



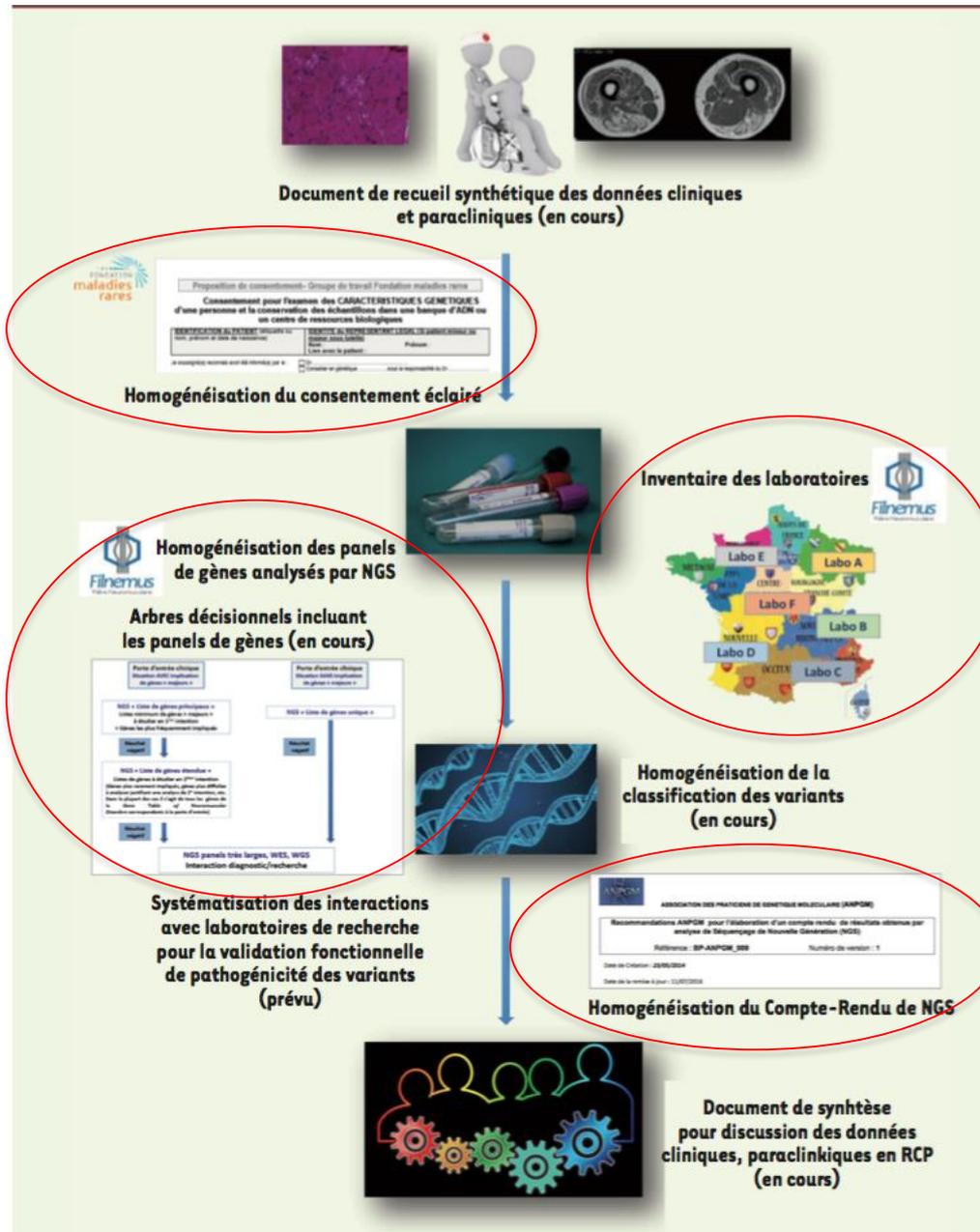
**4ème Journée de Filnemus :
Les avancées du NGS et de l'anatomopathologie, mise
en place du consortium titine**

Commission « outils diagnostiques »

**Mireille COSSEE, Pascale MARCORELLES, Philippe LATOUR,
Vincent PROCACCIO, Claude JARDEL, Martin KRAHN**

Paris – 7 novembre 2017

Homogénéisation nationale des analyses par NGS dans la démarche diagnostique



Mise en ligne des panels de gènes et état des lieux des labos (espace sécurisé)



Filnemus
Filère Neuromusculaire

ACCUEIL

LES MALADIES
NEUROMUSCULAIRES

RECHERCHE

ESSAIS
THÉRAPEUTIQUES

ENSEIGNEMENT ET
FORMATION

VIE INTERNATIONALE

DOCUMENTATION



PRESENTATION

ORGANISATION

ÉVÈNEMENTS

CARTE INTERACTIVE

ACTEURS

MIREILLE.COSSEE@INSERM.FR

Accueil Filnemus / Documentation médicale

LA FILIÈRE :

Documentation médicale

- Les maladies mitochondriales : état des lieux 2017 des labos diagnostics

[Cliquez ici pour accéder à l'offre diagnostique pour les maladies mitochondriales.](#)

- Titine

[Le CR du GEM Titine du 20 septembre 2017 est en ligne.](#)

Extranet

L'espace sécurisé

- La charte de fonctionnement de FILNEMUS
- Le comité de coordination
- Les plans d'actions de FILNEMUS

Actualités

Documentation médicale

Les commissions

- Calendrier des réunions
- Bases de Données
- Recherche
- Essais Thérapeutiques
- Outils Diagnostiques
- PNDS
- Enseignement et Formation



Journée NGS:

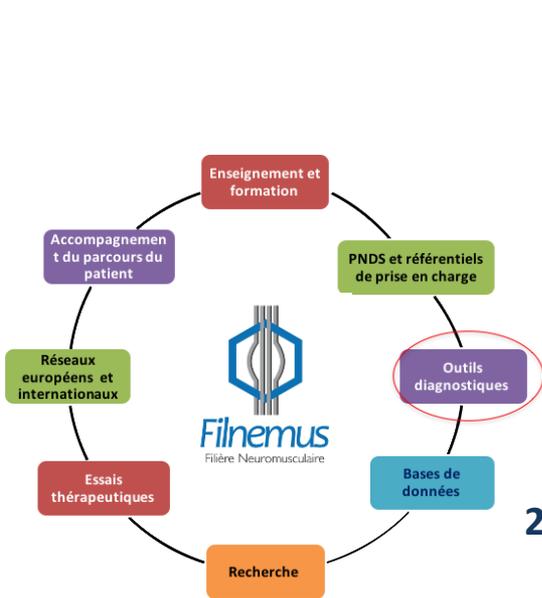
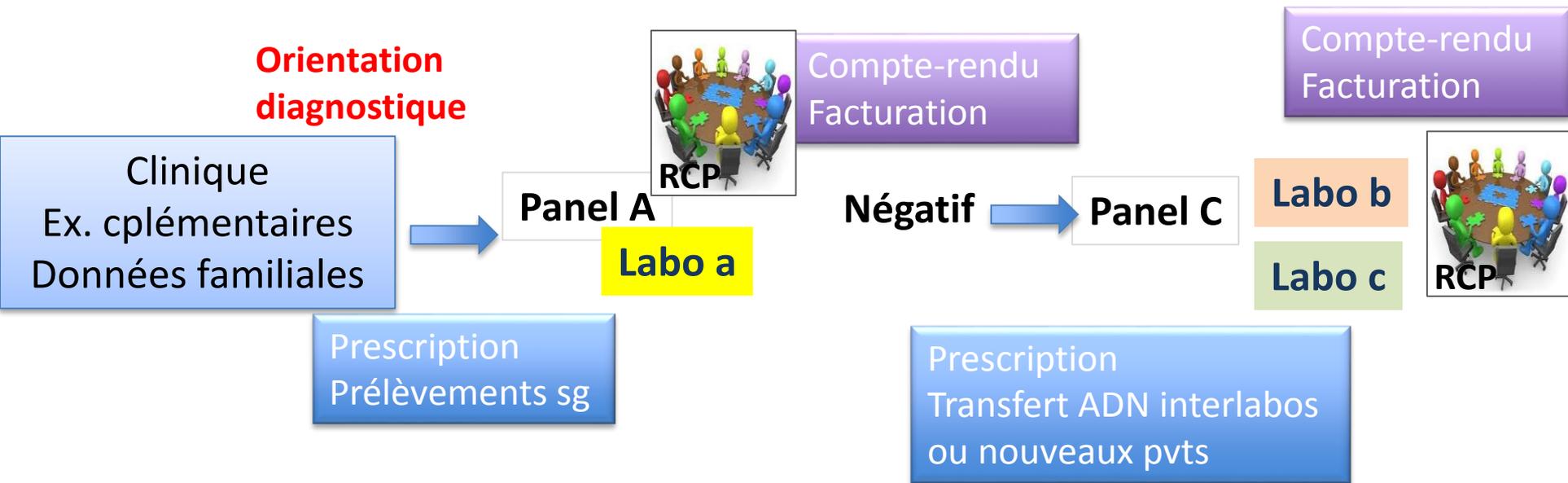
état actuel et mode d'emploi

VENDREDI 17 MARS 2017

Institut de Myologie, 47 Boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris

- **Comment passer de « Next Generation Sequencing » à « Never Get Stressed again »** *Martin Krahn - Mireille Cossée*
- **Plan France Médecine Génomique 2025** (*Christian Thuillez - Frédérique Nowak*)
- **S'y retrouver dans la jungle des laboratoires et des panels**
 - Comment se sont réorganisés les laboratoires français avec l'arrivée du NGS ? Où trouver les informations et à qui adresser les prélèvements ? (*Mireille Cossée*)
 - **Les guides sont publiés !** Myopathies (*Martin Krahn*), CMT (*Philippe Latour*), Mitochondriopathies à expression neuromusculaire (*Claude Jardel*)
- Pourquoi les interactions clinico-biologiques sont plus que jamais indispensables pour l'interprétation des variants : illustration par quelques exemples
- Pourquoi les bases de données clinico-biologiques sont indispensables : l'exemple de Mitomap (*Vincent Procaccio*)
- Comment les laboratoires de recherche peuvent nous aider pour le diagnostic NGS :
 - 1) Présentation de l'annuaire des laboratoires de recherche en lien avec la validation des variants (*Gisèle Bonne*)

Stratégie actuelle : NGS



2014



Complexe, mais organisé

- Réseau des laboratoires
- Arbres décisionnels
- Etats des lieux





Journée NGS:

état actuel et mode d'emploi

VENDREDI 17 MARS 2017

Institut de Myologie, 47 Boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris

- Comment passer de « Next Generation Sequencing » à « Never Get Stressed again » *Martin Krahn - Mireille Cossée*
- Plan France Médecine Génomique 2025 (*Christian Thuillez - Frédérique Nowak*)
- S'y retrouver dans la jungle des laboratoires et des panels
 - Comment se sont réorganisés les laboratoires français avec l'arrivée du NGS ? Où trouver les informations et à qui adresser les prélèvements ? (*Mireille Cossée*)
 - **Les guides sont publiés !** Myopathies (*Martin Krahn*), CMT (*Philippe Latour*), Mitochondriopathies à expression neuromusculaire (*Claude Jardel*)
- **Pourquoi les interactions clinico-biologiques sont plus que jamais indispensables pour l'interprétation des variants** : illustration par quelques exemples
- **Pourquoi les bases de données clinico-biologiques sont indispensables** : l'exemple de Mitomap (*Vincent Procaccio*)
- **Comment les laboratoires de recherche peuvent nous aider pour le diagnostic NGS** :
 - 1) Présentation de l'annuaire des laboratoires de recherche en lien avec la validation des variants (*Gisèle Bonne*)



Filnemus
Filière Neuromusculaire

ACCUEIL

LES MALADIES
NEUROMUSCULAIRES

RECHERCHE

ESSAIS
THÉRAPEUTIQUES

ENSEIGNEMENT ET
FORMATION

VIE INTERNATIONALE

DOCUMENTATION



PRESENTATION

ORGANISATION

ÉVÈNEMENTS

CARTE INTERACTIVE

ACTEURS

MIREILLE.COSSEE@INSERM.FR

LA FILIÈRE :

Accueil Filnemus / Évènements / Les journées thématiques de FILNEMUS / Journée NGS

Journée NGS



La Journée "Next Generation Sequencing" (NGS) organisée par le SG Biologie Moléculaire (commission outils diagnostiques) de la Filière FILNEMUS s'est tenue :

le vendredi 17 mars 2017 à l'amphithéâtre de **l'Institut de Myologie** à Paris.

[Cliquez ici pour avoir le programme de la journée.](#)

LES VIDÉOS DE LA JOURNEE:

- [S'y retrouver dans la jungle des laboratoires et des panels](#)
- [Plan France Médecine Génomique 2025](#)
- [Pourquoi les bases de données clinico - biologiques sont indispensables : l'exemple de Mitomap](#)
- [Comment passer de « Next Generation Sequencing » à « Never Get Stressed a gain »](#)

Évènements

Actualités

Agenda

Emploi

Infolettres

Les journées annuelles de FILNEMUS

- 2° Journée Annuelle de FILNEMUS
- 3° Journée Annuelle de FILNEMUS
- 4° Journée Annuelle de FILNEMUS

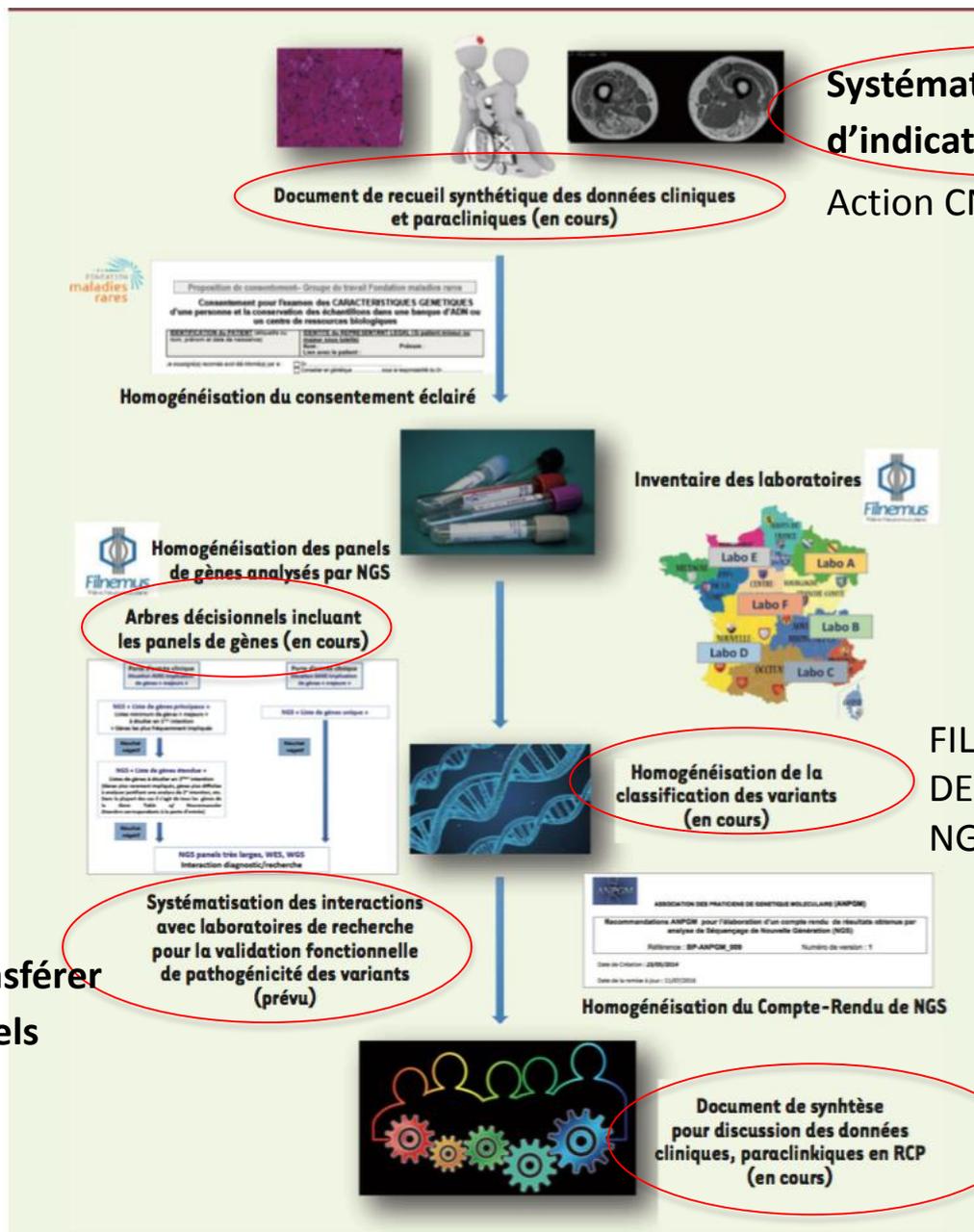
Les journées thématiques de FILNEMUS

- Journée Accompagnement
- Journée NGS
- Journée du consortium titine
- Journée ETP

Objectifs

Poursuite de l'homogénéisation nationale des analyses par NGS dans la démarche diagnostique

Homogénéisation nationale des analyses par NGS dans la démarche diagnostique



Systematisation des RCP d'indication d'analyses NGS

Action CNMRs/FILNEMUS

Homogénéisation du consentement éclairé

Homogénéisation des panels de gènes analysés par NGS

Arbres décisionnels incluant les panels de gènes (en cours)

Systematisation des interactions avec laboratoires de recherche pour la validation fonctionnelle de pathogenicité des variants (prévu)

Homogénéisation de la classification des variants (en cours)

Homogénéisation du Compte-Rendu de NGS

Document de synthèse pour discussion des données cliniques, paracliniques en RCP (en cours)

FILNEMUS, ANDDI-RARE, DEFISCIENCE et Réseau NGS-DIAG

Action CNMRs/FILNEMUS

Puis comment transférer les tests fonctionnels aux labos diag

1^{ère} Réunion du Réseau NGS-Diag

Mercredi 20 décembre 2017
Amphithéâtre Burg, site CLCC Institut Curie,
26 rue d'Ulm 75248 Paris cedex 05 - France

Séquençage à haut débit et variations de structure du génome humain

9h-10h Accueil et inscription

Session du matin : 10h-12h30

10h00 - 10h20 *Accueil et présentation du Réseau NGS-Diagnostic, Jean Muller, 20'*

10h20 - 10h50 *Retour GT : Homogénéisation de l'interprétation de variants de séquence générés par analyses en NGS, Pascale Saugier-Veber et Martin Krahn 20'+10'*

10h50 - 11h30 *Plan France Médecine Génomique 2025, Franck Lethimonnier, 25'+15'*

11h30 - 12h00 *Enjeux de l'interprétation combinées des variants moléculaires et variants de structure : exemple de la plateforme CartageniaBench, Agilent, 30'*

12h00 - 12h30 *Enjeux et défis des laboratoires de diagnostic génétique, ThermoFisher Scientific, 30'*

12h30 – 14h00 : pause déjeuner

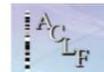
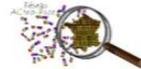
Session après-midi: 14h00-17h00

14h00 - 15h00 *NGS technologies for the diagnosis intellectual disability, Christian Gilissen, Department of Human Genetics, Radboudumc, Nijmegen, 45'+15'*

15h00 - 16h00 4 présentations
Vidjil : analyse interactive de répertoire immunologique en routine hospitalière, Mikael Salson, Lille, 15'
Détection de variations structurales en routine diagnostique à partir du séquençage de génomes complets, Pierre Antoine Rollat Farnier/Claire Bardel, Lyon, 15'
Whole Genome Sequencing: hidden treasures from the rare diseases, Jean Muller, Strasbourg, 15'
Identification de réarrangements de grande taille, trésors cachés des petits panels, Pascale Saugier-Veber, Rouen, 15'

16h00 - 17h00 Présentations flash par les membres du réseau NGS Diag
Discussion finale

Fin 17h00



Objectifs

Redéfinition des missions des laboratoires experts

- Avis en cas d'interprétation délicate
- Confirmation de mutations dont mise en évidence délicate (ex. CNV dans régions répétées gène *NEB*)
- Prise en charge familiale, DPN.
- Etudes fonctionnelles (ARN, protéine ...)
- Bases de données
- Lien avec essais thérapeutiques



Questions:

- Valorisation des avis donnés
- Intégration de l'avis des experts dans le compte-rendu

Groupe de travail réseau NGS-diag

Objectifs

Evaluation de l'efficacité diagnostique du NGS ciblé

REQUETE de la DGOS

OBJECTIFS: pour chaque panel

- Taux de diagnostic positifs
- Nombre de patients sans diagnostic

COHORTES PATIENTS

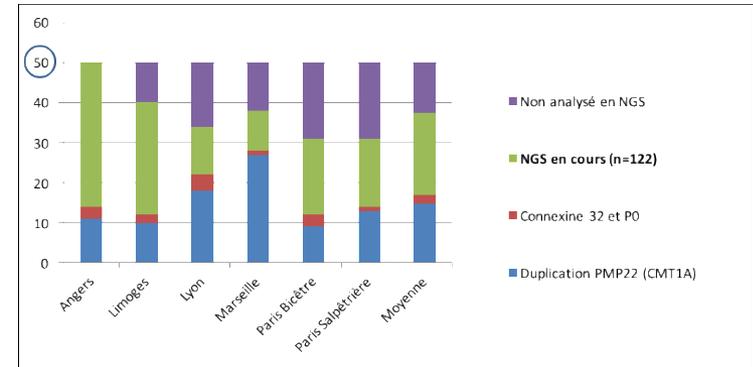


Besoin en séquençage de plus haut débit :
Exome (WES) ou génome (WGS)
Plan France Genomics 2025

MOYENS

- Chargé de Recherche ½ ETP 1 an
- Aidera aussi à la réalisation des autres objectifs

Evaluation de la cohorte CMT (juin 2016)



Mise en place du consortium
titine

Mise en place du Consortium national titine

- **Objectifs:** réunir tous les acteurs du diagnostic et de la recherche
=> mettre en place une stratégie diagnostique incluant tous les aspects phénotype-transmission-génotype
- **Organisation :** Gisèle Bonne / Mireille Cossée
5 groupes , coordonnateurs
 - **Clinique :** Ana Ferreiro, Emmanuelle Salort, Tanya Stojkovic
 - **Histopathologie :** Norma Romero/Edoardo Malfatti, Pascale Marcorelles
 - **Biologie moléculaire :** Pascale Richard, Mireille Cossée
 - **Western-blot :** France Leturcq, Léonard Féasson
 - **Recherche fondamentale :** Isabelle Richard, Ana Ferreiro

Mise en place du Consortium national titine

- **Dynamique**
 - **Réunion de mise en place** : SFM Bordeaux (24 nov 2016)
 - **Réunion de sous-groupes** (16 mars 2017): présentation des objectifs
 - **Réunion 20 septembre**:
 - travaux des sous-groupes
 - GEM Titine : CR sur le site web Filnemus

- Tableaux cliniques et histologiques
- Partage de variants (Alamut share ...)
- Outils de prédiction de pathogénicité
- Mise au point du WB, anticorps commerciaux et recherche (I Richard, J Laporte)
- Echanges images anapath, tests Ac



Réunion Consortium Titine

Mercredi 20 Septembre 2017
Amphithéâtre Babinski, Institut de myologie, Paris

Programme préliminaire

9h30-10h – Accueil

10h-13h : Etats des lieux & Actualités des groupes de travail
- Clinique
- Biologie moléculaire
- Histopathologie
- WB/biochimie
- Recherche fondamentale

14h-17h : « Gem-Titine » : Présentation et discussion de cas

17h : Fin de la réunion

Mise en place du Consortium titine



Filnemus
Filère Neuromusculaire

ACCUEIL

LES MALADIES
NEUROMUSCULAIRES

RECHERCHE

ESSAIS
THÉRAPEUTIQUES

ENSEIGNEMENT ET
FORMATION

VIE INTERNATIONALE

DOCUMENTATION



PRESENTATION

ORGANISATION

ÉVÈNEMENTS

CARTE INTERACTIVE

ACTEURS

MIREILLE.COSSEE@INSERM.FR

Accueil Filnemus / Documentation médicale

LA FILIÈRE :

Documentation médicale

- Les maladies mitochondriales : état des lieux 2017 des labos diagnostics

[Cliquez ici pour accéder à l'offre diagnostique pour les maladies mitochondriales.](#)

- Titine

[Le CR du GEM Titine du 20 septembre 2017 est en ligne.](#)

Extranet

L'espace sécurisé

- La charte de fonctionnement de FILNEMUS
- Le comité de coordination
- Les plans d'actions de FILNEMUS

Actualités

Documentation médicale

Les commissions

- Calendrier des réunions
- Bases de Données
- Recherche
- Essais Thérapeutiques
- Outils Diagnostiques
- PNDS
- Enseignement e Formation

Bilans des sous-groupes

Bilan 2016-17:

SG Myopathies (M Krahn)

- **Listes des gènes par indication clinique => publication prévue (seule initiative européenne)**
- **Inventaire national des laboratoires**, avec déclaration des listes de gènes analysées par les laboratoires respectifs (en cours)

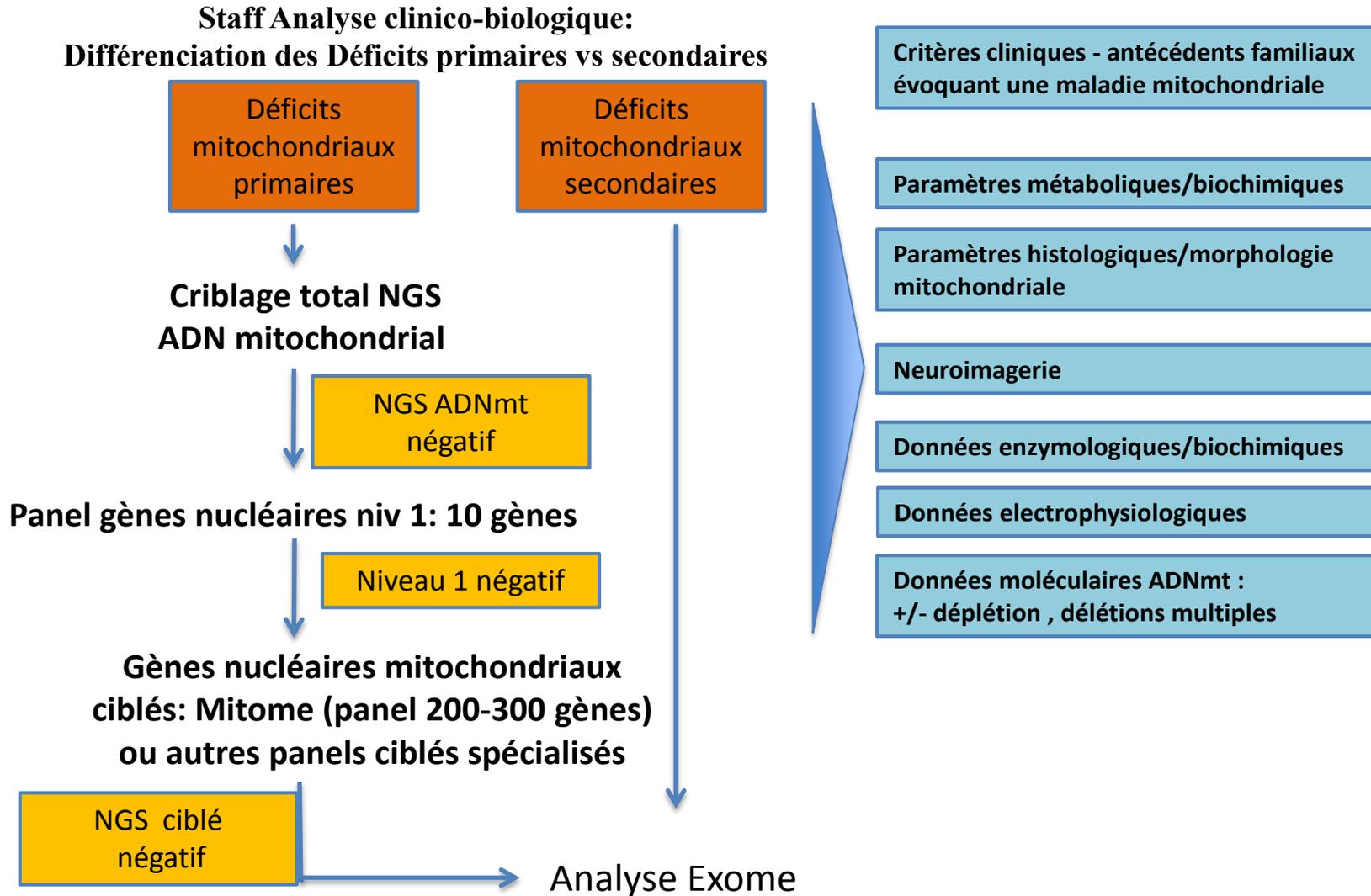
=> mise à disposition sur espace Web sécurisé de Filnemus
- **Différentes actions d'homogénéisation des analyses** (étapes pré-analytique, analytique et post-analytique) (Actions ANPGM et Réseau NGS-DIAG, informations disponibles sur le site de l'Association Nationale des Praticiens en Génétique Moléculaire www.anpgm.fr);
- dont homogénéisation des comptes-rendus d'analyses génétiques par NGS

Etat des lieux 2016/2017 des labos de génétique
moléculaire du réseau français de diagnostic des
maladies mitochondriales

Stratégie Diagnostique pour les maladies mitochondriales

Pathologies hétérogènes ++ (clinique, âge, biochimique, moléculaire...)

Existence de déficits mitochondriaux secondaires++

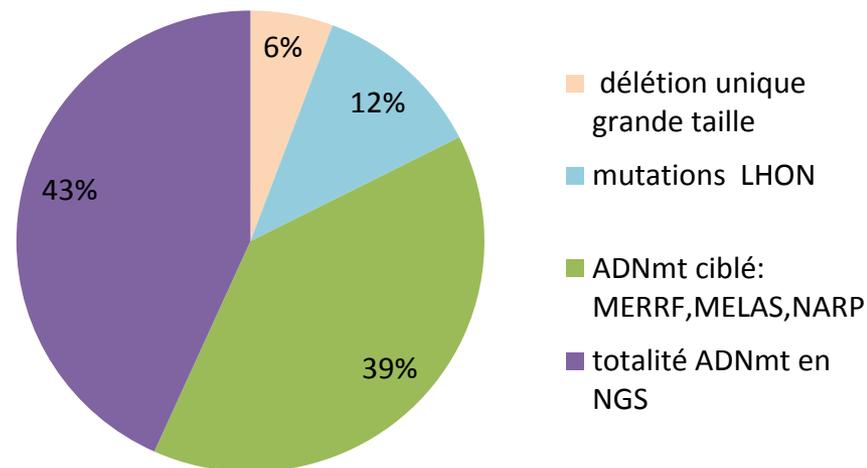
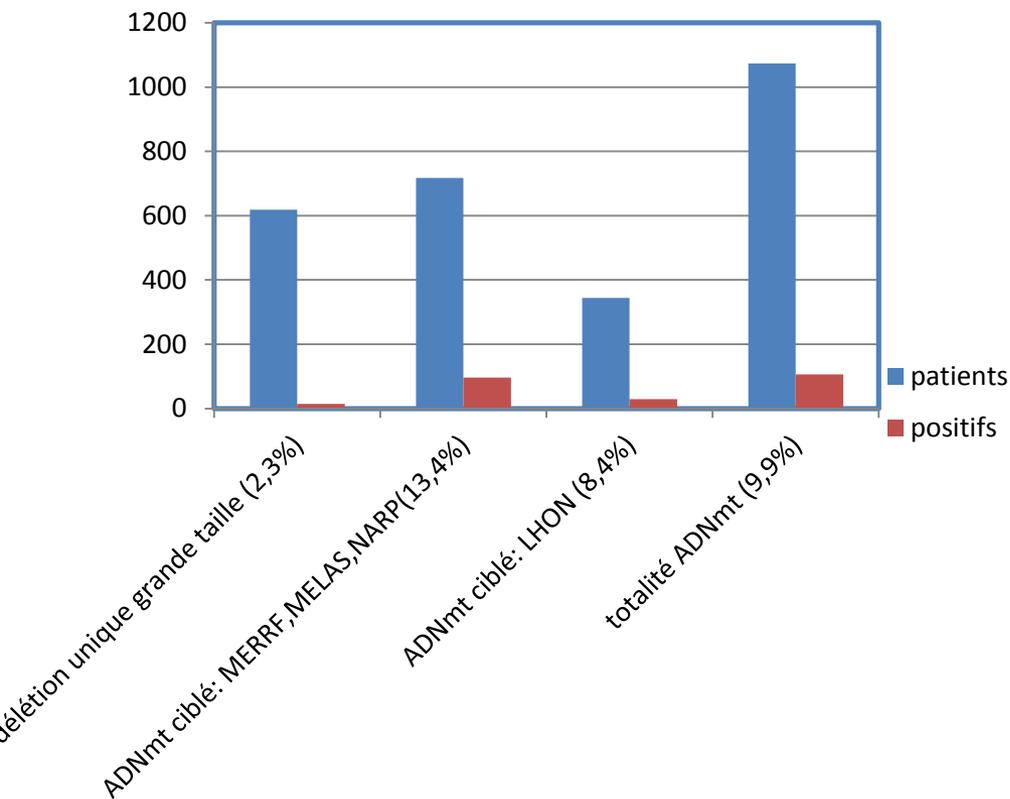


Réseau diagnostique Français des Maladies mitochondriales

11 laboratoires diagnostiques de génétique moléculaire

Bilan 2016 Etude de l'ADNmt

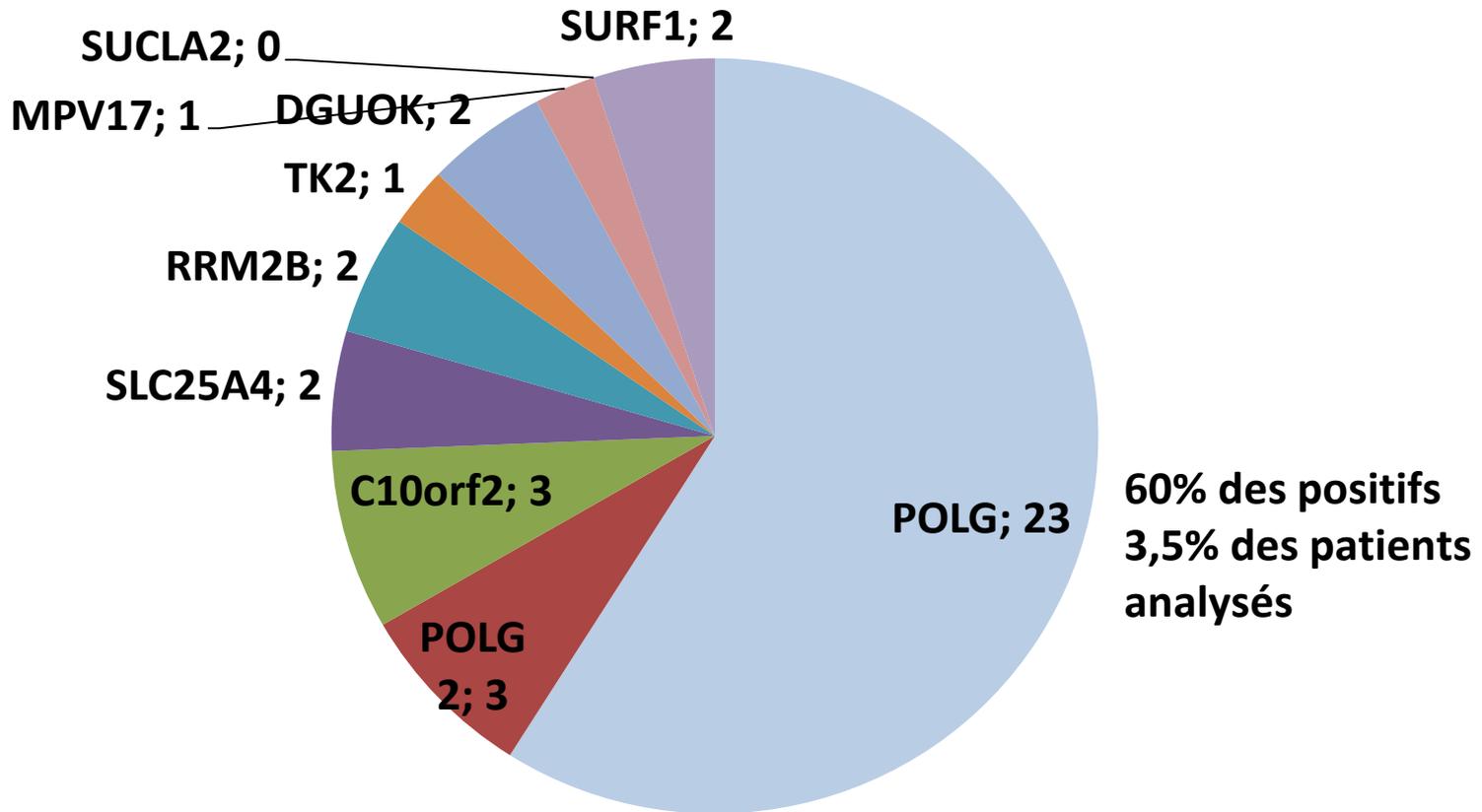
Au total: 245 positifs sur 2755 patients soit 8,9%



% positifs en fonction type analyse

Répartition des cas positifs

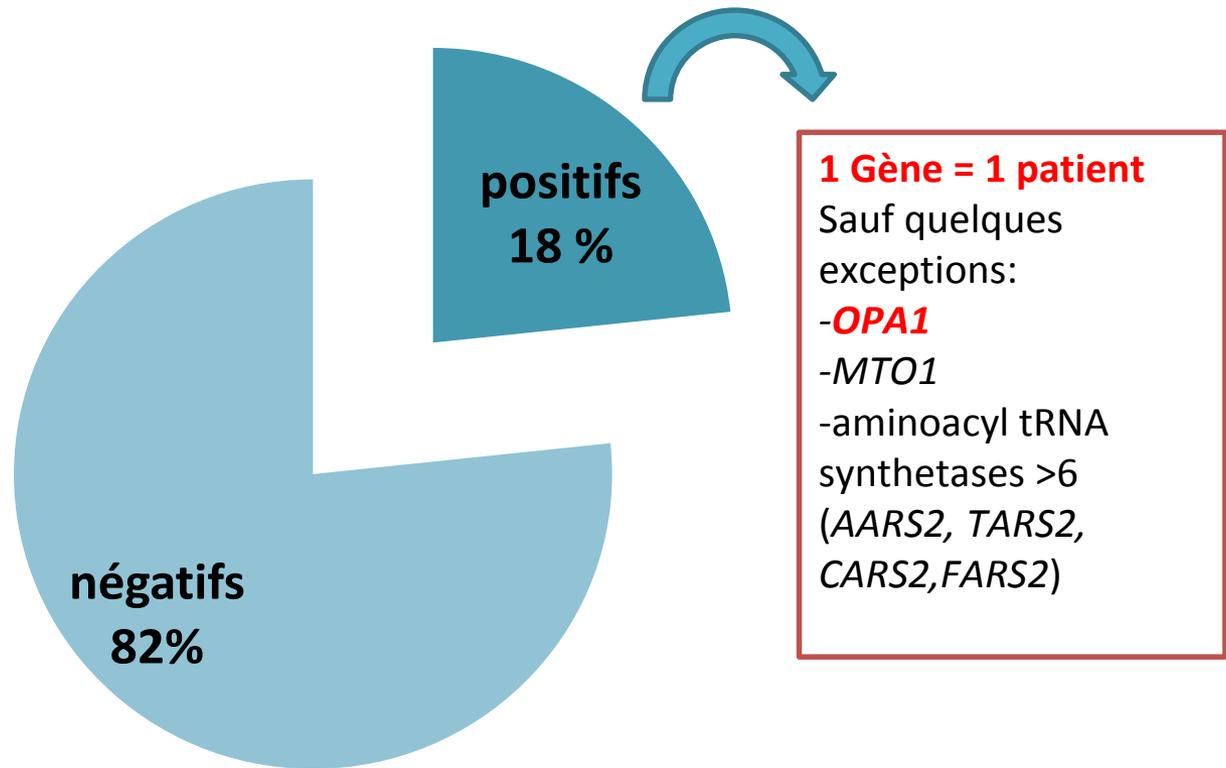
Bilan 2016 NGS Gènes nucléaires niveau 1 réseau français



Au total: 39 positifs sur 662 patients analysés
soit 6% de diagnostics positifs

Réseau diagnostique Français des Maladies mitochondriales

Bilan 2016 NGS Gènes nucléaires panel large

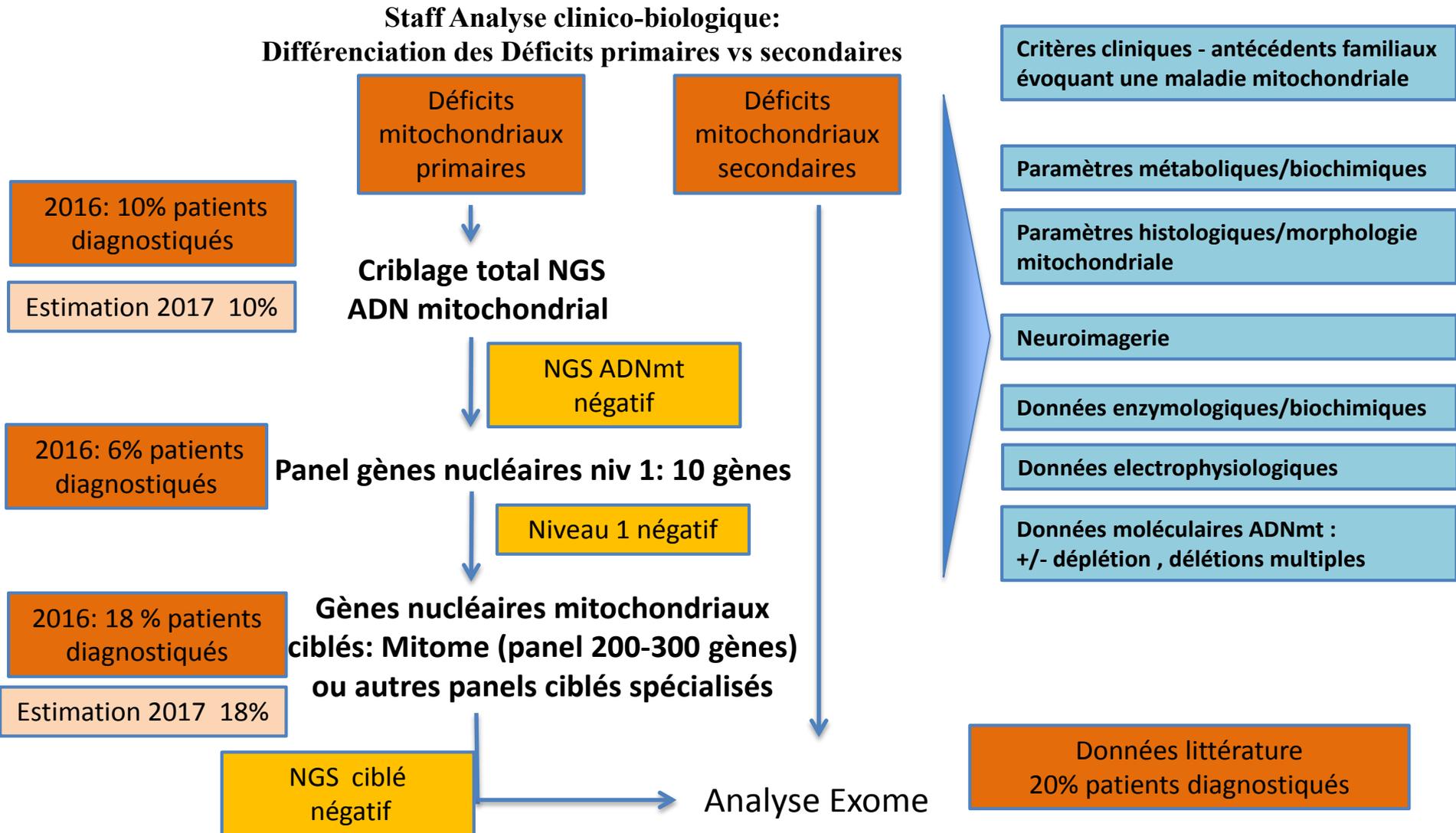


Au total: 115 positifs sur 640 patients analysés; soit 18% de diagnostics positifs

NGS large panel (**plus de 150 gènes**) dans 5 centres en 2017

Apport NGS au Diagnostic des maladies mitochondriales

Bilan 2016 et Estimation 2017



Etat des lieux BM 2017

centres	ADNmt (NGS)	Gènes nucléaires			Prévision 2017_2018
		niveau 1	Niveau 2	particularités	
Angers	oui	oui	260	Panel oeil	350
Bicêtre	oui	oui	158	Panel commun PDH/foie	183
Bordeaux	oui	non	non		13
Caen	oui	oui	38		
Grenoble	oui	non (4)	non		
Lille	oui	non	non		
Lyon	oui	oui	14		
Necker	oui	oui	380		397
Nice	oui	oui	281	Instabilité ADNmt	301
Reims	oui	-	-	-	17
Salpêtrière	oui	oui	134+ADNmt		260

En conclusion

- Intérêt confirmé du séquençage de la **totalité ADNmt** (diagnostic et conseil génétique) assuré dans les 11 centres diagnostiques
- gènes nucléaires fréquents: **POLG**: 3,4 %, **OPA1**: 3,4% (20% si profil AOD), puis *aminoacyl-tRNA synthétases*, *MTO1*, *ACAD9*, *DNA2*, *SURF1*, *TWINKLE*, puis 1 gène 1 patient
- Intérêt **limité du panel niveau 1: 10 gènes (6%)** d'où son remplacement progressif en 2017 par le panel large (MITOME, MITOCAPTURE...). Core commun de 216 gènes dans 4 centres.
- Meilleur rendement du panel large gènes nucléaires chez enfant (>20%) vs 7 à 10% chez l'adulte (estimation à affiner)
- Nécessité de RCP : attention maladies mitochondriales primaires ou secondaires
→ Rendement reste limité; exome?
- **Proposition de RCP moléculaires interlabos: Interprétation des variants (groupe ANPGM)**

*Site Filnemus: offre diagnostique en biologie moléculaire des 11 centres français