

RÉFÉRENTIELS

Cadre d'interopérabilité des SIS - Couche Contenus

Compte rendu de génétique moléculaire (CANCER-CR-GM_2021.01)

Spécifications fonctionnelles

30/08/2021



Sommaire

1	POSITIONNEMENT DANS LE CADRE D'INTEROPÉRABILITÉ.....	4
2	UN VOLET EN DEUX PARTIES.....	5
3	LE MODÈLE MÉTIER.....	6
3.1	LE COMPTE RENDU DE GÉNÉTIQUE MOLÉCULAIRE (CR-GM).....	7
3.1.1	CR-GM et plan cancer.....	7
3.1.2	Plateforme de génétique moléculaire (Plateforme de GM)	7
3.1.3	CR-GM, RIHN et norme COFRAC relative aux examens biologiques et ACP	7
3.1.4	Diffusion du CR-GM.....	8
3.1.5	Exemples de CR-GM	9
3.2	ACTEURS.....	17
3.2.1	Le patient.....	17
3.2.2	Le médecin clinicien en charge du patient	17
3.2.1	Le médecin prescripteur	18
3.2.2	Le préleveur.....	18
3.2.3	Les professionnels de santé de la RCP	18
3.2.4	L'anatomopathologiste responsable du diagnostic	19
3.2.5	L'anatomopathologiste responsable de la qualification	19
3.2.6	Le médecin de biologie moléculaire	19
3.2.7	Récapitulatif des acteurs et de leur rôle dans le circuit du CR-GM.....	20
3.3	PROCESSUS MÉTIER ASSOCIÉ AU CR-GM	21
3.4	DONNÉES.....	23
3.4.1	Rubrique 1 : Identification du laboratoire	24
3.4.2	Rubrique 2 : Demande d'examen	24
3.4.3	Rubrique 3 : Renseignements anatomo-cyto-pathologiques	25
3.4.4	Rubrique 4 : Résultats de l'examen	27
3.4.5	Rubrique 5 : Conclusion/ Interprétation des résultats en l'état actuel des connaissances.....	30
3.4.6	Rubrique 6 : Méthode.....	34
3.4.7	Rubrique 7 : Statut du compte rendu	35
4	MODÉLISATION.....	36
4.1	MÉTHODE D'ÉLABORATION DES SPÉCIFICATIONS TECHNIQUES.....	36
4.2	ÉTAPE 1: ORGANISATION DU CONTEXTE MÉTIER	36
4.3	ÉTAPE 2: DÉFINITION DES PROCESSUS MÉTIER COLLABORATIFS.....	37
4.4	ÉTAPE 3: DESCRIPTION DU PROCESSUS ET IDENTIFICATION DES FLUX	39
4.4.1	Description du processus	39
4.4.2	Diagrammes d'activité	40
4.4.3	Synthèse des flux d'informations.....	43
4.5	ÉTAPE 4 : IDENTIFICATION DES CONCEPTS VÉHICULÉS DANS LES FLUX D'INFORMATIONS ET CORRESPONDANCE AVEC LES CLASSES ET ATTRIBUTS DU MOS	44
4.6	ÉTAPE 5 : MODÉLISATION DES FLUX	45
5	ANNEXES	46
5.1	ACRONYMES.....	46
5.2	DOCUMENTS DE RÉFÉRENCE.....	46
5.3	SCHÉMAS ILLUSTRATIFS DES CAS D'USAGES	47

5.4	HISTORIQUE DU DOCUMENT	49
-----	------------------------------	----

1 Positionnement dans le cadre d'interopérabilité

Les systèmes d'information dans les domaines sanitaire et médico-social doivent être communicants pour favoriser la coopération des professionnels dans le cadre des parcours de santé centrés sur le patient et pour aider la décision médicale.

Le **Cadre d'Interopérabilité des Systèmes d'Information de Santé (CI-SIS)** fixe les règles d'une informatique de santé communicante. Il couvre :

- **l'interopérabilité sémantique**, portant sur les contenus métiers, qui permet le traitement des données de santé et leur compréhension par les systèmes d'information en s'appuyant sur un langage commun ;
- **l'interopérabilité technique**, qui porte sur les services garantissant l'échange et le partage des données de santé et sur le transport des flux dans le respect des exigences de sécurité et de confidentialité des données personnelles de santé.

L'interopérabilité sémantique, portant sur les contenus métiers, est assurée par la définition de **modèles de documents médicaux** à implémenter dans les logiciels médicaux. Ces modèles sont décrits dans des **Volets Modèles de documents médicaux** (aussi appelés *Modèles de contenus*) qui appartiennent à la couche Contenus du CI-SIS (encadré orange de la Figure 1 ci-dessous).

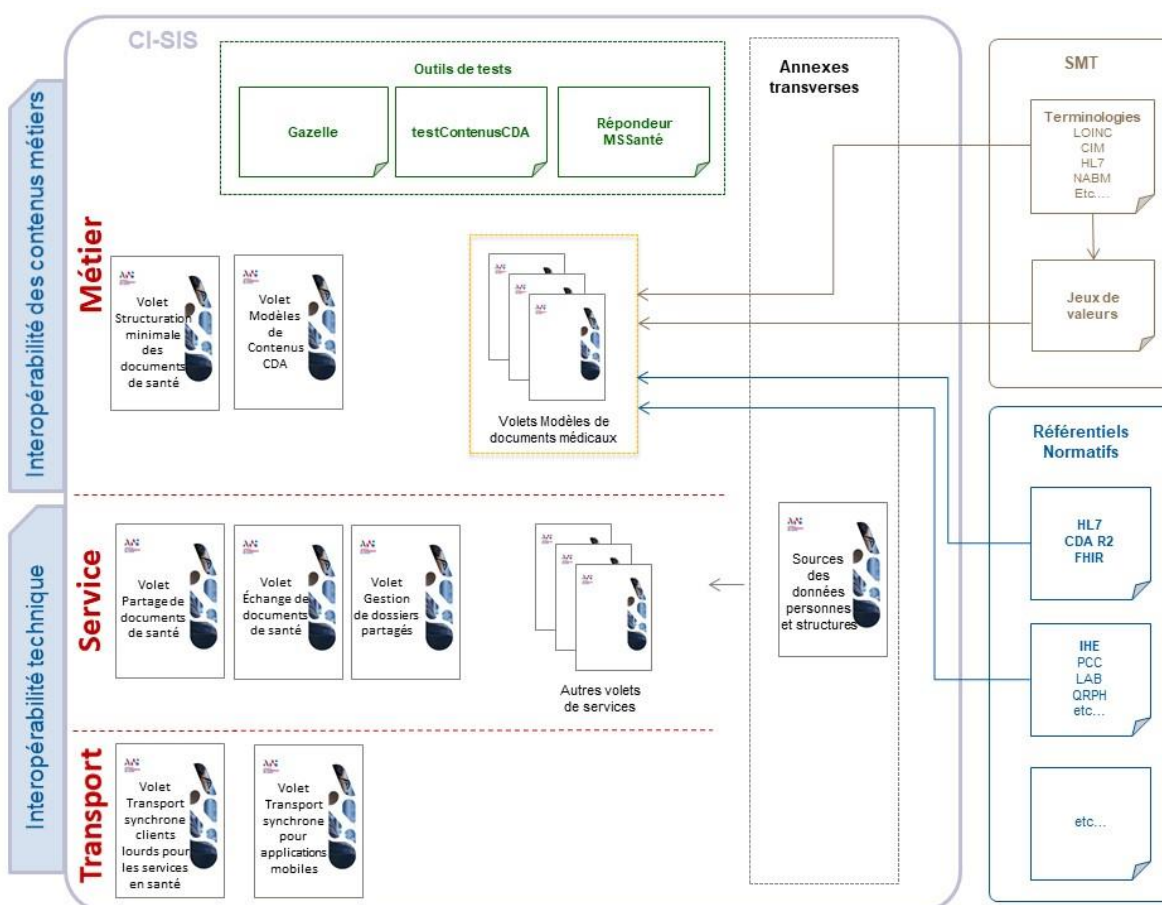


Figure 1 – Les volets Modèles de documents médicaux dans le CI-SIS

2 Un volet en deux parties

Ce volet comporte :

- **Des spécifications fonctionnelles (le présent document)** qui se composent :
 - **du modèle métier** fourni par le porteur de projet : le modèle métier du Volet Compte rendu de génétique moléculaire (CR-GM) a été défini par des groupes d'experts formés sous l'égide de l'Institut national du cancer (INCa) et soumis à la relecture des 28 plateformes de génétique moléculaire des cancers¹ et de plusieurs cliniciens.
 - 2012 – Harmonisation des rendus de résultats de recherche de mutations somatiques d'intérêt théranostique dans les tumeurs solides.
 - 2016 - Actualisation du modèle de compte-rendu afin de prendre en compte l'implémentation progressive de la technologie de séquençage de nouvelle génération (NGS) ciblé.
 - **de la modélisation en langage UML des processus et des données** élaborée par l'ANS à partir du modèle métier.
- **Des spécifications techniques** élaborées par l'ANS à partir des spécifications fonctionnelles. Les spécifications techniques transposent dans une syntaxe normée (CDA; FHIR; JSON...) les données modélisées dans les spécifications fonctionnelles.

Ces documents sont complémentaires et indissociables.

¹ Les plateformes de génétique moléculaire des cancers sont reconnues par l'Institut National du Cancer. Elles offrent aux patients l'ensemble des techniques de génétique moléculaire indispensables pour toutes les pathologies concernées. Elles ont pour vocation de réaliser des tests moléculaires innovants pour l'ensemble des patients de la région. Elles sont réparties sur tout le territoire et regroupent plusieurs laboratoires, pouvant appartenir à des établissements différents.

<https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-therapies-ciblees/Les-plateformes-de-genetique-moleculaire-des-cancers>.

3 Le modèle métier

Le modèle métier correspond à l'expression des besoins, détaillée et exprimée par l'INCa (porteur du projet).

Il permet de décrire les acteurs, les cas d'usages, les données et leur circuit.

Les spécifications fonctionnelles ont été réalisées avec un groupe de travail (GT) composé de membres de la plateforme de génétique moléculaire (anatomopathologistes et biologistes moléculaire) de Rouen et de l'INCa :

- Pr Jean-Christophe Sabourin (Laboratoire d'anatomie et cytologie pathologiques du CHU de Rouen),
- Dr Aude Lamy (Laboratoire de génétique somatique des tumeurs du CHU, Rouen),
- Dr Florent Marguet (Laboratoire d'anatomie et cytologie pathologiques du CHU de Rouen),
- Mme Frédérique Buffaut (INCa),
- Mme Frédérique Nowak (INCa).

Les experts métiers de l'ANS ont également participé à ces GT.

Le modèle a été établi à partir du corpus documentaire suivant :

- Modèle de Compte rendu de génétique moléculaire élaboré et publié par l'INCa en 2012 et actualisé en 2016 ² pour tenir compte de l'intégration des technologies de séquençage de nouvelle génération (NGS) ;
- Expression des besoins en interopérabilité CR-GM - Inca (19/01/2016)³ présentée aux membres du Comité de concertation du CI-SIS ;
- Sources documentaires identifiées par le GT ^{4,5,6,7,8,9} et l'ANS^{10 11 12 13 14 15 16}.

² Modèle de compte rendu de génétique moléculaire pour la recherche de mutations somatiques dans les tumeurs solides (Septembre 2016) <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-therapies-ciblees/Les-plateformes-de-genetique-moleculaire-des-cancers/Le-programme-d-assurance-qualite-des-plateformes>

³ Formulaire d'expression des besoins en interopérabilité CR-GM- Inca (19/09/2017)

⁴ Classification internationale des maladies pour l'oncologie (CIM-O-3). Percy C, Fritz A, Jack A, Shanmugarathan S, Sobin L, Parkin DM, Whelan S. World Health Organization, 2008.

⁵ Bonnes pratiques pour la recherche à visée théranostique de mutations somatiques dans les tumeurs solides (document INCa, août 2010).

⁶ Rapport final du programme pilote européen 2011 de contrôle qualité externe pour la recherche de mutation de l'EGFR dans les cancers du poumon non à petite cellules ("Pilot EQA scheme for EGFR mutation testing in non-small cell lung cancer").

⁷ Rapport final du programme européen 2011 de contrôle qualité externe pour la recherche de mutation KRAS dans le cancer colorectal ("General report – ESP KRAS external quality assessment scheme 2011"). Les comptes rendus ont été analysés selon une liste de critères basés sur quatre référentiels : (1) ISO15189: 2007 and ISO DIS 15189:2011 Medical laboratories - Particular requirements for quality and competence (International Organization for Standardization), (2) ISO17025: 2005 General requirements for the competence of testing and calibration laboratories (International Organization for Standardization), (3) van Krieken JH et al. KRAS mutation testing for predicting response to anti-EGFR therapy for colorectal carcinoma: proposal for an European quality assurance program. Virchows Arch. 453(5):417-31 (Nov. 2008) et (4) Gulley M.L. et al. Clinical laboratory reports in molecular pathology. Arch. Pathol. Lab Med. 131, 852-863 (2007).

⁸ Comptes rendus de génétique moléculaire de plateformes participant au groupe de travail.

⁹ The next steps in next-gen sequencing of cancer genomes. D. Neil Hayes and William Y. Kim; J Clin Invest, 2015;125 (2):462-8.

3.1 Le compte rendu de génétique moléculaire (CR-GM)

3.1.1 CR-GM et plan cancer

Les examens de génétique moléculaire permettent d'identifier une variation génétique de la tumeur qui la rend sensible ou résistante à un (ou des) traitement(s) ciblé(s).

L'objectif de ce **Volet de Compte rendu de génétique moléculaire (CR-GM)** est de définir un document de référence permettant d'optimiser les échanges des **résultats d'examen de génétique moléculaire** entre les acteurs participant à la prise en charge du patient.

Cette version du Volet CR-GM couvre spécifiquement les résultats de recherches de mutations somatiques d'intérêt théranostique dans les tumeurs solides.

Les examens de génétique moléculaire à partir d'un prélèvement sanguin ne sont pas couverts par cette version de ce volet CR-GM.

La définition et la publication de ce volet participent à la mise en application du plan cancer 2014-2019¹⁷ dans son objectif 6.2 « Conforter l'accès aux tests moléculaires ».

3.1.2 Plateforme de génétique moléculaire (Plateforme de GM)

Une plateforme de génétique moléculaire est constituée d'un ou plusieurs laboratoires (public ou privés) associant les activités d'anatomocytopathologie et de biologie médicale. La plateforme de génétique moléculaire assure la réalisation des actes nécessaires à un examen de génétique moléculaire.

3.1.3 CR-GM, RIHN et norme COFRAC relative aux examens biologiques et ACP

L'examen de génétique moléculaire d'une tumeur solide est réalisé dans le cadre du diagnostic initial ou d'un réexamen de la tumeur (par exemple suite à une rechute) à partir d'un prélèvement solide existant.

Certains examens de génétique somatique des cancers sont actuellement inscrits au référentiel des actes innovants hors nomenclature¹⁸ (RIHN). Ils échappent de ce fait à l'accréditation et donc à la rédaction normée du compte rendu selon la norme SH REF 02 du COFRAC¹⁹ relatif à l'accréditation

¹⁰ Charte des plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers (Inca 2011). <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-therapies-ciblees/Les-plateformes-de-genetique-moleculaire-des-cancers/Le-programme-d-assurance-qualite-des-plateformes>

¹¹ La réunion de concertation pluridisciplinaire moléculaire de l'institut CURIE. Innovations & Thérapeutiques en Oncologie I vol. 1 – n° 2, nov-déc 2015.

¹² Listes de gènes minimales à analyser dans le cadre d'un usage à visée diagnostique du NGS (février 2016) <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-therapies-ciblees/Les-plateformes-de-genetique-moleculaire-des-cancers/Le-programme-d-assurance-qualite-des-plateformes>

¹³ HGVS Sequence Variant Nomenclature <http://varnomen.hgvs.org/bq-material/simple/>

¹⁴ Describing variant s (mutation nomenclature) recommendation for the description of DNA Changes (Johan denDunnen) <http://www.HGVS.org/varnomen>

¹⁵ Les-therapies-ciblees-dans-le-traitement-du-cancer-en-2015_2016 : <http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Les-therapies-ciblees-dans-le-traitement-du-cancer-en-2015-Etat-des-lieux-et-enjeux>

¹⁶ Liste des tests de génétique somatique réalisés par les plateformes de génétique moléculaire des cancers : <http://lesdonnees.e-cancer.fr/Themes/Soins/Les-tests-de-genetique-somatique/Les-tests-de-genetique-somatique/Liste-des-tests-de-genetique-somatique-realise>

¹⁷ <http://www.e-cancer.fr/Plan-cancer/Plan-cancer-2014-2019-priorites-et-objectifs>

¹⁸ Le référentiel des actes innovants hors nomenclature de biologie et d'anatomopathologie (RIHN) <https://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/recherche-et-innovation/rihn>

¹⁹ Exigence pour l'accréditation selon la norme NF en ISO 15189 (SH REF 02) revision 05. <https://www.cofrac.fr/documentation/SH-REF-02>

des laboratoires de biologie et des laboratoires réalisant des examens d'anatomie et de cytologie pathologique (ACP). A noter que ces examens vont progressivement sortir du référentiel RIHN et seront soumis à accréditation : à ce moment, les comptes rendus devront tenir compte de la norme SH REF 02 du COFRAC.

Certains d'entre eux sont inscrits sur la liste complémentaire et sont d'ores et déjà soumis à une accréditation obligatoire.

3.1.4 Diffusion du CR-GM

Les comptes rendus de génétique moléculaire peuvent être échangés entre professionnels de santé par messagerie sécurisée de santé et/ou mis en partage dans le DMP du patient²⁰.

La conclusion du CR-GM peut également être réutilisée dans les documents élaborés lors de la prise en charge du patient, en particulier la fiche de réunion de concertation pluridisciplinaire (Fiche RCP).

L'ensemble des documents spécifiques au cancer identifiés dans le dossier communicant en cancérologie (DCC) et élaborés lors de la prise en charge d'un patient sont déposés dans le DMP de ce patient.

Dès lors que le CR-GM est mis en partage entre les professionnels de santé et qu'il est également accessible au patient (cas du DMP) la condition suivante doit être respectée : **masquage du CR-GM au patient tant que le colloque singulier avec le médecin n'a pas eu lieu**. Ce dernier pourra alors le rendre visible au patient.

²⁰ A noter que la Norme SH REF 02 du COFRAC prévoit une transmission des résultats au patient. En ACP et dans certains cas prévus par la réglementation pour les examens de biologie médicale, la communication au patient n'est pas obligatoire.

3.1.5 Exemples de CR-GM

3.1.5.1 Exemple de CR-GM pour une tumeur pulmonaire (analyse réalisée)

Compte rendu de génétique moléculaire (CR-GM)

LABORATOIRE DE GÉNÉTIQUE SOMATIQUE XX			
Recherche de mutations somatiques d' <i>EGFR</i> , <i>KRAS</i> , <i>BRAF</i> , <i>PI3KCA</i> , <i>ERBB2</i> , <i>MET</i> , <i>AKT1</i> , <i>ALK</i> , <i>CDKN2A</i> , <i>CTNNB1</i> , <i>DDR2</i> , <i>ERBB4</i> , <i>FGFR2</i> , <i>FGFR3</i> , <i>H3F3A</i> , <i>HIST1H3B</i> , <i>HRAS</i> , <i>IDH1</i> , <i>IDH2</i> , <i>KIT</i> , <i>MAP2K1</i> , <i>NRAS</i> , <i>PDGFRA</i> , <i>PIK3R1</i> , <i>PTEN</i> , <i>STK11</i>			
EXAMEN N° : 1324			
▪ Patient	Nom : DUPONT	Prénom : Jean	Nom de naissance : NA
▪ Né(e) le 30/10/1952	Sexe : H		
▪ Réalisé à partir du prélèvement référencé 12.0004	datant du 15/01/2016	et reçu le 16/01/2016	
▪ Prescrit par : Dr DURAND Cécile (avenue du Général de Gaulle, Paris)	le 10/01/2016		
▪ Motif de l'analyse demandée : recherche de mutations somatiques dans le cadre de la prise en charge thérapeutique d'un patient atteint d'un adénocarcinome pulmonaire			
RENSEIGNEMENTS ANATOMOCYTOPATHOLOGIQUES			
▪ Type de prélèvement d'origine : biopsie chirurgicale			
▪ Organe : bronche			
▪ Type histologique et état tumoral : Adénocarcinome bronchiolo -alvéolaire			
▪ Pathologiste responsable du diagnostic : Dr MARTIN Michel (Avenue Jean Jaurès, Paris)			
▪ Conditionnement : Histologie et cytologie par inclusion			
▪ Nature du matériel étudié : Bloc tissulaire paraffiné			
▪ Analyse réalisée sur une zone sélectionnée par le Dr LAMBERT Céline comportant 50% de cellules tumorales.			
RÉSULTATS			
▪ Variants dont l'impact clinique est connu (classe 5, avec AMM dans la pathologie)			
Gène	Séquence de référence	Variant	Altération protéique
EGFR	NM_005228.3	c.2573T>G	p.Leu858Arg
▪ Variants à discuter en staff moléculaire (classe 4 et classe 5 sans AMM dans la pathologie)			
Gène	Séquence de référence	Variant	Altération protéique
MET	NM_001127500.1	c.2942-2A>G	Variant d'épissage
▪ Gènes pour lesquels aucune anomalie n'a été retrouvée : KRAS, BRAF, PI3KCA, ERBB2, AKT1, ALK, CDKN2A, CTNNB1, DDR2, ERBB4, FGFR2, FGFR3, H3F3A, HIST1H3B, HRAS, IDH1, IDH2, KIT, MAP2K1, NRAS, PDGFRA, PIK3R1, PTEN, STK11			
CONCLUSION / INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS EN L'ÉTAT ACTUEL DES CONNAISSANCES			
▪ Présence de la mutation c.2573T>G du gène EGFR conférant à une Sensibilité à la classe des inhibiteurs de la protéine kinase .			
▪ Présence d'une mutation du (des) gène(s) MET à discuter en staff moléculaire.			
▪ Pas d'anomalie des autres gènes analysés.			
Fait à Paris		le 23/07/2018	
Signature			

Exemple 1 – page 1

METHODE

- Analyse réalisée à partir du matériel tumoral **Bloc tissulaire paraffiné**, après **macrodissection de la zone d'intérêt**.
- Méthode d'extraction de l'ADN génomique tumoral : **kit Maxwell® 16 FFPE Plus LEV DNA Purification sur Maxwell® 16 Instrument (Promega)**
- Méthode d'analyse : **séquençage haut-débit, librairie amplicons préparée avec le kit Tumor Hotspot MASTR Plus (Multiplicom)**
- Séquenceur utilisé : **MiSeq (Illumina)**
- Sensibilité : **10% de cellules mutées**
- Profondeur minimale : **300x**
- Version du génome de référence utilisé : **Homo sapiens (human) genome assembly GRCh37 (hg19)**
- Liste des gènes et exons analysés : **AKT1 (exon 3), ALK (exons 20 – 29), BRAF (exons 11,15), CDKN2A (exons 1-3), CTNNB1 (exon 3), DDR2 (exons 3-18), EGFR (exons 18-21), ERBB2 (exons 19-21), ERBB4 (exons 10-12), FGFR2 (exons 7, 10, 12), FGFR3 (exons 7, 9, 14 et 15), H3F3A (exon 2), HIST1H3B (exon 1), HRAS (exons 2-4), IDH1 (exon 4), IDH2 (exon 4), KIT (exons 8, 9, 10, 11, 13, 14, 17, 18), KRAS (exons 2-4), MAP2K1 (exons 2, 3), MET (exons 2, 10, 14-20), NRAS (exons 2-4), PDGFRA (exons 12, 14, 18), PIK3CA (exons 2, 3, 10, 11, 21), PIK3R1 (exons 11, 12, 13), PTEN (exons 1-9), STK11 (exons 1-9).**
- Niveau de couverture des exons analysés : **total**
- Séquence de référence : **NM_005228.3, NM_001127500.1, ... liste non exhaustive dans cet exemple**
- Pipeline d'analyse et version : **les données ont été alignées avec le logiciel BWA-GATK-07.6a-3.1.1 sur la version hg19 du génome humain, le variant calling a été réalisé avec le logiciel VarScan2 et les données ont été annotées avec le logiciel Alamut HT.**

Exemple 1 – page 2

3.1.5.2 Exemple de CR-GM pour une tumeur pulmonaire (analyse non réalisée)

Compte rendu de génétique moléculaire (CR-GM)

LABORATOIRE DE GÉNÉTIQUE SOMATIQUE XX			
Recherche de mutations somatiques d' <i>EGFR</i> , <i>KRAS</i> , <i>BRAF</i> , <i>PI3KCA</i> , <i>ERBB2</i> , <i>MET</i> , <i>AKT1</i> , <i>ALK</i> , <i>CDKN2A</i> , <i>CTNNB1</i> , <i>DDR2</i> , <i>ERBB4</i> , <i>FGFR2</i> , <i>FGFR3</i> , <i>H3F3A</i> , <i>HIST1H3B</i> , <i>HRAS</i> , <i>IDH1</i> , <i>IDH2</i> , <i>KIT</i> , <i>MAP2K1</i> , <i>NRAS</i> , <i>PDGFRA</i> , <i>PIK3R1</i> , <i>PTEN</i> , <i>STK11</i>			
EXAMEN N° : 1324			
▪ Patient	Nom : DUPONT	Prénom : Jean	Nom de naissance : NA
▪ Né(e) le 30/10/1952	Sexe : H		
▪ Réalisé à partir du prélèvement référencé 12.0004	datant du 15/01/2016	et reçu le 16/01/2016	
▪ Prescrit par : Dr DURAND Cécile (avenue du Général de Gaulle, Paris)	le 10/01/2016		
▪ Motif de l'analyse demandée : recherche de mutations somatiques dans le cadre de la prise en charge thérapeutique d'un patient atteint d'un adénocarcinome pulmonaire			
RENSEIGNEMENTS ANATOMOCYTOPATHOLOGIQUES			
▪ Type de prélèvement d'origine : biopsie chirurgicale			
▪ Organe : bronche			
▪ Type histologique et état tumoral : Adénocarcinome bronchiolo -alvéolaire			
▪ Pathologiste responsable du diagnostic : Dr MARTIN Michel (Avenue Jean Jaurès, Paris)			
▪ Conditionnement : Histologie et cytologie par inclusion			
▪ Nature du matériel étudié: Bloc tissulaire paraffiné			
▪ Analyse réalisée sur une zone sélectionnée par le Dr LAMBERT Céline comportant 50% de cellules tumorales.			
RÉSULTATS			
▪ Analyse non réalisée			
CONCLUSION / INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS EN L'ÉTAT ACTUEL DES CONNAISSANCES			
▪ Analyse non réalisable car tissu nécrosé			
Fait à Paris		le 23/07/2018	
Signature			

Exemple 2 – page 1

METHODE

- Analyse réalisée à partir du matériel tumoral *Bloc tissulaire paraffiné*, après *macrodissection de la zone d'intérêt*.
- Méthode d'extraction de l'ADN génomique tumoral : *kit Maxwell® 16 FFPE Plus LEV DNA Purification sur Maxwell® 16 Instrument (Promega)*
- Méthode d'analyse : *séquençage haut-débit, librairie amplicons préparée avec le kit Tumor Hotspot MASTR Plus (Multiplicom)*
- Séquenceur utilisé : *MiSeq (Illumina)*
- Sensibilité : **10% de cellules mutées**
- Profondeur minimale : **300x**
- Version du génome de référence utilisé : *Homo sapiens (human) genome assembly GRCh37 (hg19)*
- Liste des gènes et exons analysés : **AKT1 (exon 3), ALK (exons 20 – 29), BRAF (exons 11,15), CDKN2A (exons 1-3), CTNNB1 (exon 3), DDR2 (exons 3-18), EGFR (exons 18-21), ERBB2 (exons 19-21), ERBB4 (exons 10-12), FGFR2 (exons 7, 10, 12), FGFR3 (exons 7, 9, 14 et 15), H3F3A (exon 2), HIST1H3B (exon 1), HRAS (exons 2-4), IDH1 (exon 4), IDH2 (exon 4), KIT (exons 8, 9, 10, 11, 13, 14, 17, 18), KRAS (exons 2-4), MAP2K1 (exons 2, 3), MET (exons 2, 10, 14-20), NRAS (exons 2-4), PDGFRA (exons 12, 14, 18), PIK3CA (exons 2, 3, 10, 11, 21), PIK3R1 (exons 11, 12, 13), PTEN (exons 1-9), STK11 (exons 1-9).**
- Niveau de couverture des exons analysés : **total**
- Séquence de référence : *NM_005228.3, NM_001127500.1, ... liste non exhaustive dans cet exemple*
- Pipeline d'analyse et version : *les données ont été alignées avec le logiciel BWA-GATK-07.6a-3.1.1 sur la version hg19 du génome humain, le variant calling a été réalisé avec le logiciel VarScan2 et les données ont été annotées avec le logiciel Alamut HT.*

Exemple 2 – page 2

3.1.5.3 Exemple de CR-GM pour une tumeur pulmonaire (Résultats non interprétables)

Compte rendu de génétique moléculaire (CR-GM)

LABORATOIRE DE GÉNÉTIQUE SOMATIQUE XX			
Recherche de mutations somatiques d' <i>EGFR, KRAS, BRAF, PI3KCA, ERBB2, MET, AKT1, ALK, CDKN2A, CTNNB1, DDR2, ERBB4, FGFR2, FGFR3, H3F3A, HIST1H3B, HRAS, IDH1, IDH2, KIT, MAP2K1, NRAS, PDGFRA, PIK3R1, PTEN, STK11</i>			
EXAMEN N° : 1324			
▪ Patient	Nom : DUPONT	Prénom : Jean	Nom de naissance : NA
▪ Né(e) le 30/10/1952	Sexe : H		
▪ Réalisé à partir du prélèvement référencé 12.0004	datant du 15/01/2016	et reçu le 16/01/2016	
▪ Prescrit par : Dr DURAND Cécile	(avenue du Général de Gaulle, Paris)	le 10/01/2016	
▪ Motif de l'analyse demandée : recherche de mutations somatiques dans le cadre de la prise en charge thérapeutique d'un patient atteint d'un adénocarcinome pulmonaire			
RENSEIGNEMENTS ANATOMOCYTOPATHOLOGIQUES			
▪ Type de prélèvement d'origine : biopsie chirurgicale			
▪ Organe : bronche			
▪ Type histologique et état tumoral : Adénocarcinome bronchiolo -alvéolaire			
▪ Pathologiste responsable du diagnostic : Dr MARTIN Michel (Avenue Jean Jaurès, Paris)			
▪ Conditionnement : Histologie et cytologie par inclusion			
▪ Nature du matériel étudié : Bloc tissulaire paraffiné			
▪ Analyse réalisée sur une zone sélectionnée par le Dr LAMBERT Céline comportant 5% de cellules tumorales.			
RÉSULTATS			
▪ Variants à discuter en staff moléculaire (classe 4 et classe 5 sans AMM dans la pathologie)			
Gène	Séquence de référence	Variant	Altération protéique
MET	NM_001127500.1	c.2942-2A>G	Variant d'épissage
▪ Gènes pour lesquels aucune anomalie n'a été retrouvée : EGFR, KRAS, BRAF, PI3KCA, AKT1, ALK, CDKN2A, CTNNB1, DDR2, ERBB4, FGFR2, FGFR3, H3F3A, HIST1H3B, HRAS, IDH1, IDH2, KIT, MAP2K1, NRAS, PDGFRA, PIK3R1, PTEN, STK11			
▪ Résultats non interprétables pour les gènes ERBB2 en raison d'une profondeur de séquençage insuffisante.			
CONCLUSION / INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS EN L'ÉTAT ACTUEL DES CONNAISSANCES			
▪ Présence d'une mutation du (des) gène(s) MET à discuter en staff moléculaire.			
▪ Dans la limite des techniques utilisées, aucune mutation n'a été détectée dans le(s) gène(s) EGFR, KRAS, BRAF, PI3KCA, AKT1, ALK, CDKN2A, CTNNB1, DDR2, ERBB4, FGFR2, FGFR3, H3F3A, HIST1H3B, HRAS, IDH1, IDH2, KIT, MAP2K1, NRAS, PDGFRA, PIK3R1, PTEN, STK11 . Etant donné le faible pourcentage (< 10 %) de cellules tumorales présentes dans l'échantillon analysé, ce résultat est non contributif : il est donc recommandé d'effectuer un contrôle sur un prélèvement plus riche en cellules tumorales.			
Fait à Paris		le 23/07/2018	
Signature			

Exemple 3 – page 1

METHODE

- Analyse réalisée à partir du matériel tumoral *Bloc tissulaire paraffiné*, après *macrodissection de la zone d'intérêt*.
- Méthode d'extraction de l'ADN génomique tumoral : *kit Maxwell® 16 FFPE Plus LEV DNA Purification sur Maxwell® 16 Instrument (Promega)*
- Méthode d'analyse : *séquençage haut-débit, librairie amplicons préparée avec le kit Tumor Hotspot MASTR Plus (Multiplicom)*
- Séquenceur utilisé : *MiSeq (Illumina)*
- Sensibilité : **10% de cellules mutées**
- Profondeur minimale : **300x**
- Version du génome de référence utilisé : *Homo sapiens (human) genome assembly GRCh37 (hg19)*
- Liste des gènes et exons analysés : **AKT1 (exon 3), ALK (exons 20 – 29), BRAF (exons 11,15), CDKN2A (exons 1-3), CTNNB1 (exon 3), DDR2 (exons 3-18), EGFR (exons 18-21), ERBB2 (exons 19-21), ERBB4 (exons 10-12), FGFR2 (exons 7, 10, 12), FGFR3 (exons 7, 9, 14 et 15), H3F3A (exon 2), HIST1H3B (exon 1), HRAS (exons 2-4), IDH1 (exon 4), IDH2 (exon 4), KIT (exons 8, 9, 10, 11, 13, 14, 17, 18), KRAS (exons 2-4), MAP2K1 (exons 2, 3), MET (exons 2, 10, 14-20), NRAS (exons 2-4), PDGFRA (exons 12, 14, 18), PIK3CA (exons 2, 3, 10, 11, 21), PIK3R1 (exons 11, 12, 13), PTEN (exons 1-9), STK11 (exons 1-9).**
- Niveau de couverture des exons analysés : **total**
- Séquence de référence : **NM_005228.3, NM_001127500.1, ...** *liste non exhaustive dans cet exemple*
- Pipeline d'analyse et version : **les données ont été alignées avec le logiciel BWA-GATK-07.6a-3.1.1 sur la version hg19 du génome humain, le variant calling a été réalisé avec le logiciel VarScan2 et les données ont été annotées avec le logiciel Alamut HT.**

Exemple 3 – page 2

3.1.5.4 Exemple de CR-GM pour une tumeur pulmonaire (Résultats non interprétables)

Compte rendu de génétique moléculaire (CR-GM)

LABORATOIRE DE GÉNÉTIQUE SOMATIQUE XX			
Recherche de mutations somatiques d' <i>EGFR</i> , <i>KRAS</i> , <i>BRAF</i> , <i>PI3KCA</i> , <i>ERBB2</i> , <i>MET</i> , <i>AKT1</i> , <i>ALK</i> , <i>CDKN2A</i> , <i>CTNNB1</i> , <i>DDR2</i> , <i>ERBB4</i> , <i>FGFR2</i> , <i>FGFR3</i> , <i>H3F3A</i> , <i>HIST1H3B</i> , <i>HRAS</i> , <i>IDH1</i> , <i>IDH2</i> , <i>KIT</i> , <i>MAP2K1</i> , <i>NRAS</i> , <i>PDGFRA</i> , <i>PIK3R1</i> , <i>PTEN</i> , <i>STK11</i>			
EXAMEN N° : 1324			
▪ Patient	Nom : DUPONT	Prénom : Jean	Nom de naissance : NA
▪ Né(e) le 30/10/1952	Sexe : H		
▪ Réalisé à partir du prélèvement référencé 12.0004	datant du 15/01/2016	et reçu le 16/01/2016	
▪ Prescrit par : Dr DURAND Cécile	(avenue du Général de Gaulle, Paris)	le 10/01/2016	
▪ Motif de l'analyse demandée : recherche de mutations somatiques dans le cadre de la prise en charge thérapeutique d'un patient atteint d'un adénocarcinome pulmonaire			
RENSEIGNEMENTS ANATOMOCYTOPATHOLOGIQUES			
▪ Type de prélèvement d'origine : biopsie chirurgicale			
▪ Organe : bronche			
▪ Type histologique et état tumoral : Adénocarcinome bronchiolo -alvéolaire			
▪ Pathologiste responsable du diagnostic : Dr MARTIN Michel (Avenue Jean Jaurès, Paris)			
▪ Conditionnement : Histologie et cytologie par inclusion			
▪ Nature du matériel étudié : Bloc tissulaire paraffiné			
▪ Analyse réalisée sur une zone sélectionnée par le Dr LAMBERT Céline comportant 20% de cellules tumorales.			
RÉSULTATS			
▪ Résultats non interprétables pour le(s) gène(s) <i>EGFR</i> , <i>KRAS</i> , <i>BRAF</i> , <i>PI3KCA</i> , <i>ERBB2</i> , <i>MET</i> , <i>AKT1</i> , <i>ALK</i> , <i>CDKN2A</i> , <i>CTNNB1</i> , <i>DDR2</i> , <i>ERBB4</i> , <i>FGFR2</i> , <i>FGFR3</i> , <i>H3F3A</i> , <i>HIST1H3B</i> , <i>HRAS</i> , <i>IDH1</i> , <i>IDH2</i> , <i>KIT</i> , <i>MAP2K1</i> , <i>NRAS</i> , <i>PDGFRA</i> , <i>PIK3R1</i> , <i>PTEN</i> , <i>STK11</i> en raison d'une profondeur de séquençage insuffisante.			
CONCLUSION / INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS EN L'ÉTAT ACTUEL DES CONNAISSANCES			
▪ Etant donnée la qualité de l' ADN extrait du prélèvement transmis, l'analyse n'est pas interprétable. Un nouveau prélèvement serait nécessaire.			
Fait à Paris		le 23/07/2018	
Signature			

Exemple 4 – page 1

METHODE

- Analyse réalisée à partir du matériel tumoral *Bloc tissulaire paraffiné*, après *macrodissection de la zone d'intérêt*.
- Méthode d'extraction de l'ADN génomique tumoral : *kit Maxwell® 16 FFPE Plus LEV DNA Purification sur Maxwell® 16 Instrument (Promega)*
- Méthode d'analyse : *séquençage haut-débit, librairie amplicons préparée avec le kit Tumor Hotspot MASTR Plus (Multiplicom)*
- Séquenceur utilisé : *MiSeq (Illumina)*
- Sensibilité : **10% de cellules mutées**
- Profondeur minimale : **300x**
- Version du génome de référence utilisé : *Homo sapiens (human) genome assembly GRCh37 (hg19)*
- Liste des gènes et exons analysés : **AKT1 (exon 3), ALK (exons 20 – 29), BRAF (exons 11,15), CDKN2A (exons 1-3), CTNNB1 (exon 3), DDR2 (exons 3-18), EGFR (exons 18-21), ERBB2 (exons 19-21), ERBB4 (exons 10-12), FGFR2 (exons 7, 10, 12), FGFR3 (exons 7, 9, 14 et 15), H3F3A (exon 2), HIST1H3B (exon 1), HRAS (exons 2-4), IDH1 (exon 4), IDH2 (exon 4), KIT (exons 8, 9, 10, 11, 13, 14, 17, 18), KRAS (exons 2-4), MAP2K1 (exons 2, 3), MET (exons 2, 10, 14-20), NRAS (exons 2-4), PDGFRA (exons 12, 14, 18), PIK3CA (exons 2, 3, 10, 11, 21), PIK3R1 (exons 11, 12, 13), PTEN (exons 1-9), STK11 (exons 1-9).**
- Niveau de couverture des exons analysés : **total**
- Séquence de référence : **NM_005228.3, NM_001127500.1, ...** *liste non exhaustive dans cet exemple*
- Pipeline d'analyse et version : **les données ont été alignées avec le logiciel BWA-GATK-07.6a-3.1.1 sur la version hg19 du génome humain, le variant calling a été réalisé avec le logiciel VarScan2 et les données ont été annotées avec le logiciel Alamut HT.**

Exemple 4 – page 2

Note : La présentation (en consultation ou à l'impression) des données dans les documents médicaux électroniques diffère des modèles métiers puisque les données administratives (patients, PS participants à la prise en charge, Etablissements de santé, etc...) sont affichées dans un 'en-tête' normalisé et les données médicales en dessous dans le 'corps du document'.

3.2 Acteurs

Plusieurs acteurs interviennent directement ou indirectement dans l'élaboration du compte rendu de génétique moléculaire :

- Le patient,
- Le médecin clinicien,
- Les professionnels de santé de la Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP),
- L'anatomopathologiste responsable du diagnostic (du site de prélèvement),
- L'anatomopathologiste responsable de la qualification,
- Le médecin de biologie moléculaire, en charge de l'analyse de génétique moléculaire. Il peut s'agir d'un anatomopathologiste ou d'un biologiste médical.

3.2.1 Le patient

L'éligibilité d'un patient à un examen de génétique moléculaire peut être déterminée par différents acteurs qui vont prescrire l'examen :

- Soit le médecin clinicien en charge du patient,
- Soit la réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP),
- Soit l'anatomopathologiste responsable du diagnostic.

Les résultats de l'examen permettent à l'équipe de soins de proposer une prise en charge adaptée au profil génétique de la tumeur du patient :

- Soit un traitement existant ayant une AMM spécifique dans le profil génétique de sa tumeur (thérapie ciblée),
- Soit une participation à un essai clinique (projet de recherche) avec un médicament ciblé dont l'efficacité /tolérance sont à l'étude.

Dans le cadre du plan cancer 2014-2019, il est prévu que tous les patients atteints de cancer puissent accéder aux résultats des examens de génétique moléculaire (objectif 6.2) qui les concernent.

Note : Le patient pourra avoir accès au CR-GM via son DMP après avoir eu un « colloque singulier » avec le médecin responsable de sa prise en charge.

3.2.2 Le médecin clinicien en charge du patient

C'est le praticien responsable de la prise en charge du patient.

Il est l'initiateur direct ou indirect de l'examen de génétique moléculaire :

- Il peut le prescrire lui-même.
- Il peut aussi demander à la RCP d'évaluer l'éligibilité du patient à cet examen. Dans ce cas la RCP prend la décision et prescrit l'examen si le profil patient le suggère.

Le médecin clinicien n'est pas contributeur dans la rédaction du contenu du CR-GM.

Il est destinataire des résultats de l'examen qui lui seront transmis :

- Soit directement via l'envoi du CR-GM validé depuis la plateforme d'examen par messagerie sécurisée de santé. Par la suite, le médecin clinicien peut saisir la RCP pour avoir un avis sur le traitement approprié pour son patient (il transmet le CR-GM).
- Soit indirectement via la fiche RCP actualisée des résultats de l'examen.

Le CR-GM et la fiche RCP peuvent être échangés directement par messagerie sécurisée de santé et/ou mis en partage dans le DMP du patient. Dans ce cas, il est masqué au patient jusqu'à temps que le médecin clinicien en charge du patient tienne le « colloque singulier » avec son patient. Il va pouvoir le rendre visible après cette consultation avec son patient.

3.2.1 Le médecin prescripteur

C'est le médecin qui réalise la prescription de l'examen.

Ce peut être le médecin clinicien en charge du patient ou un autre médecin.

Il est destinataire des résultats de l'examen.

3.2.2 Le préleveur

Le préleveur est le médecin qui réalise le prélèvement de la pièce et qui l'envoie à l'anatomopathologiste responsable du diagnostic.

Dans tous les cas, le préleveur est identifié dans le CR-GM (norme SH REF 02 du COFRAC).

3.2.3 Les professionnels de santé de la RCP

La réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) est une réunion collégiale entre médecins de différentes spécialités complémentaires (oncologues, radiologues, anatomopathologistes et parfois biologistes, etc).

Elle évalue les traitements possibles en fonction :

- du profil du patient,
- des référentiels disponibles,
- de la situation individuelle du patient,
- du profil de la tumeur (notamment typage génétique),
- de l'analyse bénéfices /risques pour les traitements envisagés,
- de l'évaluation de la qualité de vie qui va en résulter.

La RCP peut aussi être saisie après l'examen de génétique moléculaire.

L'examen a été prescrit par un médecin clinicien.

Après l'examen, le CR-GM validé est transmis aux membres de la RCP par le médecin clinicien.

A partir des résultats, ils recommandent une prise en charge adaptée du patient.

La RCP peut prescrire un examen de génétique moléculaire :

Lors de l'étude du cas du patient, la RCP peut prescrire un examen de génétique moléculaire. En pratique la prescription est écrite par un médecin Oncologue de la RCP.

Après l'examen, le CR-GM validé est transmis aux membres de la RCP.

La RCP fait alors une proposition de prise en charge thérapeutique au médecin clinicien responsable de la prise en charge du patient : traitement existant ou traitement expérimental.

3.2.4 L'anatomopathologiste responsable du diagnostic

Il s'agit de l'anatomopathologiste du site de prélèvement qui conditionne la pièce tumorale qui a été prélevée.

Suite à ses propres examens (typage histopathologique de la tumeur), il peut être le prescripteur de l'examen de génétique moléculaire (examen logique compte tenu de la tumeur diagnostiquée et du profil du patient).

Il sélectionne les échantillons, les conditionne et les envoie à la plateforme de génétique moléculaire (laboratoire).

En fonction des accords avec la plateforme de génétique moléculaire²¹Erreur ! Signet non défini. :

- Soit, il ne contribue pas à l'élaboration du CR-GM (transmission directe à la plateforme d'analyse génétique).
- Soit il initialise le CR-GM avec les informations sur le patient, la prescription et le prélèvement et il le transmet à la plateforme de génétique moléculaire.

Il peut aussi qualifier la pièce à examiner (Evaluation du % de cellules tumorales).

- Dans ce cas, il initialise le CR-GM avec les informations sur le patient, la prescription et le prélèvement et y ajoute les données de qualification (% de cellules tumorales dans la pièce d'examen). Il transmet ensuite le CR-GM à la plateforme de génétique moléculaire.

Après l'examen, il est systématiquement destinataire du CR-GM validé.

3.2.5 L'anatomopathologiste responsable de la qualification

Il s'agit de l'anatomopathologiste de la plateforme de GM qui reçoit le matériel à analyser.

Deux cas sont possibles en continuité du travail de l'anatomopathologiste responsable du diagnostic :

- La pièce d'examen a été qualifiée par l'anatomopathologiste responsable du diagnostic sur le site de prélèvement.
 - Le CR-GM a été initialisé sur le site de prélèvement.
- La pièce d'examen est qualifiée sur la plateforme de GM.
 - Le CR-GM a été initialisé sur le site de prélèvement. **L'anatomopathologiste responsable de la qualification y ajoute les données de qualification** (% de cellules tumorales dans la pièce d'examen).
 - Le CR-GM n'a pas été initialisé sur le site de prélèvement. **L'anatomopathologiste responsable de la qualification initialise le CR-GM** à partir du courrier accompagnant le prélèvement avec les informations sur le patient, la prescription et le prélèvement et y ajoute les données de qualification (% de cellules tumorales dans la pièce d'examen).

L'anatomopathologiste responsable de la qualification transmet la pièce et le CR-GM au médecin de biologie moléculaire qui va réaliser l'examen.

3.2.6 Le médecin de biologie moléculaire

Il est responsable de l'analyse de biologie moléculaire. Il peut être un anatomopathologiste ou un médecin biologiste d'après la norme COFRAC.

Il réalise l'examen génétique de la pièce qualifiée :

- Il reçoit la pièce qualifiée, isole la zone de tissu à extraire, extrait les acides nucléiques ADN et ou ARN, quantifie les acides nucléiques extraits et qualifie les acides nucléiques extraits.
- Il réalise l'amplification et le séquençage des gènes (tout ou partie).
- Il effectue l'interprétation des variants identifiés.

Il complète le CR-GM en ajoutant les résultats, conclusions (prestation de conseil) et détails de la méthode employée et **valide le CR-GM.**

²¹ Charte des plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers (Inca 2011). <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-therapies-ciblees/Les-plateformes-de-genetique-moleculaire-des-cancers/Le-programme-d-assurance-qualite-des-plateformes>

3.2.7 Récapitulatif des acteurs et de leur rôle dans le circuit du CR-GM

Rôle Acteur	Prescription	Conditionnement du prélèvement (Sélection des blocs)	Qualification de l'échantillon	Examen de biologie moléculaire	Participe à la rédaction du CR-GM	Validation du CR-GM	Destinataires du CR-GM
Médecin prescripteur (Médecin clinicien en charge du patient, Médecin hospitalier oncologue, Autre médecin)	X ou						X
Anatomopathologiste responsable du diagnostic (site de prélèvement)	X ou	X	X ou		X et/ou		X
Anatomopathologiste responsable de la qualification (plateforme de GM)			X		X et/ou		X
Médecin de biologie moléculaire (plateforme de GM)				X	X	X	X
Médecin clinicien de la RCP	X						X

Notes de lecture :

- La **prescription** est faite soit par un **Médecin clinicien**, soit par l'**Anatomopathologiste responsable du diagnostic**, soit par un **PS de la RCP**.
- La **préparation et le conditionnement du prélèvement** sont faites uniquement par l'**Anatomopathologiste responsable du diagnostic**.
- La **qualification de l'échantillon** est faite soit par l'**Anatomopathologiste responsable du diagnostic**, soit par l'**Anatomopathologiste responsable de la qualification**.
- L'**examen** est réalisé par le **médecin de biologie moléculaire** de la plateforme de GM.
- La **rédaction du CR-GM** est faite par l'**Anatomopathologiste responsable du diagnostic** et/ou l'**Anatomopathologiste responsable de la qualification** pour la partie qualification de l'échantillon et par le **médecin de biologie moléculaire** pour la partie biologie moléculaire.
- La **validation du CR-GM** est faite par le **médecin de biologie moléculaire**.

3.3 Processus métier associé au CR-GM

Le processus métier peut être décomposé en 6 étapes :

- 1 La prescription** de l'examen de GM :
Elle est émise :
soit par un médecin clinicien (**Cas 1**),
soit par l'anatomopathologiste responsable du diagnostic (**Cas 1**),
soit par un médecin de la RCP (**Cas 2**),
- 2 Le conditionnement du prélèvement** est réalisé par l'anatomopathologiste responsable du diagnostic (site de prélèvement). Il sélectionne les échantillons, les conditionne et les envoie à la plateforme de GM. Le CR-GM peut être initié à ce niveau (**Sous-cas 1**)
- 3 La qualification de la pièce à examiner** (en termes de % de cellules tumorales) est réalisée par l'anatomopathologiste responsable du diagnostic ou par l'anatomopathologiste responsable de la qualification. Le CR-GM peut être initié à ce niveau (**Sous-cas 2**). S'il est initié à l'étape précédente, il est complété avec la qualification.
- 4 L'analyse** est réalisée et validée par le médecin de biologie moléculaire. Il consigne les résultats, leurs interprétations, les méthodes utilisées dans le CR-GM.
- 5 Validation du CR-GM** par le médecin de biologie moléculaire.
- 6 La diffusion du CR-GM** (échange via MSSanté et/ou mise en partage dans le DMP) est initiée à partir de la plateforme de GM. Les destinataires sont l'anatomopathologiste responsable du diagnostic et en fonction des cas d'usage le(s) médecin(s) clinicien(s) ou la RCP. L'original du CR-GM est conservé sur la plateforme de génétique moléculaire.

NB : Pour la mise en partage dans le DMP, il est possible de déposer un document « invisible du patient » jusqu'à la consultation d'annonce. Le médecin peut ensuite rendre le document visible au patient.

Deux cas d'usages ont été identifiés en fonction du prescripteur :

- **Cas 1** : Prescription de l'examen par un médecin clinicien ou l'anatomopathologiste responsable du diagnostic, proposition(s) de traitement par la RCP.
- **Cas 2** : Recours à une RCP pour déterminer l'éligibilité du patient au test, prescription de l'examen par le médecin clinicien de la RCP, proposition(s) du traitement par la RCP.

Ces 2 cas sont chacun divisés en 2 sous-cas :

- **Sous-cas 1** : initiation du CR-GM au niveau du site de prélèvement ou,
- **Sous-cas 2** : initiation du CR-GM au niveau de la plateforme de GM.

Le schéma (Figure 2) ci-après illustre le processus métier général (en 6 étapes) associé au CR-GM et les acteurs impliqués.

Les quatre schémas des différents cas d'usages sont décrits en Annexe [5.3](#) de ce document.

Les trois diagrammes d'activité nécessaires pour prendre en compte ces différents cas de figure sont présentés au paragraphe [4.4](#).

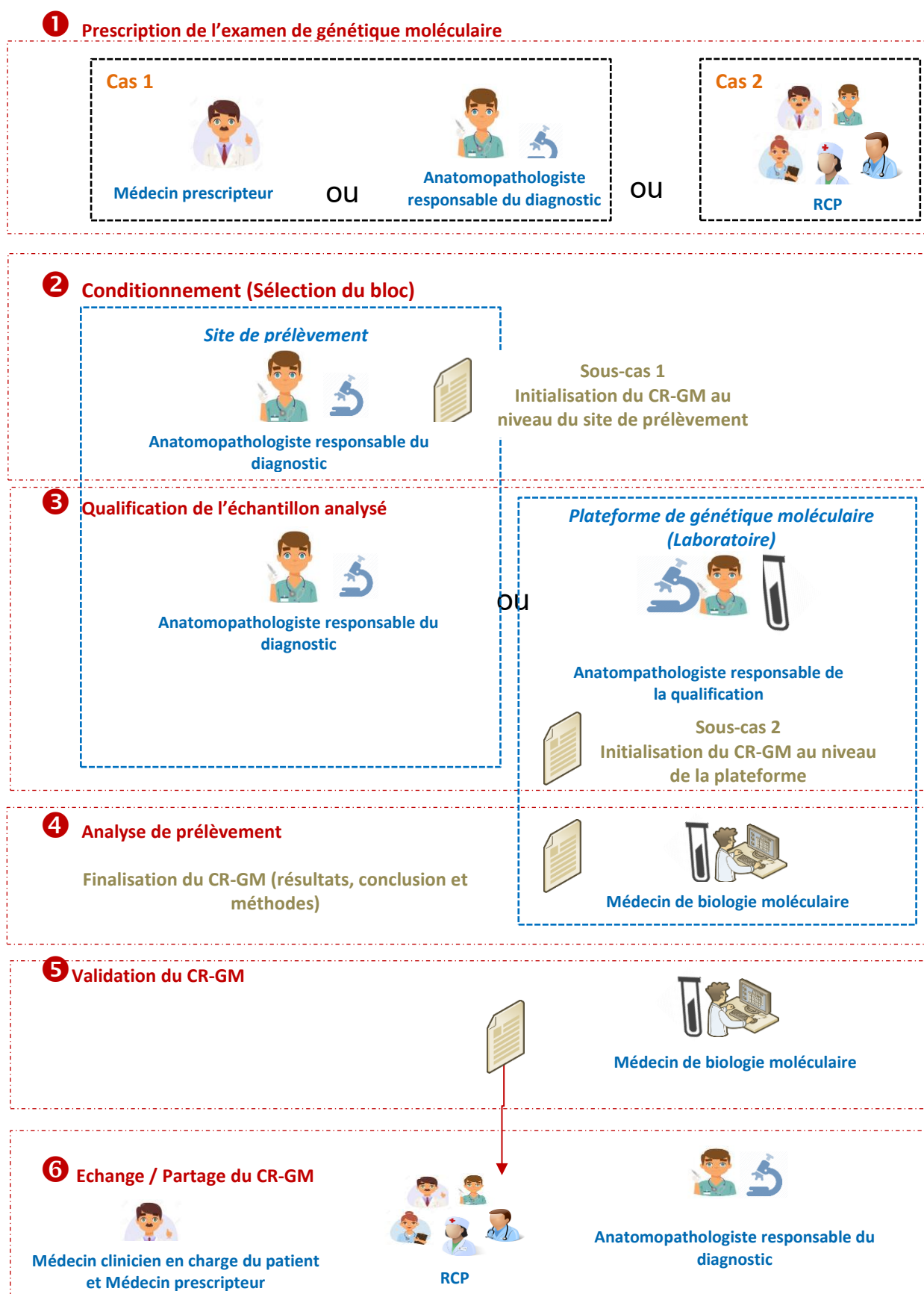


Figure 2 – Processus métier général (en 6 étapes) associé au CR-GM

3.4 Données

Le CR-GM contient sept rubriques :

1. Identification du laboratoire
2. Demande d'examen
3. Renseignements anatomo-cyto-pathologiques
4. Résultats de l'examen
5. Conclusion / Interprétation des résultats
6. Méthode
7. Validation du compte rendu

Des exemples de CR-GM sont présentés au paragraphe [3.1.5](#).

Le détail des informations contenues dans les rubriques sont décrites dans les tableaux des paragraphes suivants. Les colonnes de ces tableaux présentent :

Donnée	Description	Card	Type	Jeu de valeurs
Libellé de la donnée métier dans le formulaire	Description du contenu de la donnée métier	Cardinalité (1)	Type de donnée (2)	Terminologies ou Jeu de valeurs (JDV) ²²

(1) Cardinalité : nombre minimum et maximum d'instances pour une situation donnée :

Card	Définition
0..1	Aucune instance obligatoire mais au maximum une instance (l'élément est optionnel). <i>Exemple: Nom d'épouse</i>
1..1	Une et une seule instance (l'élément est obligatoire). <i>Exemple: Nom de famille</i>
0..*	Aucune instance ou plusieurs (l'élément est optionnel mais pas de limite quant au nombre). <i>Exemple: Alias</i>
1..*	Au minimum une instance (une instance au moins mais pas de limite quant au nombre). <i>Exemple: adresse</i>
0..n	0 instance au minimum, n instances au maximum (n entier) <i>Exemple: numéro(s) de téléphone</i>
1..n	1 instance au minimum, n instances au maximum (n entier) <i>Exemple: prénoms (n=3)</i>

(2) Les différents types de données utilisés dans les volets de contenus du CI-SIS sont les suivants :

Type	Définition
ST	Le type ST (String) représente une chaîne alphanumérique.
INT	Le type INT (Integer) représente un chiffre entier naturel signé ou non.
REAL	Le type REAL (Real) représente un chiffre décimal signé ou non.
TS	Le type TS (Timestamp) représente un horodatage. Son format et sa précision peuvent être précisés AAAA, JJMMAAAAHHMMSS, etc.
CD	Le type CD (Concept Descriptor) représente une donnée codée issue d'une liste finie d'éléments (value sets ou jeux de valeurs).
PQ	Le type PQ (Physical Quantity) représente une grandeur dimensionnée. Il est en général exprimé par une valeur réelle associée à une unité. Il peut aussi exprimer la grandeur mesurée dans plusieurs unités différentes. Le séparateur décimal est le point. Les unités sont codées selon le référentiel UCUM (http://unitsofmeasure.org/)
PN	Personne : Nom, Prénom, Adresse, Coordonnées de télécommunication, etc...
BL	Le type BL (Boolean) représente un booléen. Les valeurs attendues sont donc true (vrai) ou false (faux).
IVL PQ	Intervalle de grandeurs dimensionnées
IVL TS	Intervalle de dates
IVL REAL	Intervalle de réels non dimensionnés

²² Un jeu de valeur est une sélection de termes issus d'une ou plusieurs terminologies. Il peut également être défini ad hoc par les experts métiers.

3.4.1 Rubrique 1 : Identification du laboratoire

Donnée	Description	Card	Type	Jeu de valeurs
Identification du laboratoire	Nom du laboratoire de génétique moléculaire, en charge de la recherche de mutations.	[1..1]	ST	Néant

3.4.2 Rubrique 2 : Demande d'examen

3.4.2.1 Titre et numéro de l'examen

Donnée	Description	Card	Type	Jeu de valeurs
Titre de l'examen	Description de l'objectif de l'examen	[1..1]	ST	Néant
Examen N°	Numéro d'identification de l'examen. <i>Un examen est associé à un identifiant unique au niveau de la plateforme. Un nouvel examen sur un échantillon issu du même prélèvement (pièce opératoire) aura un identifiant d'examen différent.</i>	[1..1]	INT	Néant

3.4.2.2 Patient

Donnée	Description	Card	Type	Jeu de valeurs
Nom	Nom d'usage	[1..1]	ST	Néant
Nom de naissance	Nom de famille	[0..1]	ST	Néant
Prénom(s)		[1..*]	ST	Néant
Date de naissance	AAAA / AAAAMMJJ / AAAAMMJJhmm+/-ZZzz	[1..1]	TS	Néant
Sexe		[1..1]	CD	M/F/U

3.4.2.3 Prélèvement

Donnée	Description	Card	Type	Jeu de valeurs
Réalisé à partir du prélèvement référencé	Numéro d'identification du prélèvement (pièce opératoire) dans le site de prélèvement. <i>Le prélèvement est associé à un identifiant unique au niveau du site de prélèvement. Ce code est à distinguer du code de l'examen associé à l'échantillon analysé.</i>	[1..1]	INT	Néant
Prélèveur	médecin qui réalise le prélèvement	[1..1]	PN	Néant
Datant du	Date du prélèvement	[1..1]	TS	Néant
Reçu le	Date de réception du prélèvement par l'anatomopathologiste responsable du diagnostic.	[1..1]	TS	Néant

3.4.2.4 Prescription de l'examen

Donnée	Description	Card	Type	Jeu de valeurs
Prescrit par	Médecin prescripteur (Nom, Prénom, Coordonnées)	[1..1]	PN	Néant
Le	Date de la prescription	[1..1]	TS	Néant
Motif de l'analyse demandée	Précise le contexte clinique de la demande du médecin prescripteur	[1..1]	ST	Néant

3.4.2.5 Médecin clinicien en charge du patient

Donnée	Description	Card	Type	Jeu de valeurs
Médecin clinicien en charge du patient	Nom, Prénom, Coordonnées	[1..1]	PN	Néant

3.4.3 Rubrique 3 : Renseignements anatomo-cyto-pathologiques

3.4.3.1 Informations sur le prélèvement

Donnée	Description	Card	Type	Jeu de valeurs
Type de prélèvement d'origine	Mode de prélèvement	[1..1]	CD	JDV_TypePrelevOrigine-CISIS (1.2.250.1.213.1.1.5.148) dont les valeurs sont issues du dictionnaire D1 de la classification ADICAP et adapté aux besoins du compte rendu
Organe	Site du prélèvement	[1..1]	CD	JDV_Organe-CISIS (1.2.250.1.213.1.1.5.479) dont les valeurs sont issues du dictionnaire D3 (Appareils, organes et régions) de la classification ADICAP.
Type histologique et état tumoral	Pathologie tumorale (Définit la tumeur)	[1..1]	CD	JDV_TypeHisto_EtatTumora-CISIS (1.2.250.1.213.1.1.5.39) dont les valeurs sont issues du dictionnaire D5 de la classification ADICAP.
Conditionnement	Méthode de conditionnement	[1..1]	CD	JDV_Conditionnement-CISIS (1.2.250.1.213.1.1.5.149) dont les valeurs sont issues du dictionnaire D2 de la classification ADICAP.
Nature du matériel étudié	Nature du matériel étudié pour le séquençage	[1..1]	CD	JDV_NatureMaterielEtudie-CISIS (1.2.250.1.213.1.1.5.141) Jeu de valeurs spécifique Ou Texte libre

JDV_Organe-CISIS (1.2.250.1.213.1.1.5.479) : Dictionnaire D3 (Appareils, organes et régions) de la classification ADICAP.

Les zones anatomiques (Appareil, Organe et Région) sont codées par des codes mnémoniques alphabétiques (2 lettres).

- Le code 'Appareil' est défini par l'initiale de l'appareil suivie de la lettre Z (e.g. 'DZ' pour 'Appareil Digestif', 'EZ' pour 'Système Endocrine'...)
- Le code 'Organe' est déterminé par l'initiale de l'appareil ou du système auquel appartient l'organe suivi généralement de l'initiale de l'organe lui-même (e.g. 'DE' pour 'Estomac' (D=Système digestif et E=Estomac), 'ET' pour 'Thyroïde' (E=Système Endocrine et T=Thyroïde), ...).
- Le code 'Région' s'exprime par la lettre 'X' suivie de l'initiale de la région (eg. 'XE' pour 'Région encéphalique', 'XS' pour 'Membre supérieur').

Extrait du dictionnaire D3 de la terminologie ADICAP

Code	libellé
AZ	APPAREIL AERO-DIGESTIF SUPERIEUR SAI
AA	AMYGDALE PALATINE
AC	CAVUM (RHINOPHARYNX
AF	FOSSES NASALES
AH	HYPOPHARYNX
AL	LARYNX
...	

JDV_TypeHisto_EtatTumoral-CISIS (1.2.250.1.213.1.1.5.39) : JDV issu du dictionnaire D5 de la classification ADICAP.

Le dictionnaire D5 de la classification ADICAP regroupe les pathologies tumorales codées par des codes alphanumériques de 4 caractères.

- Le premier caractère est une lettre identifiant les grandes familles histogénétiques des tumeurs par leurs initiales :
 - A = tumeur adénomateuse –adénocarcinome
 - X = tumeur d'histogénèse indéterminée ou particulière
- Le deuxième caractère alphanumérique correspond au type de comportement
 - 7 = invasif
- Les troisièmes et quatrièmes caractères, comportent une lettre et un chiffre. Ils désignent les groupes S et les variétés de tumeurs dans ces groupes.

Le jeu de valeur à utiliser est l'ensemble des codes commençant par :

- 'A7__' (pour les Adénocarcinomes invasifs) et
- 'X7__' (nomenclature générale pour les tumeurs malignes d'histogénèse indéterminée ou particulière).

3.4.3.2 Informations sur la qualification

Donnée	Description	Card	Type	Jeu de valeurs
Pathologiste responsable du diagnostic	Nom, Prénom, Coordonnées	[1..1]	PN	Néant
Analyse réalisée par le Dr	Anatomoathologiste ayant réalisé la qualification (Anatomopathologiste responsable du diagnostic ou Anatomopathologiste responsable de la qualification) Nom, Prénom, Coordonnées	[1..1]	PN	Néant
comportant « X % » de cellules tumorales"	Quantification du pourcentage de cellules tumorales dans la zone sélectionnée par l'anatomopathologiste responsable du diagnostic ou l'anatomopathologiste responsable de la qualification.	[1..1]	PQ	Néant

3.4.4 Rubrique 4 : Résultats de l'examen

3.4.4.1 Analyse non réalisée

Si l'analyse n'a pas été réalisée :

- Afficher le libellé « **Analyse non réalisée** »
- Ne pas afficher les autres sous-rubriques de la rubrique « Résultats de l'examen » (puisqu'elles seront vides).

Les raisons pour lesquelles l'analyse n'a pas été réalisée sont décrites dans la rubrique « Conclusion / Interprétation des résultats » (sous rubrique « Résultats douteux ou absents »).

RÉSULTATS
▪ Analyse non réalisée

Donnée	Description	Card	Type	Jeu de valeurs
Analyse non réalisée	booléen (oui/non)	[1..1]	BL	Néant

3.4.4.2 Analyse réalisée

Si l'analyse a été réalisée, afficher les sous-rubriques :

- Résultats avec mutation
- Résultats sans mutation
- Résultats non interprétables
- Comparaison avec résultats antérieurs

RÉSULTATS			
▪ Variants dont l'impact clinique est connu (classe 5, avec AMM dans la pathologie)			
Gène	Séquence de référence	Variant	Altération protéique
EGFR	NM_005228.3	c.2573T>G	p.Leu858Arg
▪ Variants à discuter en staff moléculaire (classe 4 et classe 5 sans AMM dans la pathologie)			
Gène	Séquence de référence	Variant	Altération protéique
MET	NM_001127500.1	c.2942-2A>G	Variant d'épissage
▪ Autres variants dont la valeur prédictive est inconnue (Classe 3)			
Gène	Séquence de référence	Variant	Altération protéique
▪ Gènes pour lesquels aucune anomalie n'a été retrouvée : KRAS, BRAF, PI3KCA, ERBB2, AKT1, ALK, CDKN2A, CTNNB1, DDR2, ERBB4, FGFR2, FGFR3, H3F3A, HIST1H3B, HRAS, IDH1, IDH2, KIT, MAP2K1, NRAS, PDGFRA, PIK3R1, PTEN, STK11			
▪ Résultats non interprétables pour le(s) gène(s) : N/A			
▪ Comparaison avec résultats antérieurs : N/A			

3.4.4.2.1 Résultats avec mutation

L'observation de zéro, une ou plusieurs mutations dans chacun des 3 cas suivants est possible :

- Variants dont l'impact clinique est connu (classe 5 avec AMM dans la pathologie²³)
- Variants à discuter en staff moléculaire (classe 4 et classe 5 sans AMM dans la pathologie)
- Autres variants dont la valeur prédictive est inconnue (Classe 3)

Donnée	Description	Card	Type	Jeu de valeurs
Gène	Identification du gène ayant une mutation identifiée	[0..*]	CD/ST	Terminologie HGNC Possibilité de texte libre si gène non répertorié.
Séquence de référence	Identification de la séquence de référence	[1..1]	ST	
Variant	Identification du variant	[1..1]	ST	
Altération protéique	Identification de l'impact de la mutation sur la protéine codée	[0..1]	ST	

²³ classification UNCseq (Hayes et Kim, 2015) :
The next steps in next-gen sequencing of cancer genomes.
J Clin Invest. 2015;125(2):462-468.

3.4.4.2.2 Résultats sans mutation

Donnée	Description	Card	Type	Jeu de valeurs
Gène(s) pour lesquels aucune anomalie n'a été retrouvée	Identification des gènes n'ayant aucune mutation identifiée.	[0..*]	CD/ST	Terminologie HGNC Possibilité de texte libre si gène non répertorié.

3.4.4.2.3 Résultats non interprétables

Donnée	Description	Card	Type	Jeu de valeurs
Résultats non interprétables pour le(s) gène(s)	Identification du (des) gène(s) pour le(s)quel(s) le résultat n'est pas interprétable	[0..*]	CD/ST	Terminologie HGNC Possibilité de texte libre si gène non répertorié.

Le texte « **en raison d'une profondeur de séquençage insuffisante** » sera ajouté en fonction de la méthode de séquençage utilisée (NGS ou pas).

3.4.4.2.4 Comparaison avec résultats antérieurs

Donnée	Description	Card	Type	Jeu de valeurs
Comparaison avec résultats antérieurs	Description des résultats obtenus précédemment et leurs comparaisons avec les résultats actuels	[0..1]	ST	

3.4.5 Rubrique 5 : Conclusion/ Interprétation des résultats en l'état actuel des connaissances

Chaque rubrique comporte une phrase type à choisir parmi celles proposées et à compléter avec des valeurs choisies dans des jeux de valeurs selon les résultats.

Dans les sous-paragraphes suivants, la phrase type est en noir et les valeurs à compléter en bleu.

Il est possible de compléter ou remplacer la phrase type par un [commentaire] libre.

3.4.5.1 Analyse non réalisée

Les 2 phrases types :

- Étant donnée la [jeu de valeur 2] de l'[jeu de valeur 3] extrait du prélèvement transmis, l'analyse n'est pas réalisable. Un nouveau prélèvement serait nécessaire.
- Analyse non réalisable car [jeu de valeur 4]. Un nouveau prélèvement serait nécessaire.

Donnée	Description	Card	Type	Jeu de valeurs
[jeu de valeur 2]	Qualification de la fraction génomique analysée	[1..1]	CD	JDV_QualificationFraction-CISIS (1.2.250.1.213.1.1.5.145) : • qualité • quantité
[jeu de valeur 3]	Nature de la fraction génomique analysée	[1..1]	CD	JDV_NatureFraction-CISIS (1.2.250.1.213.1.1.5.146) : • ADN • ARN
[jeu de valeur 4]	Raison de non réalisation de l'analyse	[1..1]	CD	JDV_RaisonNonRealisation-CISIS (1.2.250.1.213.1.1.5.144) : • Tissu nécrosé • Bloc épuisé
[commentaire]	Permet de remplacer les phrases type par une conclusion spécifique ou de compléter la phrase type.	[0..1]	ST	Néant

3.4.5.2 Analyse réalisée

Cette rubrique contient 4 sous-rubriques :

- Résultats avec une mutation observée
- Résultat sans mutation
- Résultats non interprétables
- Suspicion d'une amplification ou d'une délétion

3.4.5.2.1 Résultats avec une mutation observée

Les 3 phrases types :

- Présence de la mutation [variant] du gène [gène ayant une mutation identifiée] conférant une [jeu de valeur1] à la classe [nom de la classe de thérapie ciblée].
- Présence d'une mutation du gène [gène ayant une mutation identifiée] de valeur prédictive indéterminée de réponse à la classe [nom de la classe de thérapie ciblée].
- Présence d'une mutation du (des) gène(s) [gène(s) ayant une mutation identifiée] à discuter en staff moléculaire.

Donnée	Description	Card	Type	Jeu de valeurs
[gène ayant une mutation identifiée]	Identification du gène muté	[0..*]	CD/ST	Valeur identique à celle de la donnée [Gène ayant une mutation identifiée] décrite au §3.4.4.2.1
[variant]	Identification du variant	[1..1]	ST	Valeur identique à celle de la donnée [Variant] décrite au §3.4.4.2.1
[jeu de valeur1]	Impact de la mutation	[1..1]	CD	JDV_ImpactMutation-CISIS (1.2.250.1.213.1.1.5.142) : • Sensibilité, • Résistance
[nom de la classe de thérapie ciblée]	Nom de la Classe de thérapie ciblée. La précision du principe actif est exclue	[1..1]	CD	JDV_ClasseThérapie-CISIS (1.2.250.1.213.1.1.5.143) dont les valeurs sont issues de la classification ATC • L01XC : Anticorps monoclonaux • L01XE : Inhibiteurs de la protéine kinase • L01XX : Autres agents antinéoplasiques
[commentaire] (par gène)	Permet de remplacer la phrase type par une conclusion spécifique ou de compléter la phrase type.	[0..1]	ST	Néant
[commentaire] (général)	Permet de remplacer l'ensemble des phrases types	[0..1]	ST	Néant

3.4.5.2.2 Résultats sans mutation

Les 2 phrases types :

- Dans la limite des techniques utilisées, aucune mutation n'a été détectée dans le(s) gènes(s) [gène(s) n'ayant aucune mutation identifiée].
- Dans la limite des techniques utilisées, aucune mutation n'a été détectée dans le(s) gènes(s) [gène(s) n'ayant aucune mutation identifiée]. Étant donné le faible pourcentage (< [pourcentage] %) de cellules tumorales présentes dans l'échantillon analysé, ce résultat est non contributif : il est donc recommandé d'effectuer un contrôle sur un prélèvement plus riche en cellules tumorales.

Donnée	Description	Card	Type	Jeu de valeurs
[gène(s) n'ayant aucune mutation identifiée]	Identification du gène analysé	[0..*]	CD/ST	Valeur identique à celle de la donnée [Gène ayant une mutation identifiée] décrite au §3.4.4.2.2
[pourcentage]	Valeur de la sensibilité	[0..1]	REAL	Néant
[commentaire] (par gène)	Permet de remplacer la phrase type par une conclusion spécifique ou de compléter la phrase type.	[0..1]	ST	Néant
[commentaire] (général)	Permet de remplacer l'ensemble des phrases types	[0..1]	ST	Néant

3.4.5.2.3 Résultats non interprétables

La phrase type :

- Étant donnée la [jeu de valeur 2] de l'[jeu de valeur 3] extrait du prélèvement transmis, l'analyse n'est pas interprétable. Un nouveau prélèvement serait nécessaire.

Donnée	Description	Card	Type	Jeu de valeurs
[jeu de valeur 2]	Qualification de la fraction génomique analysée	[1..1]	CD	JDV_QualificationFraction-CISIS (1.2.250.1.213.1.1.5.145) : • qualité • quantité
[jeu de valeur 3]	Nature de la fraction génomique analysée	[1..1]	CD	JDV_NatureFraction-CISIS (1.2.250.1.213.1.1.5.146) : • ADN • ARN
[commentaire]	Permet de remplacer la phrase type par une conclusion spécifique ou de compléter la phrase type.	[0..1]	ST	Néant

3.4.5.2.4 Suspicion d'une amplification ou d'une délétion

La phrase type :

- Par ailleurs, détection d'un gain/perte de copies du (des) gène(s) [gène(s) X] suggérant l'existence d'une amplification/délétion du (des) gène(s). Ce résultat doit impérativement être vérifié par une technique complémentaire validée. L'intérêt clinique de cette altération est à discuter en staff moléculaire.

Donnée	Description	Card	Type	Jeu de valeurs
[gène(s) X]	Identification du (des) gène(s) analysé(s)	[0..*]	CD/ST	Terminologie HGNC Possibilité de texte libre si gène non répertorié.
[commentaire]	Permet de remplacer la phrase type par une conclusion spécifique ou de compléter la phrase type.	[0..1]	ST	Néant

Les gènes listés dans cette rubrique n'apparaissent pas dans la rubrique 4 'Résultats de l'examen'.

3.4.6 Rubrique 6 : Méthode

Cette rubrique permet de décrire la (les) méthode(s) utilisée(s) pour l'extraction et l'analyse.

Elle est composée d'un texte type à compléter avec des valeurs à choisir dans des jeux de valeurs ou avec des textes libres. *Ci-après, le texte type est en noir et les valeurs à compléter en bleu :*

- Analyse réalisée à partir du matériel tumoral : [matériel étudié], après [jeu de valeur 6]
- Méthode d'extraction de l'ADN génomique tumoral : [texte libre 1]
- Méthode d'analyse : [texte libre 2],
- Séquenceur utilisé : [texte libre 3]
- Sensibilité: [valeur de sensibilité] % de cellules mutées
- Profondeur minimale: [texte libre 4]
- Version du génome de référence utilisé [texte libre 5]
- Liste des gènes et exons analysés : { [gène X] ([numéro(s) de(s) l'exon(s))] }
- Niveau de couverture des exons analysés [texte libre 6]
- Séquence de référence [texte libre 7]
- Version du pipeline d'analyse [texte libre 8]

Il est possible de compléter ou remplacer la phrase type par un [Commentaire] libre.

Donnée	Description	Card	Type	Jeu de valeurs
[matériel étudié]	Nature du matériel étudié pour l'examen ou le séquençage	[1..1]	CD	JDV_NatureMaterielEtudie-CISIS (1.2.250.1.213.1.1.5.141) Jeu de valeurs spécifique ou Texte libre si 'Autre (préciser)'
[jeu de valeur 6]	Méthode de préparation de l'échantillon analysé	[1..1]	CD/ST	JDV_MethodePreparationEchantillon-CISIS (1.2.250.1.213.1.1.5.151) Jeu de valeurs spécifique ou Texte libre si 'Autre (préciser)'
[texte libre 1 à 8]	A compléter selon le contexte	[1..1]	ST	Néant
[valeur de sensibilité]	Seuil de sensibilité des cellules mutées	[1..1]	REAL	Néant
[gène X]	Identification du gène analysé	[1..*]	CD/ST	Terminologie HGNC Possibilité de texte libre si gène non répertorié.
[(numéro(s) de(s) l'exon(s))]	Numéro de l'exon	[1..*]	INT	Néant
[Commentaire]	Permet de remplacer la phrase type par une conclusion spécifique ou de compléter la phrase type.	[0..1]	ST	Néant

3.4.7 Rubrique 7 : Statut du compte rendu

Cette rubrique permet d'indiquer l'état d'avancement du compte-rendu :

- **en cours d'élaboration** : le statut du document est "En cours".
- **complet** : le statut du document est "Complété".
- **validé par le médecin de biologie moléculaire qui prend alors la responsabilité du document** : le statut du document est "Validé".

Donnée	Description	Card	Type	Jeu de valeurs
Statut du document	Correspond à l'état d'avancement du CR-GM	[1..1]	CD	JDV_StatutDoc-CISIS (1.2.250.1.213.1.1.5.93)
Fait à	Lieu	[1..1]	ST	Néant
Le	Date	[1..1]	TS	Néant
Signature	PS	[1..1]	PN	Néant

4 Modélisation

4.1 Méthode d'élaboration des spécifications techniques

Les spécifications techniques présentées dans ce document suivent la **méthode d'élaboration des spécifications fonctionnelles des échanges élaborée par l'ANS (1)**.

Cette méthode est constituée de plusieurs étapes :

- Etape 1: Organisation du contexte métier
- Etape 2: Définition des processus collaboratifs
- Etape 3: Description des processus collaboratifs et identification des flux
- Etape 4: Identification des concepts véhiculés dans les flux d'informations et correspondance avec les classes et attributs du MOS
- Etape 5 : Modélisation des flux

4.2 Étape 1: Organisation du contexte métier

On s'attache ici à décrire la vue métier et à identifier le ou les processus collaboratifs.

Le processus principal considéré est le **processus de « Production du Compte rendu de génétique moléculaire »** (ou « Production du CR-GM »), de son initiation à sa validation.

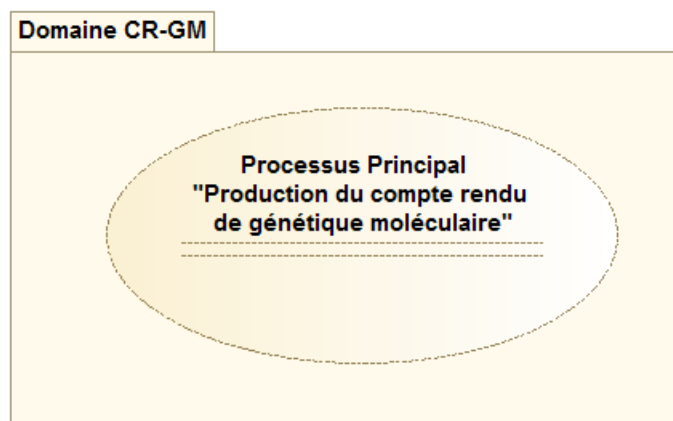


Figure 3 – Diagramme de contexte du Domaine CR-GM

Hors périmètre du processus considéré

- L'identification des patients éligibles et la prescription de l'examen de génétique moléculaire.
- Le prélèvement de la pièce tissulaire nécessaire à la réalisation de l'examen.
- La signature électronique du CR-GM.
- L'échange et le partage du CR-GM. Comme tous les documents de santé spécifiés dans le CISO-SIS, il peut être échangé via messagerie sécurisée de santé et mis en partage (dans le DMP du patient notamment).
- L'exploitation du CR-GM et de ses données par un autre processus.

4.3 Étape 2: Définition des processus métier collaboratifs

*On s'attache ici à décrire **chaque processus collaboratif** par un **diagramme de cas d'utilisation**.*

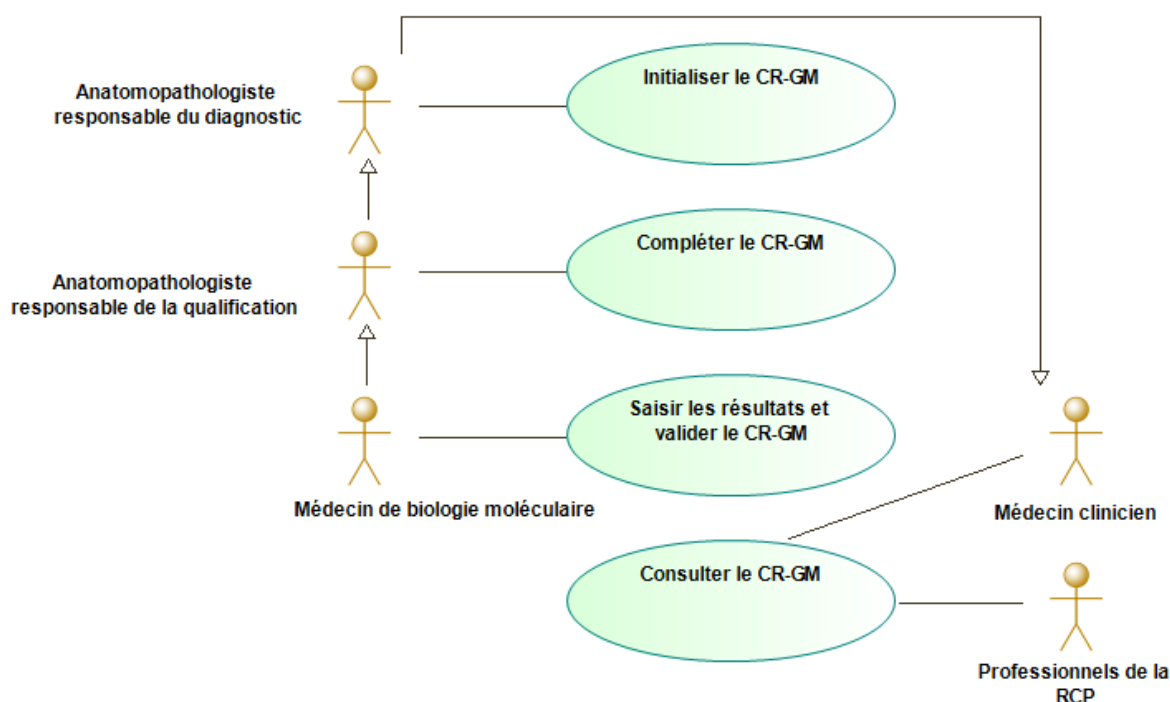


Figure 4 – Diagramme de cas d'utilisation « Production du CR-GM »

Note de lecture : Dans le diagramme de cas d'utilisation, il existe des relations d'héritage entre les acteurs. Un acteur qui hérite d'un autre acteur hérite de toutes ses associations :

Exemples :

- Le médecin clinicien a le droit de consulter le CR-GM. L'anatomopathologiste responsable du diagnostic hérite de ce droit, tout comme l'anatomopathologiste responsable de la qualification et le médecin de biologie moléculaire.
- L'anatomopathologiste responsable du diagnostic a le droit d'Initialiser le CR-GM' et de 'Saisir informations sur la qualification'. L'anatomopathologiste responsable de la qualification et le médecin de biologie moléculaire héritent de ces droits.
- L'anatomopathologiste responsable de la qualification a le droit de compléter le CR-GM
- Le médecin de biologie moléculaire hérite du droit 'Compléter le CR-GM' et a le droit de le valider. Les autres acteurs n'héritent pas de ces droits.

Description des acteurs

Acteur	Description
Anatomopathologiste responsable du diagnostic	C'est l'anatomopathologiste détenteur du prélèvement. Il peut initialiser le CR-GM avec les informations de la Rubrique 2 (sauf le Titre et le Numéro de l'examen) et de la Rubrique 3. Il peut consulter le CR-GM validé qui lui a été transmis via la messagerie sécurisée de santé.
Anatomopathologiste responsable de la qualification	Après réception du prélèvement et des informations du site de prélèvement, il peut initialiser ou compléter le CR-GM avec les informations de la Rubrique 1, de la Rubrique 2 (notamment le Titre et le Numéro de l'examen et la date de réception du prélèvement) et de la Rubrique 3. Il peut aussi consulter le CR-GM validé qui lui a été transmis via la messagerie sécurisée de santé.
Médecin de biologie moléculaire	Il réalise l'examen. Il peut initialiser ou compléter le CR-GM dans sa totalité. Il complète notamment le CR-GM pour les Rubriques 4 (Résultats), 5 (Conclusion / interprétation) et 6 (Méthode). Il valide le CR-GM. Il transmet le CR-GM validé par messagerie sécurisée de santé aux acteurs impliqués dans la prise en charge du patient. Il peut mettre le CR-GM en partage dans le DMP du patient.
Professionnels de la RCP	Le coordinateur et les membres de la RCP peuvent consulter le CR-GM validé qui leur a été transmis par messagerie sécurisée de santé.
Médecin clinicien	Il peut consulter le CR-GM validé qui lui a été transmis via la messagerie sécurisée de santé.

Description des cas d'utilisation

Cas d'utilisation	Description
Initialiser CR-GM	Le CR-GM est initialisé avec les informations sur le patient, la prescription, le prélèvement et les renseignements anatomocytopathologiques. Selon les cas, cela peut se faire soit sur le site de prélèvement, soit sur la plateforme de génétique moléculaire (le laboratoire).
Compléter le CR-GM	Compléter la saisie de la Rubrique 1 et des informations de la Rubrique 2 (Titre et le Numéro de l'examen et la date de réception du prélèvement) du CR-GM. Cette action se fait sur la plateforme de génétique moléculaire (le laboratoire).
Saisir les résultats	Après l'examen, le médecin de biologie moléculaire saisit les résultats, la conclusion et l'interprétation des résultats ainsi que la méthode.
Valider le CR-GM	Le CR-GM est validé par le médecin de biologie moléculaire.
Consulter le CR-GM	Le CR-GM validé par le médecin de biologie moléculaire peut être consulté par les acteurs.

4.4 Étape 3: Description du processus et identification des flux

On s'attache ici à décrire chaque processus collaboratif et à le modéliser avec un diagramme d'activité.

4.4.1 Description du processus

Le processus principal considéré est le **processus de « Production du Compte rendu de génétique moléculaire »** (ou « Production du CR-GM »), de son initiation à sa validation.

En fonction du moment où les données sont disponibles, qui dépend souvent de l'organisation mise en place entre les laboratoires du site de prélèvement et de la plateforme de GM :

- certaines informations du CR-GM peuvent être saisies soit au niveau du laboratoire du site de prélèvement, soit au niveau du laboratoire de la plateforme de GM ;
- d'autres ne peuvent être saisies qu'au niveau du laboratoire de la plateforme de GM.

Le tableau ci-dessous permet d'identifier les différents cas possibles :

Données du CR-GM	Site de prélèvement	Plateforme de GM	
	Anatomopathologiste responsable du diagnostic	Anatomopathologiste responsable de la qualification	Médecin de biologie moléculaire
Rubrique 1			
Identification du laboratoire		X	X
Rubrique 2			
Titre, Numéro de l'examen et date de réception du prélèvement		X	X
Patient	X	X	X
Numéro et date du prélèvement	X	X	X
Prescription de l'examen	X	X	X
Médecin clinicien en charge du patient	X	X	X
Rubrique 3			
Informations sur le prélèvement	X	X	X
Informations sur la qualification	X	X	X
Rubrique 4			
Résultats			X
Rubrique 5			
Conclusion / Interprétation			X
Rubrique 6			
Méthode			X
Rubrique 7			
Statut du document : en cours	X	X	X
Statut du document : finalisé	X	X	X
Statut du document : validé			X

A partir de là, trois scénarios génériques ont été identifiés :

- Initialiser le CR-GM avec les informations sur le patient, le prélèvement et la qualification de celui-ci au niveau du site de prélèvement et compléter le CR-GM au niveau de la plateforme de GM
- Initialiser le CR-GM avec les informations sur le patient, le prélèvement au niveau du site de prélèvement et compléter le CR-GM avec la qualification et les résultats de l'examen au niveau de la plateforme de GM
- Initialiser le CR-GM et compléter le CR-GM au niveau de la plateforme de GM

Les trois diagrammes d'activités correspondant à ces 3 scénarios possibles sont présentés ci-après.

4.4.2 Diagrammes d'activité

- **Diagramme d'Activités 1** : Initialiser le CR-GM avec les informations sur la qualification au niveau du site de prélèvement et compléter le CR-GM au niveau de la plateforme de GM

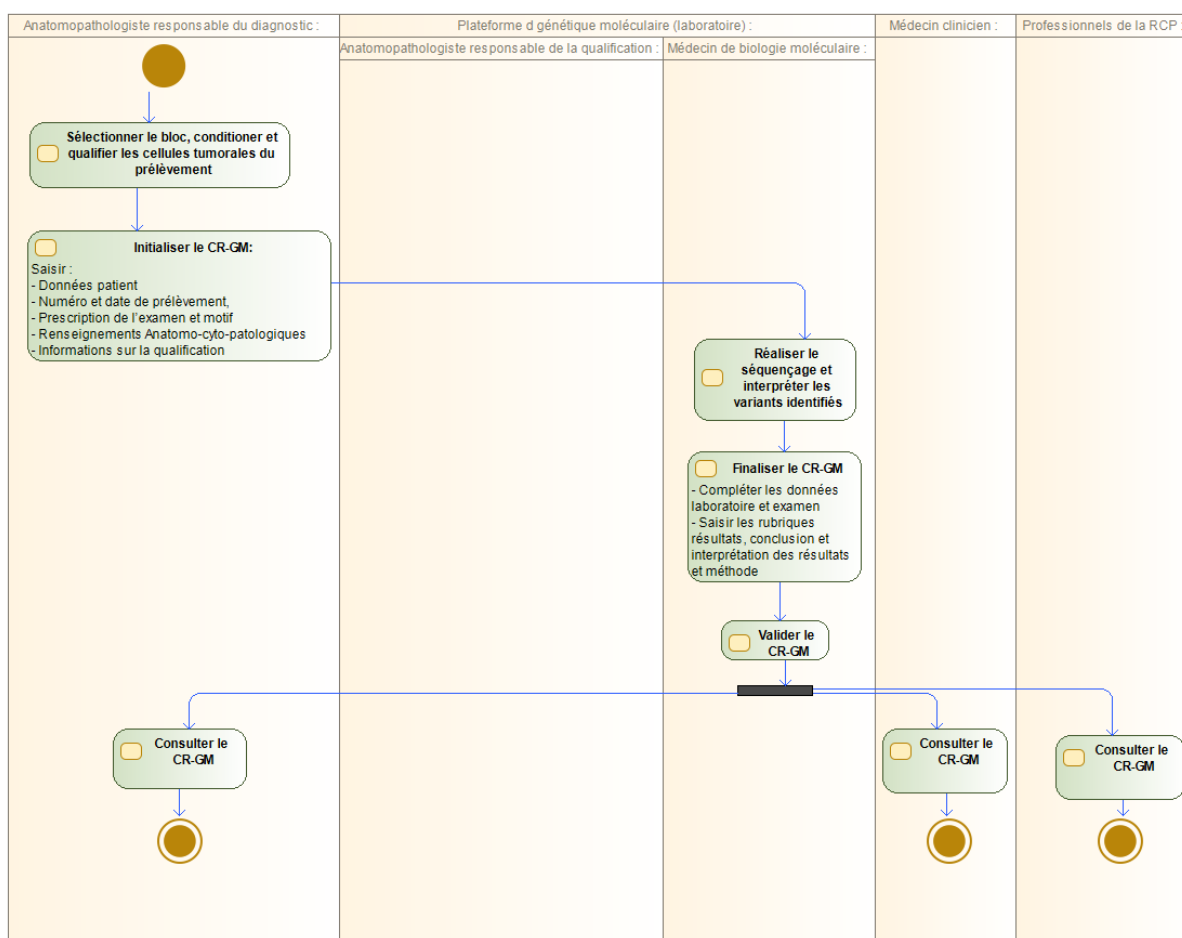


Figure 5 – Diagramme d'activités 1 : Initialiser le CR-GM avec qualification au niveau du site de prélèvement

- **Diagramme d'Activités 2 : Initialiser le CR-GM sans les informations sur la qualification au niveau du site de prélèvement et compléter le CR-GM au niveau de la plateforme de GM**

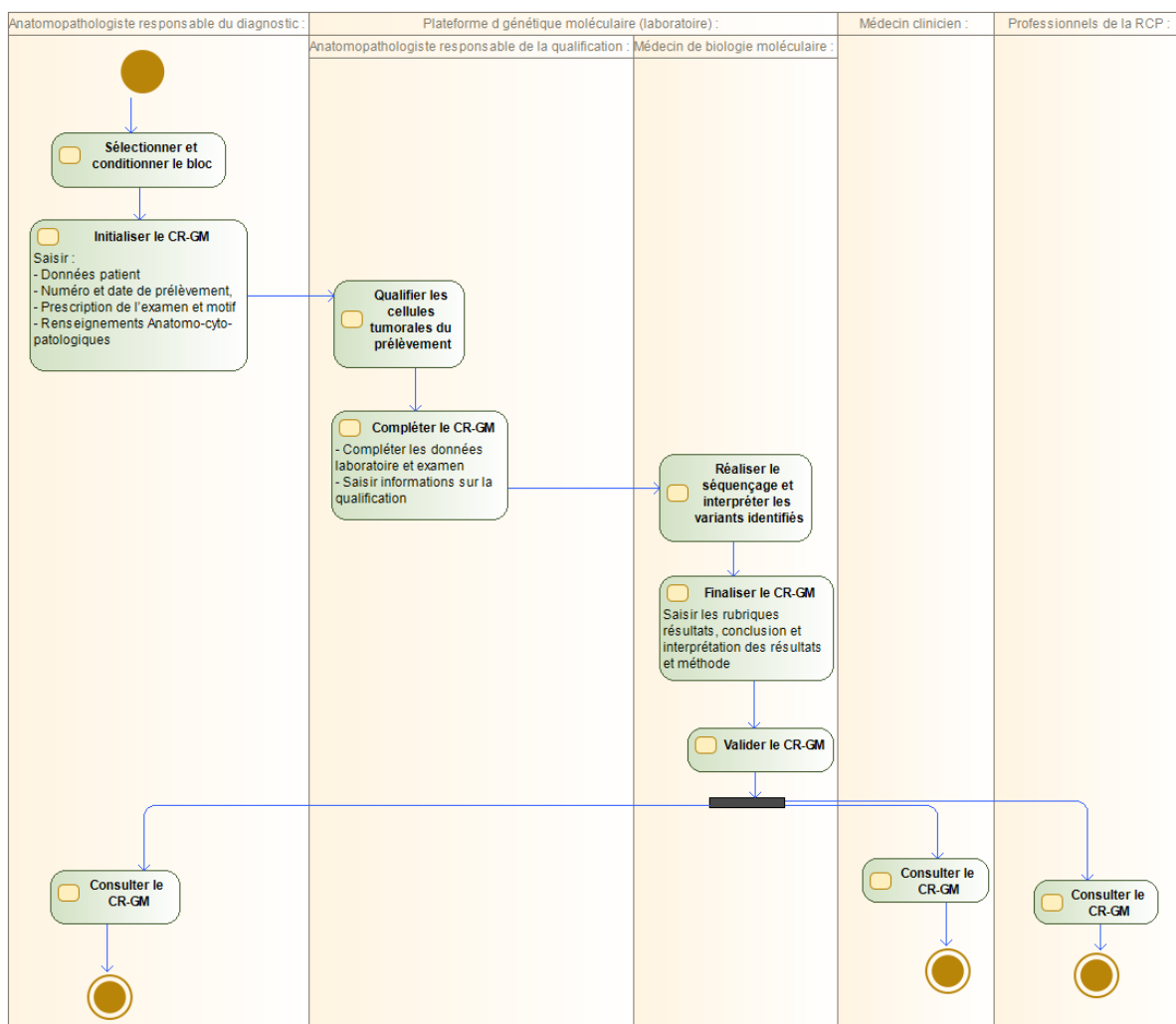


Figure 6 – Diagramme d'activités 2 : Initialiser le CR-GM sans qualification au niveau du site de prélèvement

➤ **Diagramme d'Activités 3 : Initialiser le CR-GM et compléter le CR-GM au niveau de la plateforme de GM**

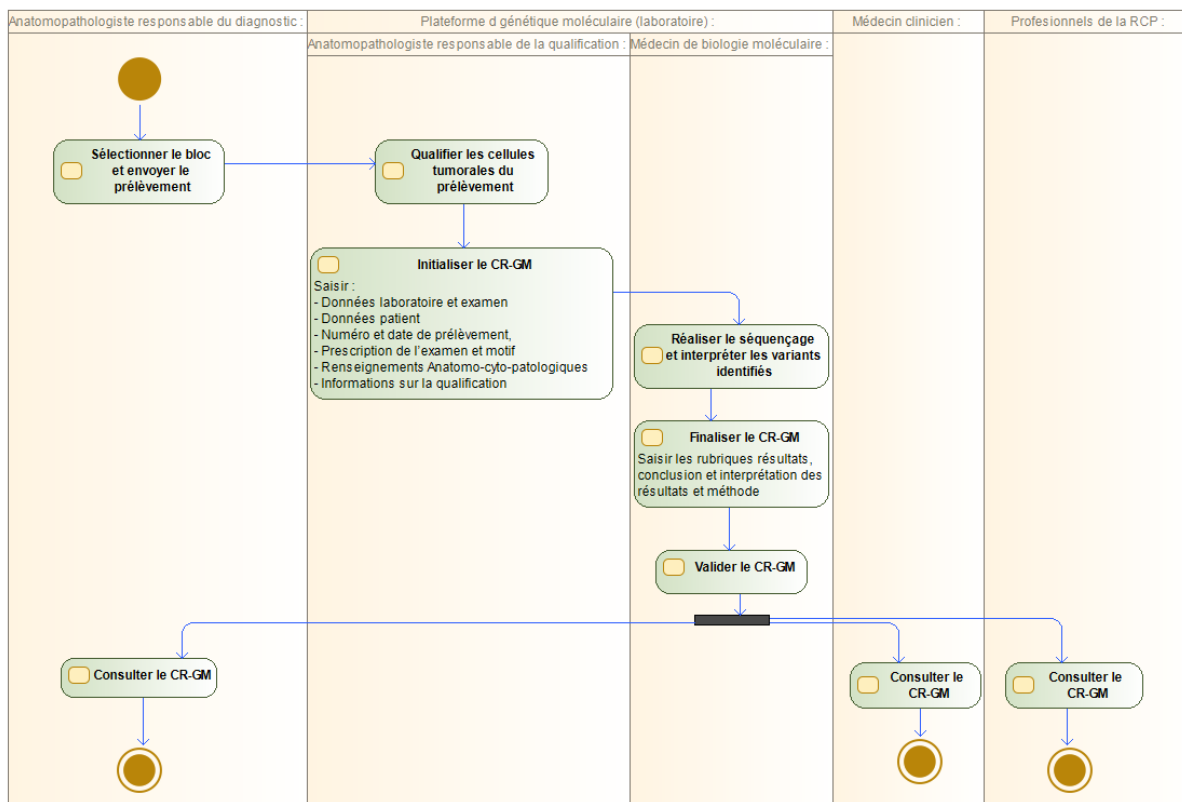


Figure 7 – Diagramme d'Activités 3 : Initialiser le CR-GM et compléter le CR-GM au niveau de la plateforme de GM

4.4.3 Synthèse des flux d'informations

Processus	Nom du flux	Émetteur	Récepteur	Nature du flux
Initialiser le CR-GM	CR- GM non validé	Anatomopathologiste responsable du diagnostic	Anatomopathologiste responsable de la qualification	Flux structuré
Compléter le CR-GM	CR- GM non validé	Anatomopathologiste responsable de la qualification	Médecin de biologie moléculaire	Flux structuré
Saisir les résultats et valider le CR-GM	CR- GM validé	Médecin de biologie moléculaire	Médecin de biologie moléculaire	Flux structuré
Échanger le CR- GM <i>(Hors périmètre)</i>	CR- GM validé	Médecin de biologie moléculaire	Anatomopathologiste responsable du diagnostic	Flux structuré
		Médecin de biologie moléculaire	Médecin clinicien	Flux structuré
		Médecin de biologie moléculaire	PS de la RCP	Flux structuré

Comme tous les documents de santé spécifiés dans le CI-SIS, le CR-GM peut être échangé via les messageries sécurisées de santé (en respectant les exigences du volet « Échange de documents de santé » du CI-SIS) ou mis en partage dans le DMP (en respectant les exigences du volet « Partage de documents de santé » du CI-SIS).

La manière dont les acteurs accèdent aux documents est considérée comme hors périmètre de ce volet.

4.5 Étape 4 : Identification des concepts véhiculés dans les flux d'informations et correspondance avec les classes et attributs du MOS

On s'attache ici à lister les concepts métier et identifier les classes génériques du MOS.

Les classes génériques du MOS (dans la colonne 'Classe') sont identifiées par le préfixe 'MOS_'.

Pour tout concept n'ayant pas d'équivalence avec une classe générique du MOS, on crée la classe correspondant à ce concept métier.

Lien vers le MOS au format HTML : <https://mos.esante.gouv.fr/0.html>

Concept métier	Classe	Extension	Restriction	Equivalence
Données administratives				
Personne physique	MOS_PersonnePhysique			X
Patient	MOS_PersonnePriseCharge			X
Professionnel de santé	MOS_Professionnel			X
Entité géographique	MOS_EntiteGeographique			X
Laboratoire	Laboratoire			
Médecin qui prescrit l'examen	MedecinPrescripteur			
Anatomopathologiste responsable du diagnostic	AnatomopathologisteResponsableDiagnostic			
Anatomopathologiste responsable de la qualification	AnatomopathologisteResponsableQualification			
Médecin de biologie moléculaire	MedecinBiologieMoleculaire			
Prescription de l'examen de génétique moléculaire	Prescription			
Document : Compte rendu de génétique moléculaire	Document			
Données médicales				
Examen de génétique moléculaire	Examen			
Prélèvement	Prelevement			
Qualification	Qualification			
Résultats de l'examen	ResultatsExamen			
Gène sur lequel une analyse a été faite	Gene			
Exon	Exon			
Variant	Variant			
Impact de la mutation	ImpactMutation			
Classe de thérapie ciblée	ClasseTherapie			

4.6 Étape 5 : Modélisation des flux

On s'attache ici à élaborer le modèle de chaque flux à partir des concepts métier et des classes. Le modèle de chaque flux d'informations est modélisé par un diagramme de classes UML.

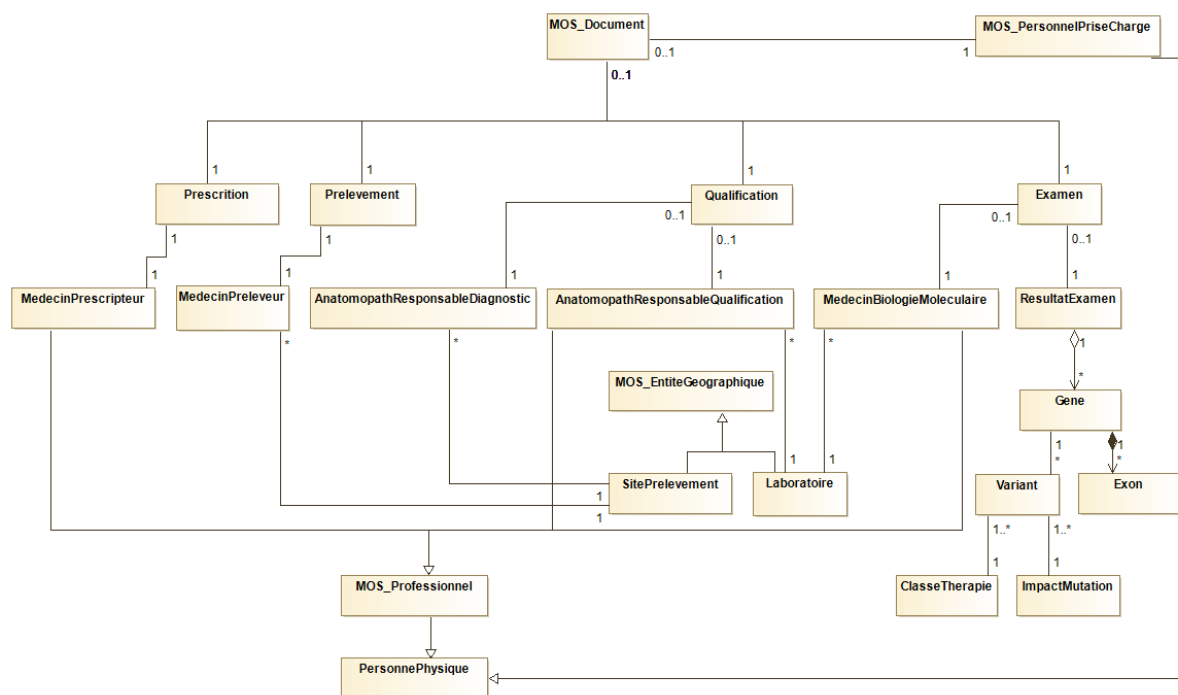


Figure 8 – Diagramme de classes du CR-GM

5 Annexes

5.1 Acronymes

Ce paragraphe a pour objectif de préciser la signification des acronymes utilisés dans ce document.

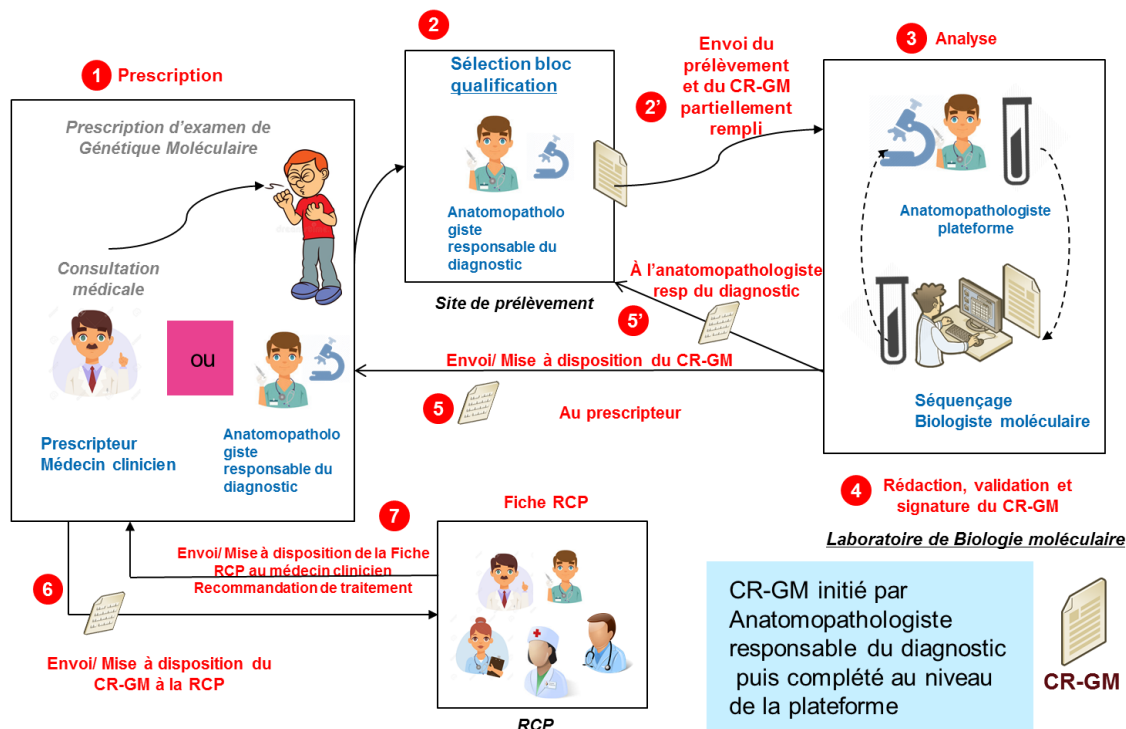
Acronyme	Définition
ADICAP	Association pour le développement de l'informatique en cytologie et en anatomopathologie
ANS	Agence du numérique en santé
CI-SIS	Cadre d'Interopérabilité des Systèmes d'Information de Santé
CR-GM	Compte-rendu de génétique moléculaire
ES	Etablissement de santé
FRCP	Fiche RCP, aussi appelé Compte Rendu de RCP
INCa	Institut National du Cancer
JDV	Jeu de valeurs
MOS	Modèles des Objets de Santé
PS	Professionnel de santé
RCP	Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

5.2 Documents de référence

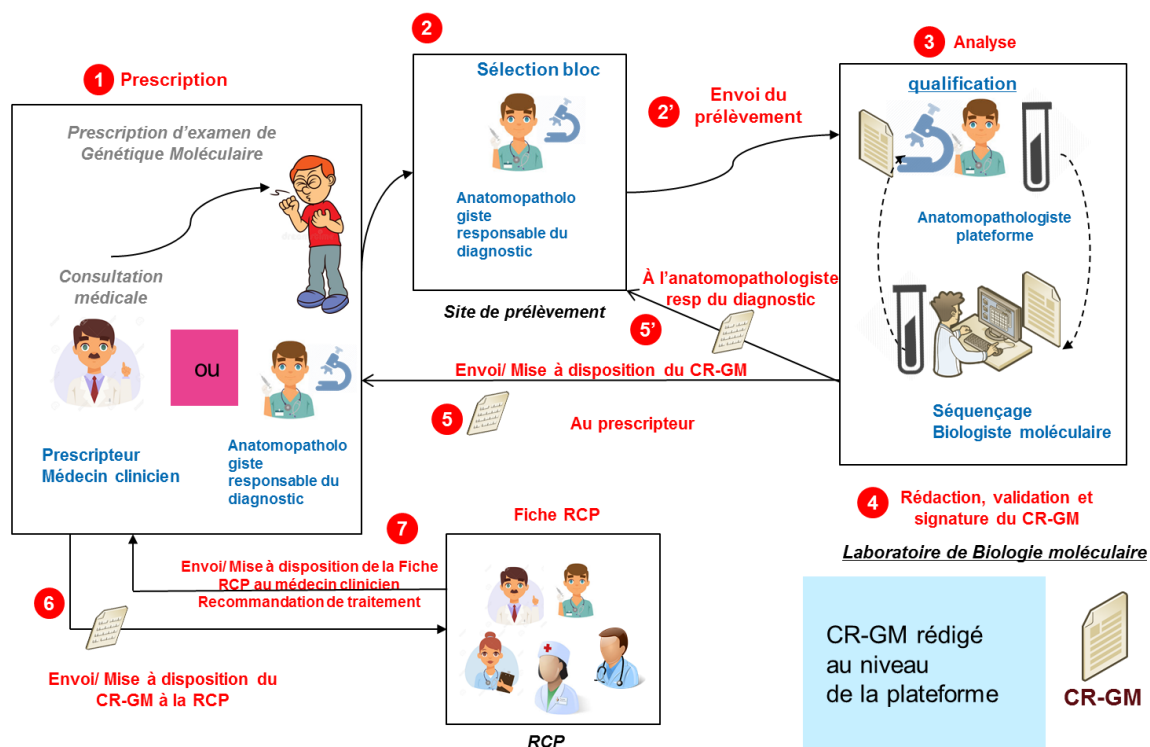
1. **ANS.** *Méthode d'élaboration des spécifications fonctionnelles des échanges.*

5.3 Schémas illustratifs des cas d'usages

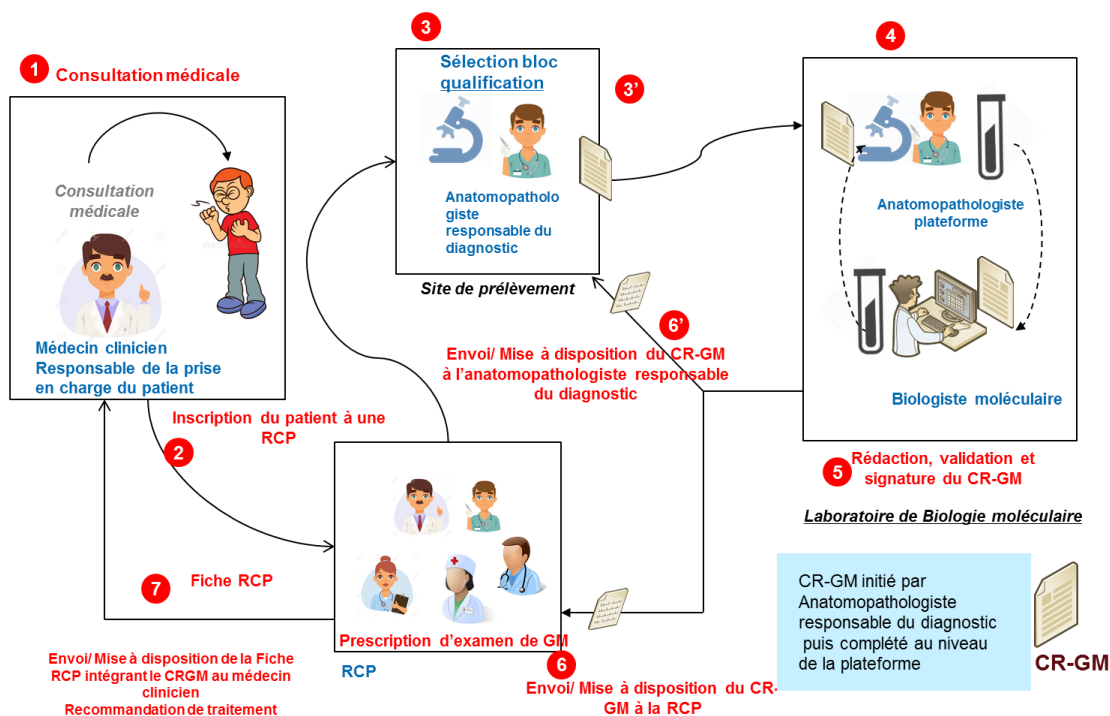
Cas 1 : Prescription par un médecin clinicien ou un anatomopathologiste, puis décision de traitement par RCP. Qualification de l'échantillon avant envoi à la plateforme de GM.



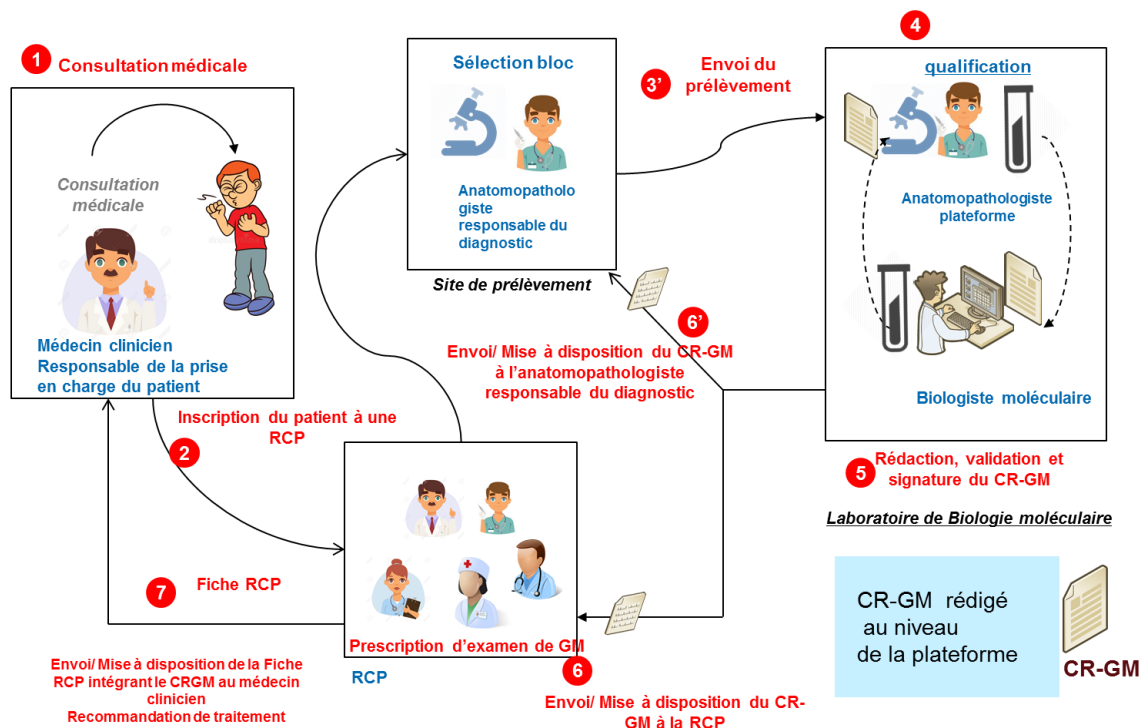
Cas 1 bis : Prescription par un médecin clinicien ou un anatomopathologiste, puis décision de traitement par RCP. Qualification de l'échantillon au niveau de la plateforme de GM.



Cas 2 : Recours à une RCP pour déterminer l'éligibilité du patient à l'examen, prescription par médecin clinicien de la RCP. Qualification de l'échantillon avant envoi à la plateforme de GM.



Cas 2 bis : Recours à une RCP pour déterminer l'éligibilité du patient à l'examen, prescription par médecin clinicien de la RCP. Qualification de l'échantillon au niveau de la plateforme de GM.



5.4 Historique du document

Version	Date	Action
0.1	17/09/2018	Première version du document pour revue et intégrant les spécifications définies lors des GT : - GT n°1 Validation des cas d'usage et des flux d'échange. - GT n°2 : MAJ des Acteurs, Processus, flux et Mapping des Données, Modélisation UML. - GT n°3 Choix des terminologies et jeux de valeurs
0.2	12/10/2018	Commentaires experts métiers ANS (YBR et NMI)
0.3	25/10/2018 15/11/2018	Compléments ANS Relecture et commentaires INCa
0.4	22/01/2019	Relecture qualité ANS Version en concertation
0.5	25/06/2019	Corrections post concertation
0.6	05/11/2019	Prise en compte des commentaires de l'INCa reçus le 25/06/2019.
2021.01	01/04/2021	Remplacement du JDV-Gènes-CI-SIS par la terminologie HGNC pour relecture INCa
2021.01	06/05/2021	Mises à jour demandées de l'INCa reçus les 20/04/2021 et 03/05/2021
2021.01	12/05/2021	Version publiée en concertation
2021.01	30/08/2021	Version publiée

*** FIN DU DOCUMENT ***