

P231- L'activité cancer du GCS AURAGEN du Plan France Médecine Génomique 2025 : organisation et résultats



Anne Mc LEER^{1,3}, Pascale FLANDRIN-GRESTA^{2,3}, Sandrine BOYAULT³, Carole FERRARO-PEYRET^{3, 4, 5}, Anthony FERRARI^{1,3}, Anne-Sophie SERTIER^{1,3}, Anne THOMAS³, Brune HENRY³, Christine VINCIGUERRA^{3, 4, 5}, Pierre SAINTIGNY^{1,3,4}, Jean-Yves BLAY^{1,3,4}, Alain VIARI^{3,6}, Consortium AURAGEN

1: Centre Léon Bérard ; 2: CHU et Université de Saint Etienne ; 3: GCS AURAGEN ; 4: Université Lyon 1 ; 5: Hospices Civils de Lyon ; 6: INRIA

Introduction

Le Plan France Médecine Génomique 2025 vise à intégrer le **séquençage à très haut débit** dans la pratique clinique afin **d'améliorer la prise en charge des patients** tout en offrant un **accès équitable à l'innovation**. Dans ce cadre, le Groupement de Coopération Sanitaire (GCS) AURAGEN développe une activité dédiée aux **cancers**, qui s'appuie sur une organisation et des **outils d'analyse innovants et performants**.

Organisation

Points clés



- Patients du **Sud-Est** et des **DROM-COM**
- Prescriptions issues de **47 établissements**



- Organisation intégrée** associant cliniciens, chargés de parcours génomique, attachés de recherche clinique, ingénieurs, techniciens, bio-informaticiens et biologistes.
- Résultats d'interprétation biologique - identification d'altérations pertinentes pour le diagnostic, le pronostic ou l'orientation thérapeutique - discutés **collectivement** au cours de **Réunions de Validation et d'Interprétation (RVI) hebdomadaires multidisciplinaires**.

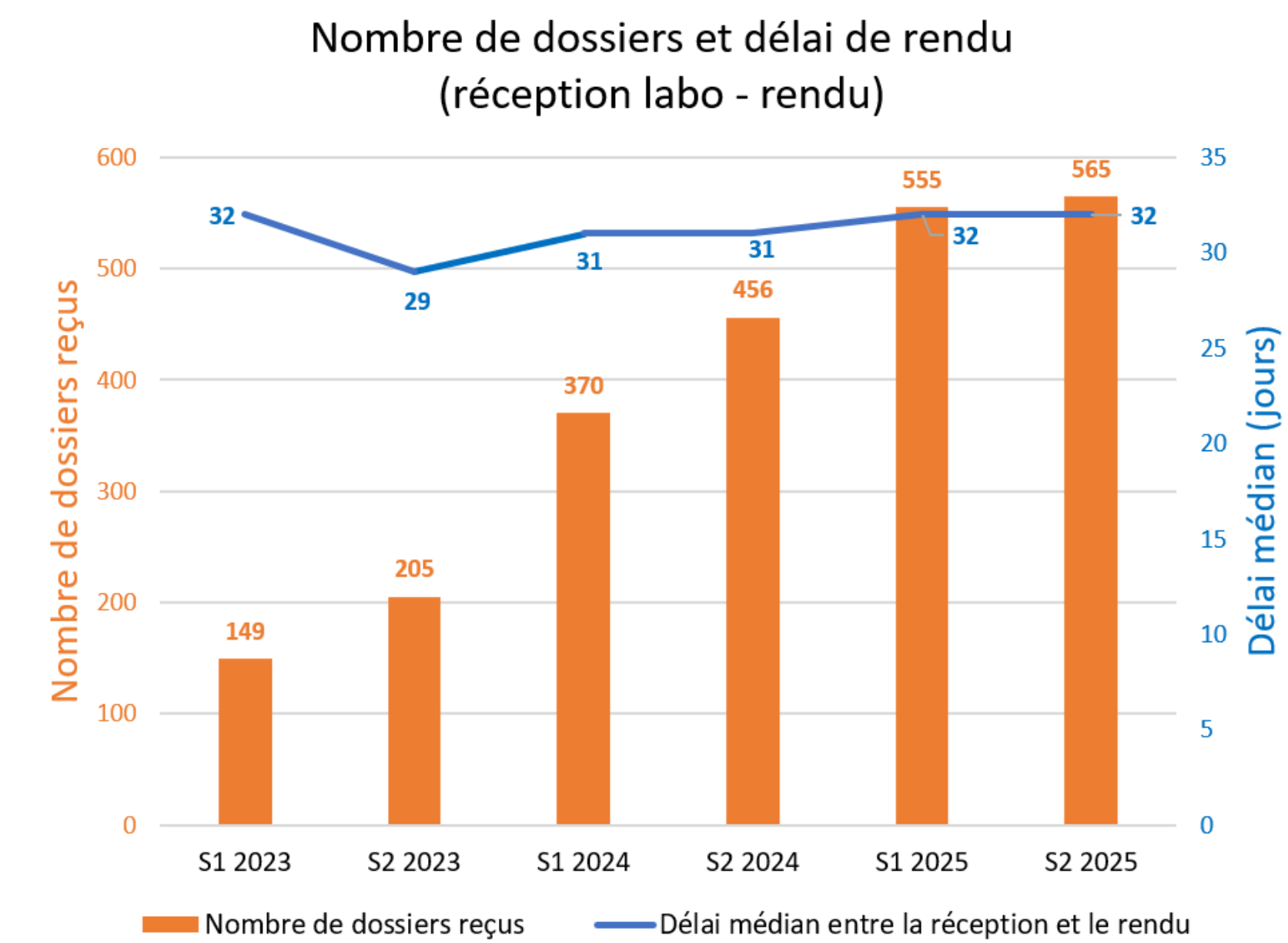
- Examens réalisés : séquençage très haut débit du génome (**WGS**), de l'exome (**WES**) et du transcriptome (**RNA-seq**).
- Données produites analysées par des **pipelines bio-informatiques « maison » automatisés et validés**.



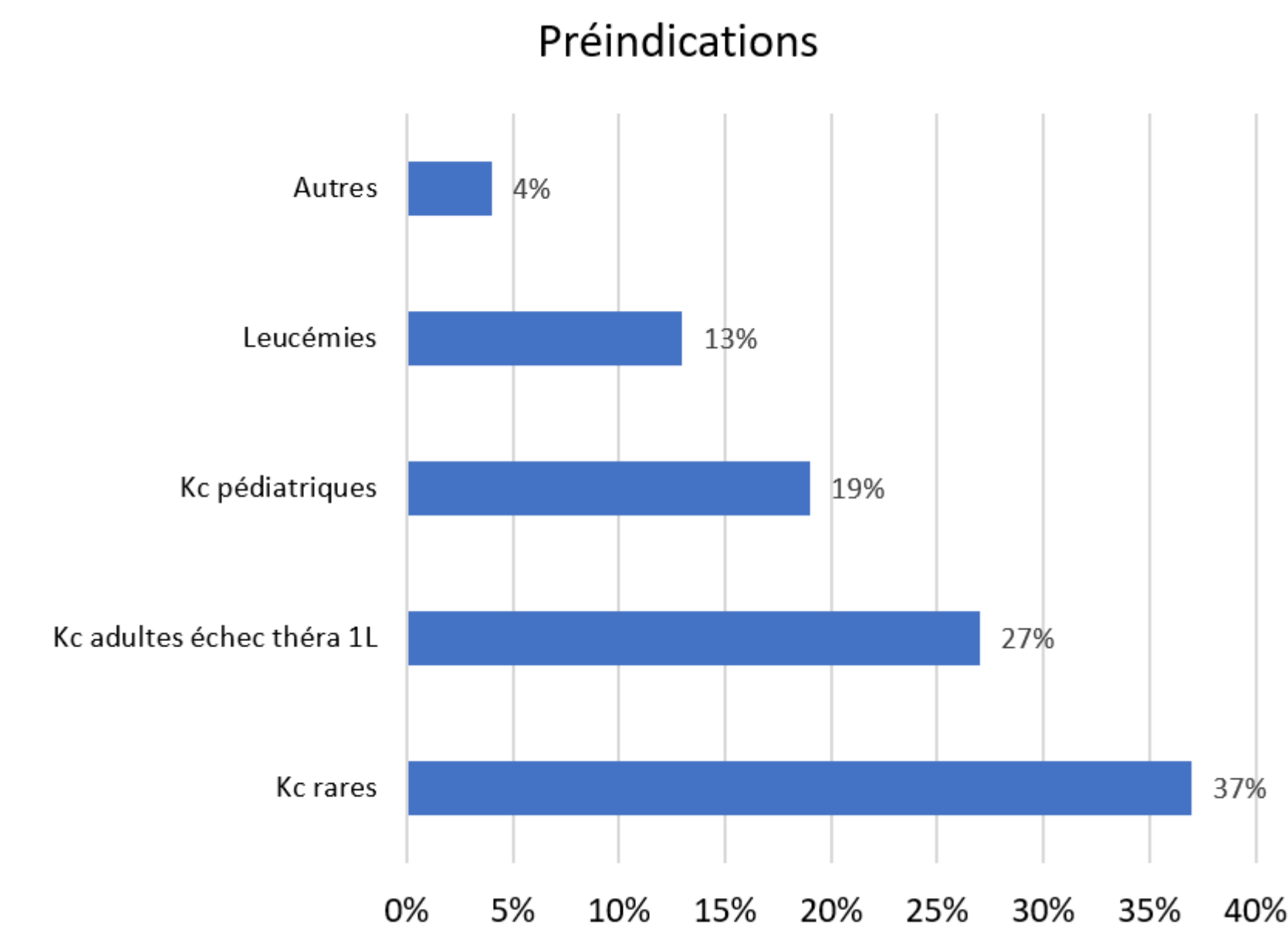
- Analyse extensive du génome et du transcriptome :**
 - Types d'altérations moléculaires détectés : variations ponctuelles, variations du nombre de copies, variants structuraux, signatures (mutationnelles, HRD).
 - Données issues du RNA-seq : fusions, expression de gènes (outil Expresso, classifieurs), impact des variants d'épissage.

Résultats

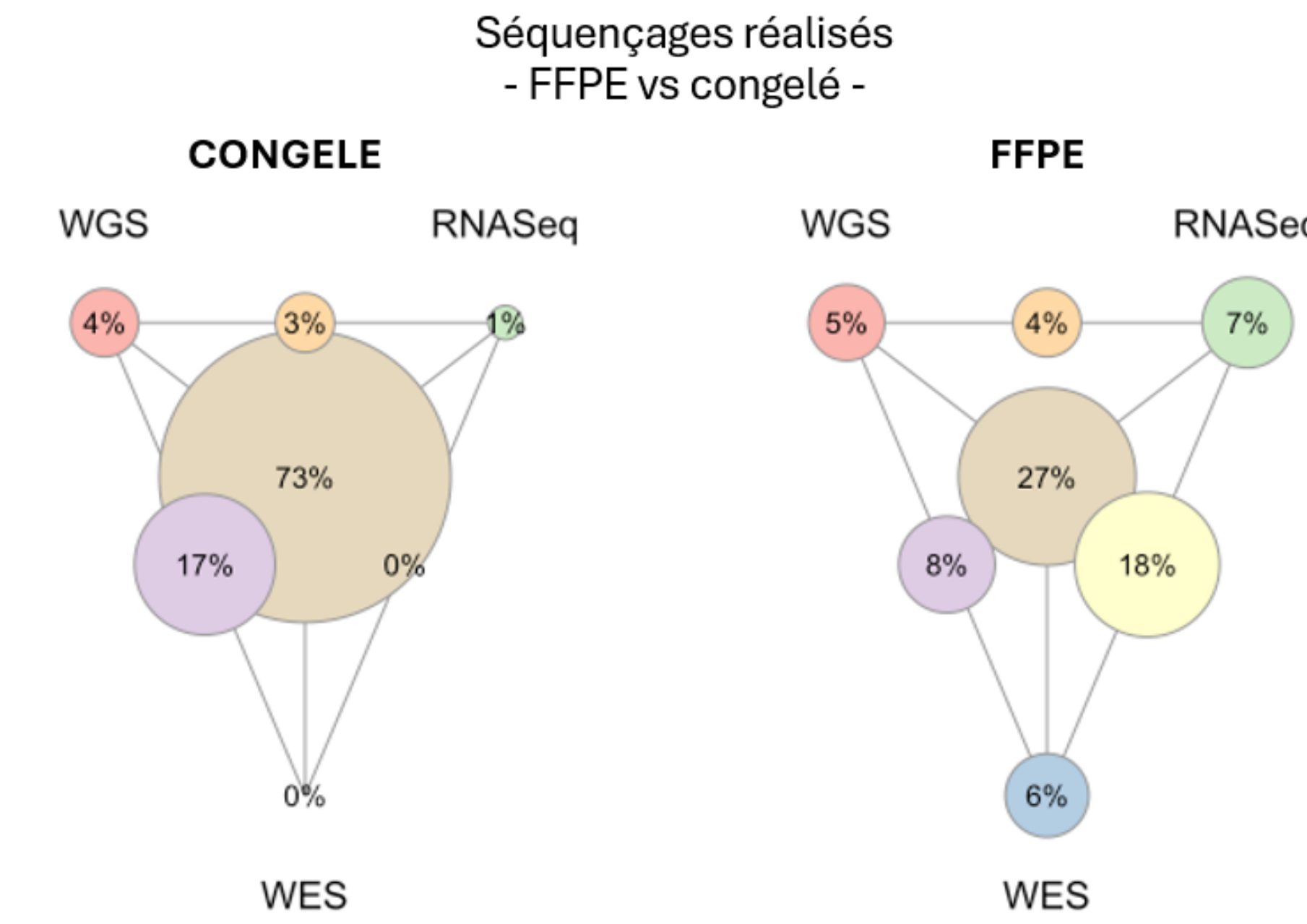
Quelques chiffres



Accroissement des demandes de **280%** entre le S1 2023 et le S2 2025. Délai médian de rendu du WGS **stable** (# 30 jours) malgré la très forte augmentation.



Les **préindications** les plus fréquemment prescrites concernent les cancers rares, les cancers de l'adulte avancés en échec thérapeutique de première ligne, ainsi que les cancers pédiatriques et les leucémies.



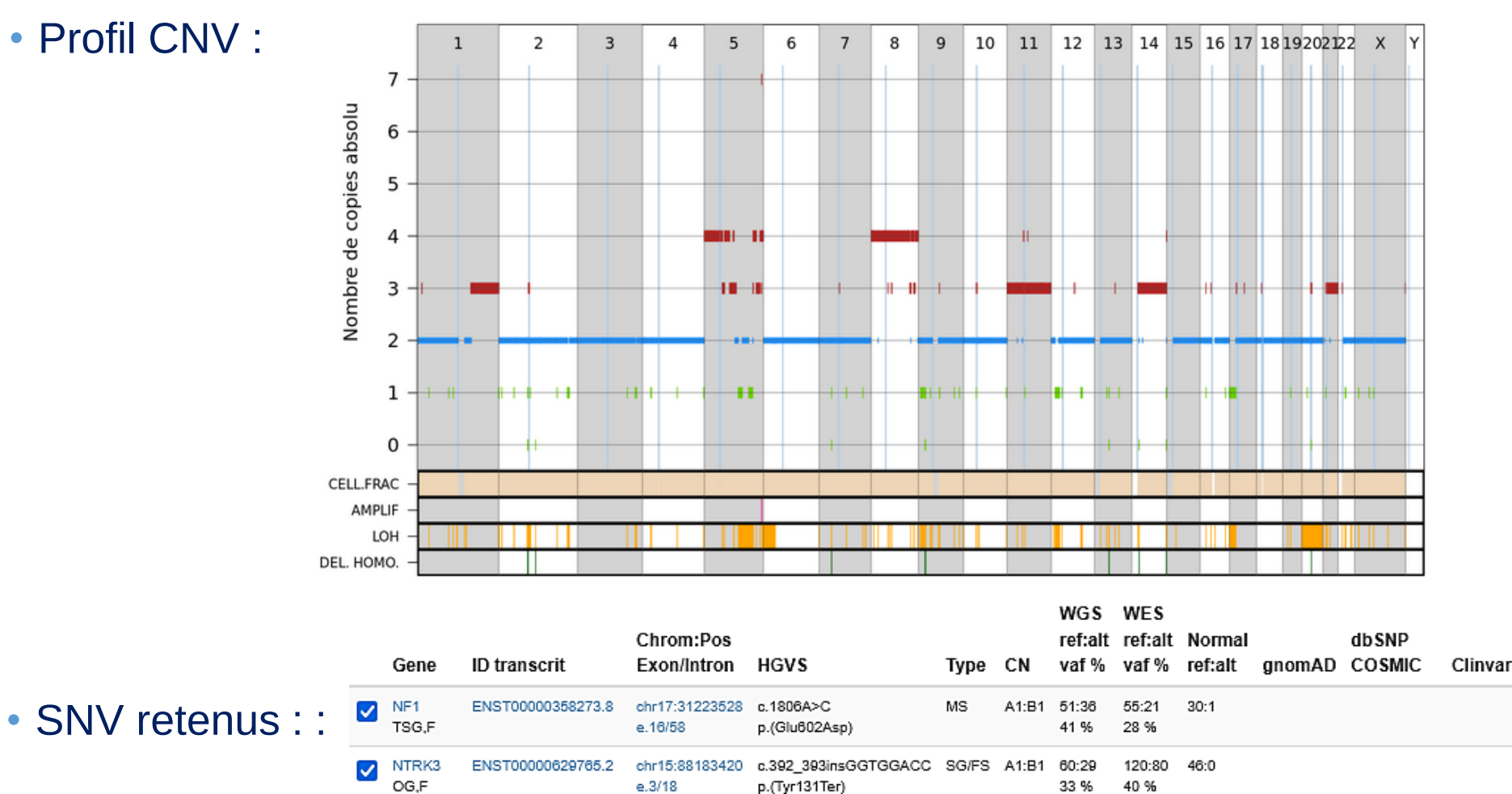
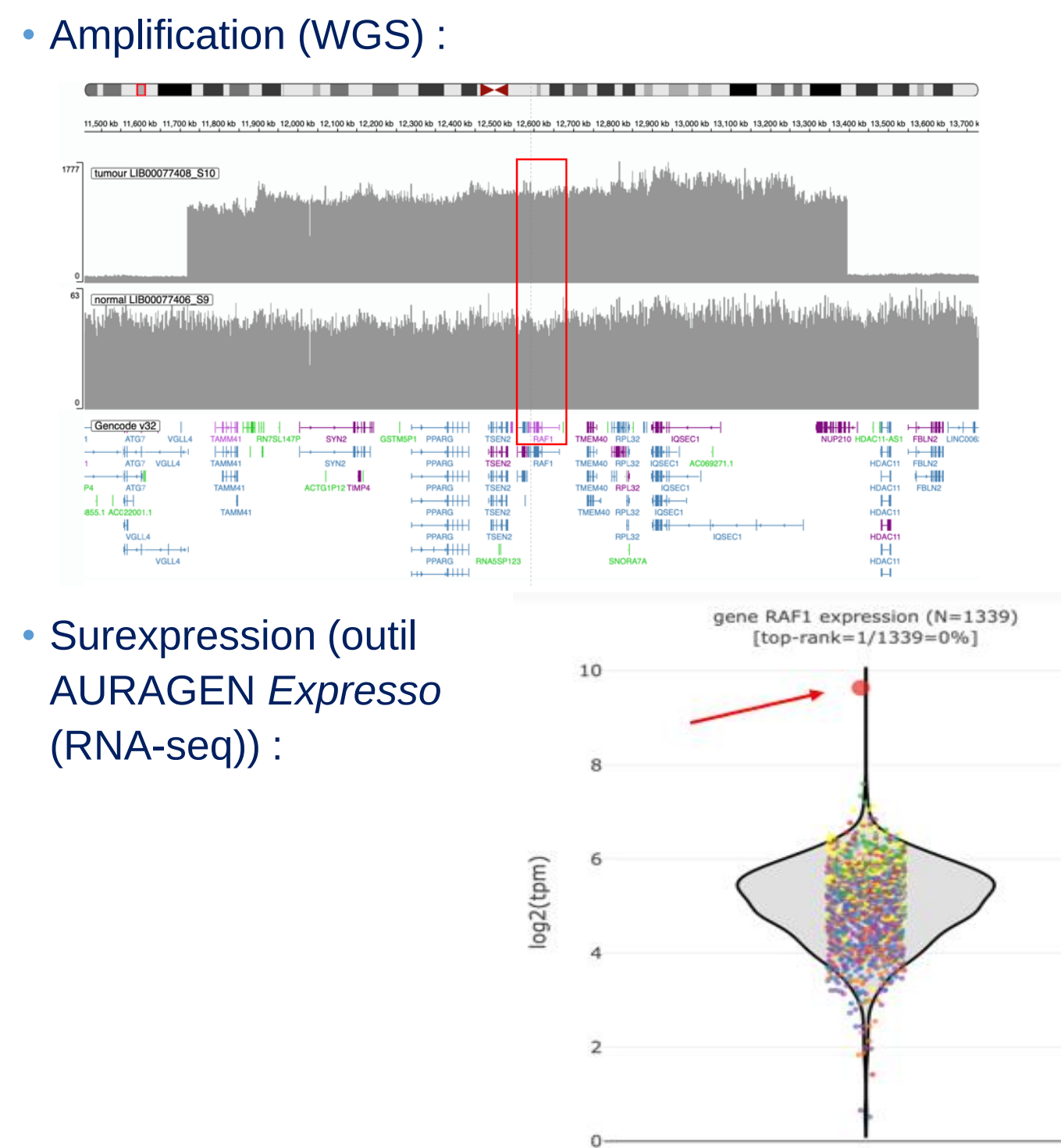
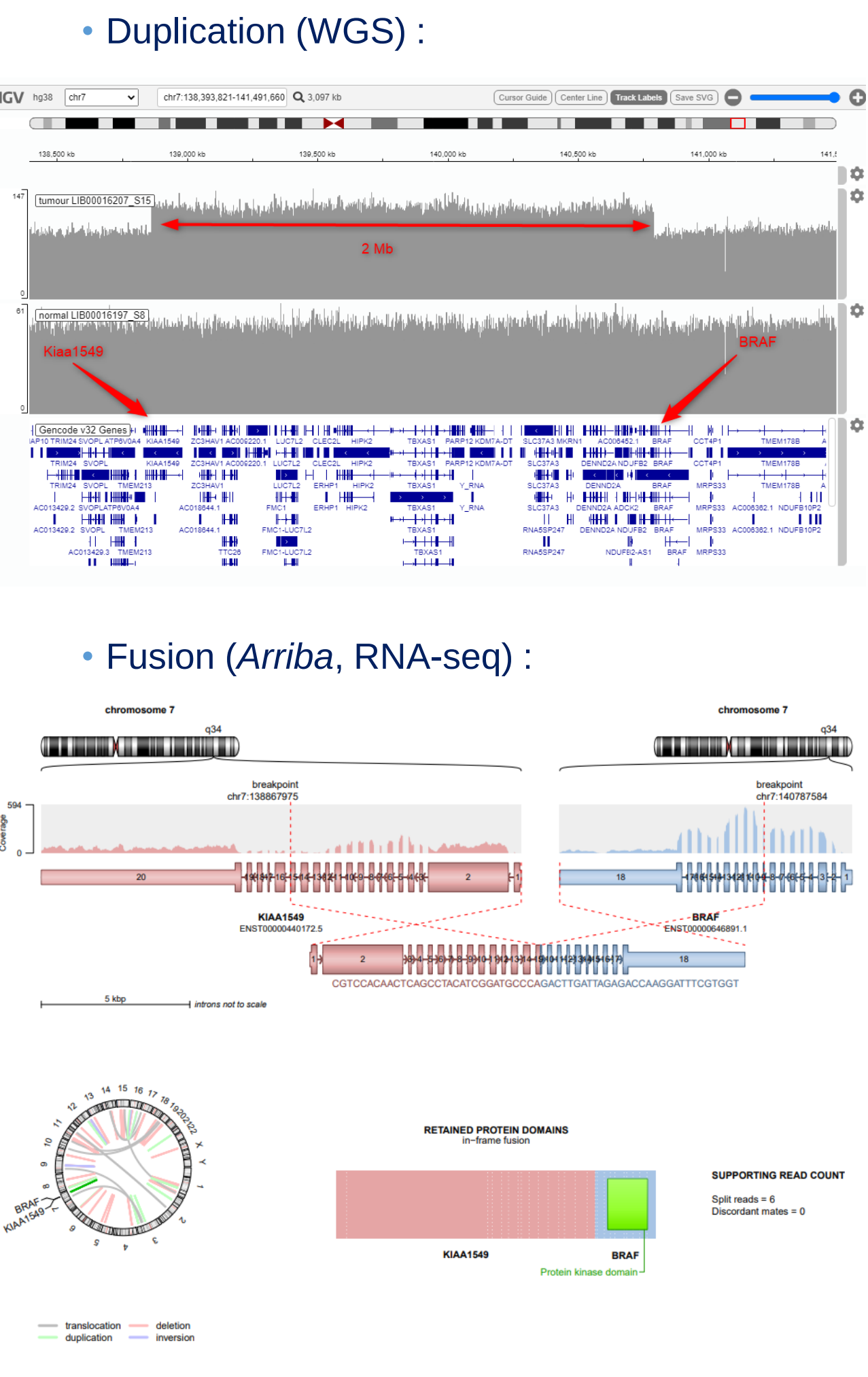
Les prélèvements fixés et inclus en paraffine (FFPE) représentent 20% des prélèvements reçus. Le taux de réussite des trois séquençages réalisés est plus important avec les prélèvements **congelés**, **73%**, contre **27%** pour les prélèvements FFPE.

Et des cas concrets

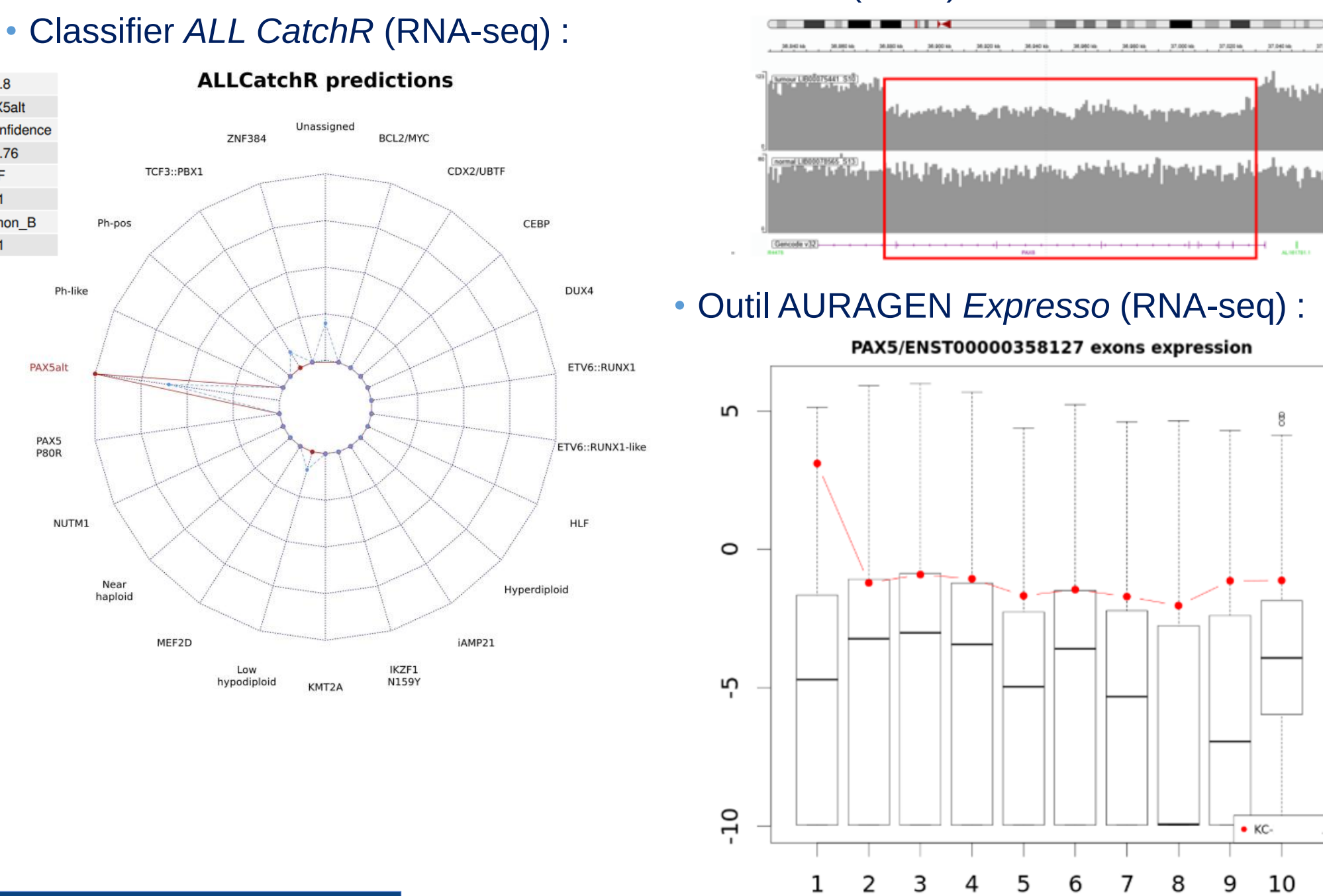
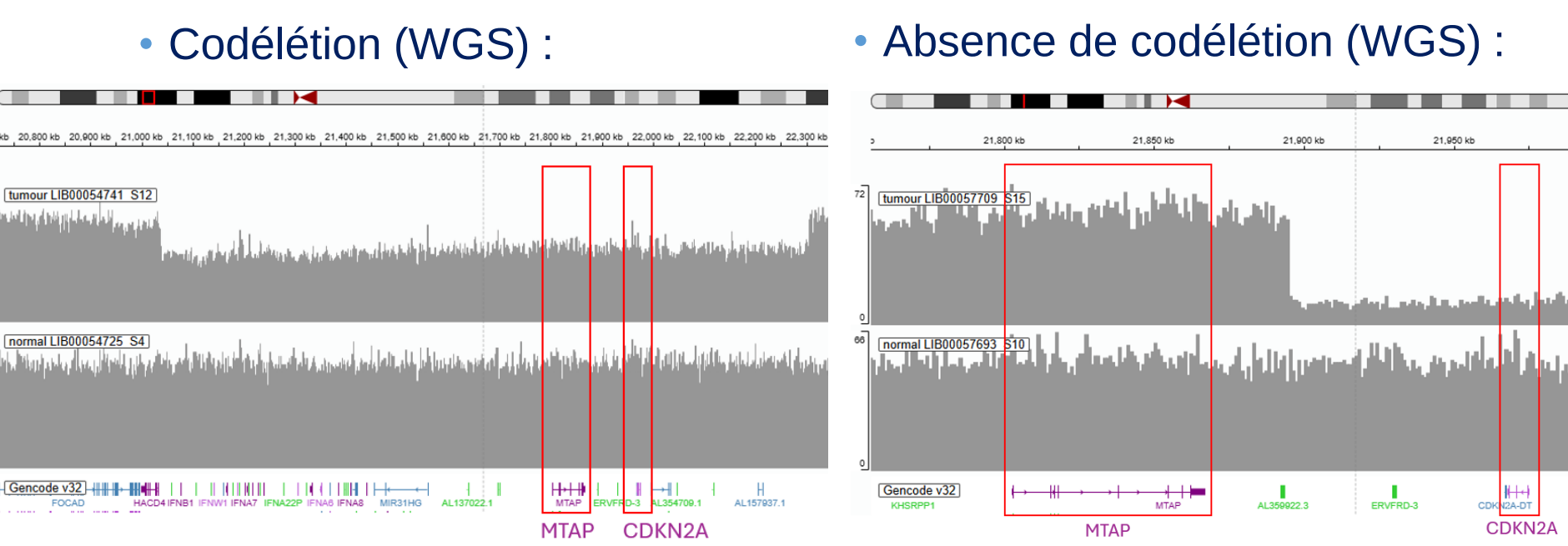
- Duplication en tandem **KIAA15149::BRAF** (astrocytome pilocytique)
Mise en évidence d'une **duplication en tandem** entre les gènes **KIAA15189** et **BRAF** par le WGS et d'une **fusion** entre les deux gènes par le RNA-seq :

- Amplification et surexpression du gène **RAF1** (ostéosarcome)
Corrélation entre l'**amplification** en WGS et la **surexpression** par RNA-seq du gène **RAF1** :

- Reclassement d'un cas de leucémie aigue lymphoblastique LAL-B qui aurait été classée en hyperdiploïde. Le classifieur RNA-seq **ALLCatchR** la classe en **PAX5Alt**. L'analyse du génome met en évidence une **délétion** des exons 2 à 8 de **PAX5**, en lien avec une **expression diminuée** de ces mêmes exons et probablement un effet **dominant négatif** de l'anomalie de PAX5.



- Délétion homozygote des gènes **MTAP** et/ou **CDKN2A** (WGS)
L'analyse par WGS permet de bien **différencier** les délétions homozygotes de **MTAP** et **CDKN2A**, et que celles-ci ce sont **pas forcément coexistentes** :



Remerciements :

Aux Drs Marc Barrिताult et Jean-Paul Feugeas pour les cas pratiques impliquant BRAF et RAF1.
Ce travail est rendu possible grâce au Plan France médecine génomique 2025.

Conclusions et perspectives :

- Apport indéniable de la combinaison des analyses WGS et RNA-seq.
- Qualité optimale obtenue avec les prélèvements congelés, ou FFPE de très bonne qualité.
- Evolutions à venir : mise en place du classifieur transCUPtomics développé par l'Institut Curie (tumeurs solides), SV et signatures associés aux grands réarrangements chromosomiques (hématologie).

Bibliographie :

PFMG2025 contributors. *PFMG2025-integrating genomic medicine into the national healthcare system in France*. Lancet Reg Health Eur. 2025.
Lopez J. et al. *Digenic Inheritance of Monoallelic MUTYH and POLE Germline Variants in Adrenocortical Carcinoma: Implications for Tumorigenesis and Immunotherapy*. Clin Genet. 2025.