activité faible ou nulle: alternative thérapeutique ou administration de 10% de la dose complète, surveillance/adaptation**

ADN TUMORAL CIRCULANT

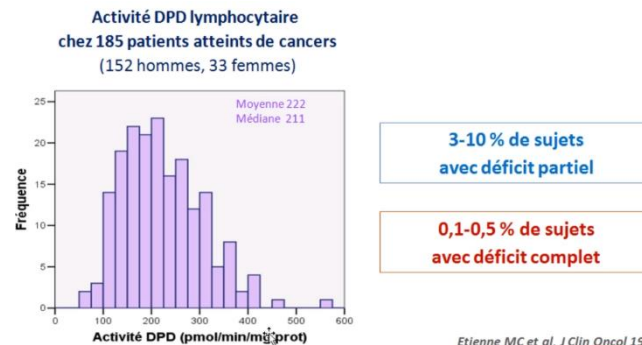
Concept de « biopsie liquide »



Crowley et al, Nat Rev Clin Oncol 2013

Ne pas penser qu'au génotypage

- Importance du **phénotypage** seul ou en combinaison avec génotypage
- Exemple :
 - Fluoropyrimidines (5FU, capécitabine)
 - 80 000 patients traités par an (400 à 800 décès par EI)
 - Déficit en DPD (gène DPYD) -> Toxicité précoce



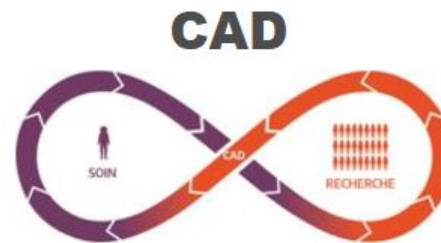
- Mesure de l'uracilémie plus sensible que génotypage DPYD qui ne teste pas tous les variants pour mesurer activité DPD

Contexte national : vers une médecine génomique

- PFMG 2025
- objectif initial (tous les patients atteints de maladies rares auront leur génome + génome tumoral des patients avec cancers solides ou hématologiques)
- 2 LABM SeqOIA et AURAGEN (produire et interpréter)
- Collecteur Analyseur de données (CAD) pour stockage data et recherche
- Liste de pré-indications (77 : maladies rares, oncogénétique, cancers)



<https://pfmg2025.aviesan.fr/professionnels/preindications-et-mise-en-place/>



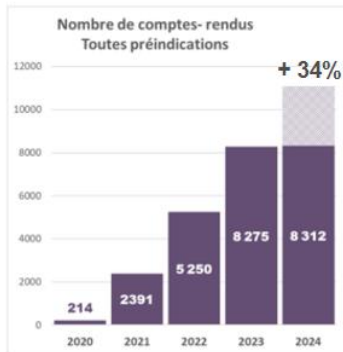
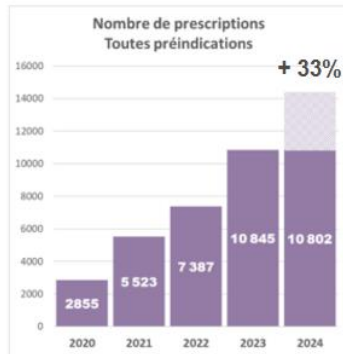
Réduire drastiquement l'errance diagnostique des patients atteints de maladies rares

PFMG 2025

GENOMIQUE 2025

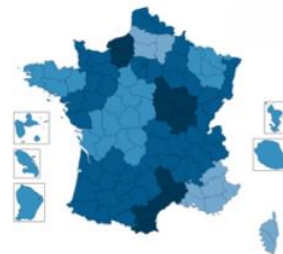
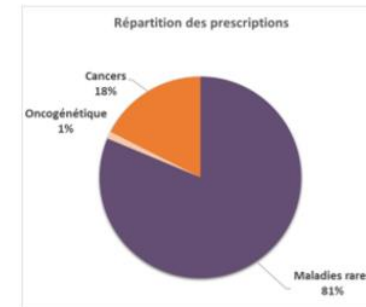


DONNÉES D'ACTIVITÉ AU 30 SEPTEMBRE 2024

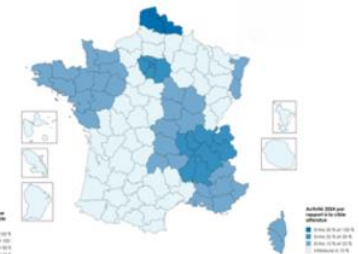


Depuis 2019 :

- 37 412 prescriptions
~ 100 000 personnes
- 24 442 comptes rendus
dans 77 préindications



Maladies rares - 2024



Cancers - 2024

D'après F. Nowak, congrès SFMPP, octobre 2024

MERCI POUR VOTRE ATTENTION

