



Réunion « Un diagnostic pour chacun »

**Le repérage des patients sans diagnostic
L'apport des laboratoires de génétique moléculaire de
Filnemus**

Mireille COSSEE

Laboratoire de Génétique Moléculaire
CHU Montpellier – Université Montpellier

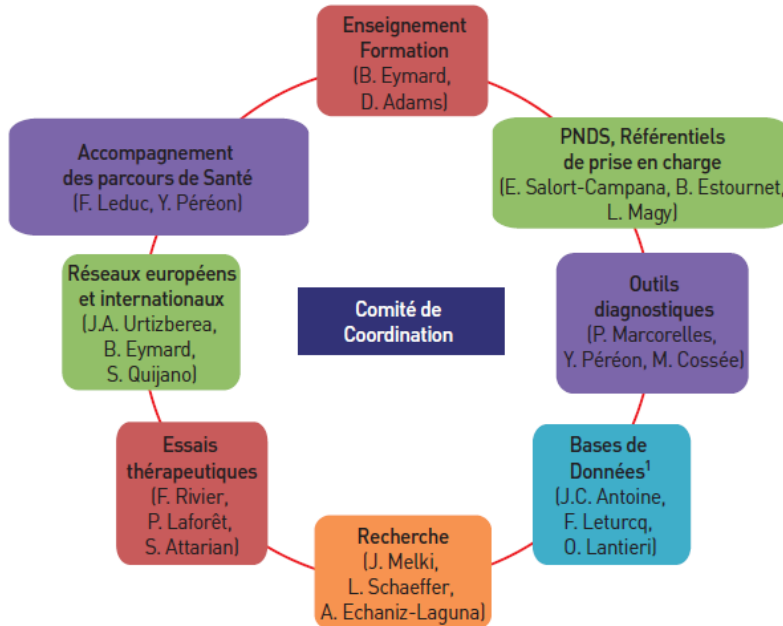


Paris – 5 novembre 2018



Commission Outils diagnostiques

Les huit Commissions de FILNEMUS et leurs animateurs



Sous-commission génétique moléculaire

Coordonnateur: Mireille Cossée

Martin Krahn

Philippe Latour

Claude Jardel

Vincent Procaccio

Pascale Saugier-Veber



**Association Nationale
des Praticiens de Génétique Moléculaire**

Etat des lieux de l'offre diagnostique



27 Laboratoires dont **18** réalisant du NGS

14 Myopathies et Dystrophies musculaires

7 Neuropathies périphériques distales
héréditaires

12 Amyotrophie spinale infantile

11 Mitochondriopathies

Vers une harmonisation nationale des analyses par NGS dans la démarche diagnostique

Lors de la mise en place du NGS :
Hétérogénéité ++ des stratégies NGS



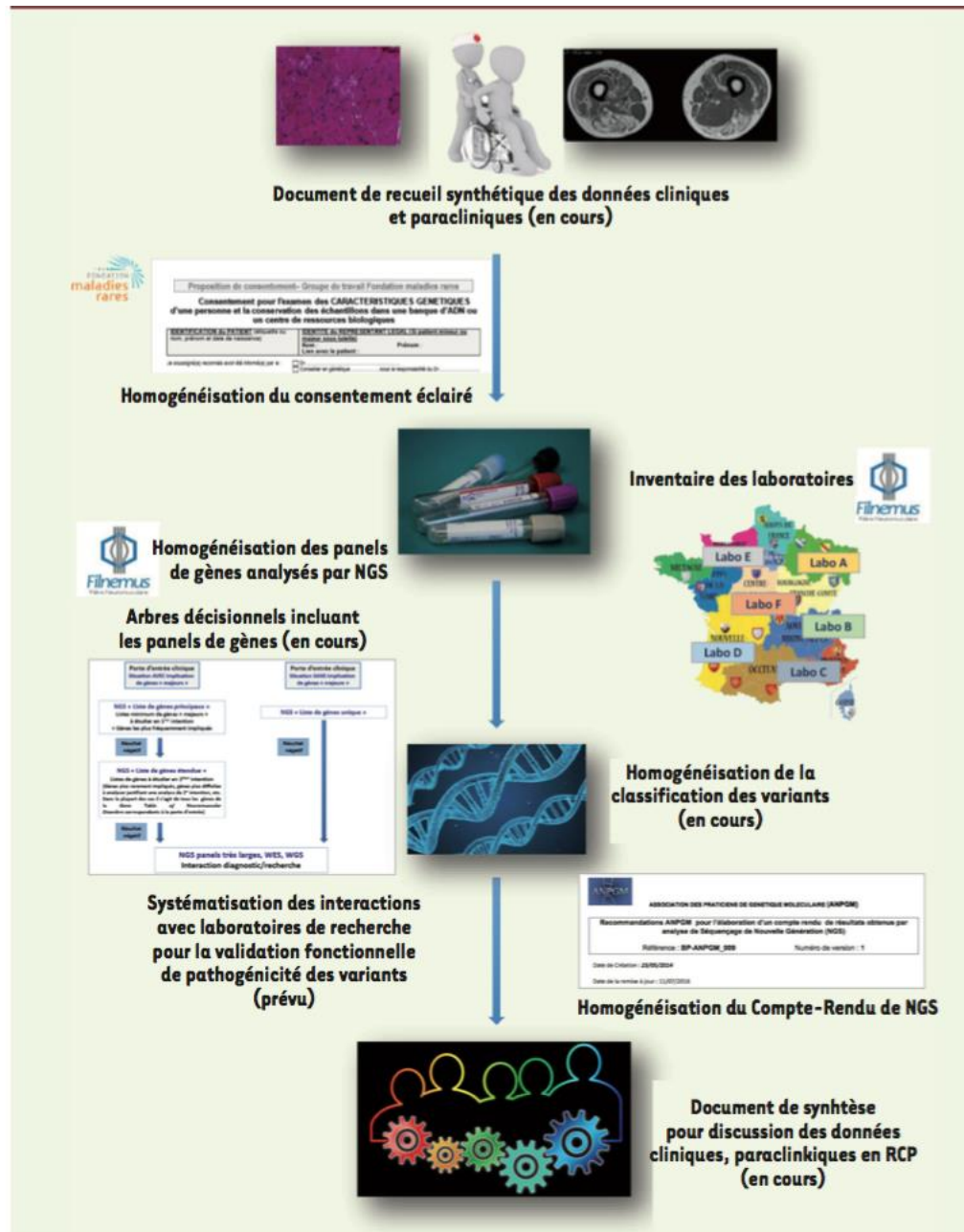
ACTIONS
Depuis 2015



Homogénéiser diagnostic NGS

Visibilité pour les cliniciens

Homogénéisation nationale des analyses par NGS dans la démarche diagnostique



Vers une harmonisation nationale des analyses par NGS dans la démarche diagnostique

Caractérisation phénotypique

Prescription d'analyses NGS

Réalisation des analyses NGS
par le laboratoire

RCP post-analyses NGS

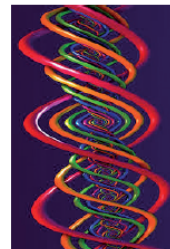


médecine/sciences 2017 ; 33 (hors série n° 1) : 30-3

Le NGS (Next-Generation Sequencing, Séquençage de Nouvelle Génération) a conduit depuis son avènement en 2005 à une révolution dans la dimension des analyses génétiques, par un changement majeur d'échelle des capacités de séquençage, avec de nombreuses applications initialement dans le domaine de la recherche, puis largement dans le domaine du diagnostic des maladies monogéniques hétérogènes [1]. Dans le cadre du second Plan National Maladies Rares (PNMR2 ; 2011-2014), les Laboratoires de Diagnostic Génétique des Centres Hospitaliers français ont été équipés progressivement en plateformes de NGS. L'implémentation du NGS dans les laboratoires hospitaliers français a permis l'intégration de ces analyses dans la démarche diagnostique pour de nombreuses pathologies génétiquement hétérogènes, dont les myopathies. Les analyses classiques par séquençage Sanger ont alors été progressivement remplacées par des approches NGS, majoritairement de type « panel de gènes » [1-3]. Néanmoins, en raison d'un manque initial de concertation des laboratoires sur le plan national, l'utilisation en routine diagnostique du NGS a rapidement été confrontée à des problèmes d'hétérogénéité à différents niveaux, notamment en termes de technologies utilisées (type de séquenceur), de listes de gènes analysées, de classification des variants identifiés, et d'intégration du NGS dans la démarche diagnostique. Ceci a conduit à une grande disparité dans l'offre diagnostique actuelle, complexifiant la visibilité pour les cliniciens prescripteurs (« Quelle prescription d'analyses génétiques pour quelle indication, et où puis-je envoyer l'échantillon

Vers une homogénéisation nationale des analyses par NGS dans la démarche diagnostique pour les myopathies

Martin Krahn^{1,2}, Mathieu Cerino^{1,2}, Emmanuelle Campana-Salort^{1,3}, Mireille Cossée^{4,5}



ailleurs, il est apparu rapidement que l'interprétation finale des résultats du NGS requiert une confrontation systématique aux données cliniques et paracliniques disponibles, dans l'idéal, lors d'une réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) dédiée.

¹Aix Marseille Université, Inserm UMR_S 910, GMGF, 13385, Marseille, France.

²APHM, Département de Génétique Médicale, Hôpital Timone Enfants, 13385, Marseille, France.

³APHM, Hôpital Timone, Centre de référence des maladies neuromusculaires et de la SLA, Marseille, France.

⁴CHRU Montpellier, Laboratoire de Génétique moléculaire, Montpellier, France.

⁵Université Montpellier, Laboratoire de Génétique de maladies rares, Montpellier, France.

martin.krahn@univ-amu.fr
mireille.cossee@inserm.fr

Vers une harmonisation nationale des analyses par NGS dans la démarche diagnostique

Caractérisation phénotypique

Prescription d'analyses NGS

Réalisation des analyses NGS
par le laboratoire

RCP post-analyses NGS



médecine/sciences 2018 ; 34 (hors série n° 2) : 0-0



La Filière de santé maladies rares des maladies neuromusculaires, FILNEMUS, est organisée depuis sa création en un réseau dont l'étendue nationale permet de mener à bien ses objectifs de santé publique. Animer, coordonner et favoriser les échanges au sein de la Filière, valoriser les données générées, mutualiser les moyens de communications ; ou encore, porter une stratégie nationale homogène, aider les acteurs de la Filière et peser à l'international en tant qu'interlocuteur privilégié sur les domaines liés au diagnostic ou à la recherche définissent ces objectifs. Les actions entreprises sous l'impulsion de FILNEMUS permettent aujourd'hui d'apporter une offre coordonnée et homogène entre les différents centres de référence et de compétence sur les maladies neuromusculaires.

Au cœur de la Filière neuromusculaire, la sous-commission « génétique moléculaire » de la commission « outils diagnostiques », coordonne l'activité de diagnostic lié au développement des nouvelles techniques de séquençages haut débit (NGS, *Next Generation Sequencing*). L'existence de ce réseau est essentielle à la démarche diagnostique. L'amélioration permanente du diagnostic est l'objectif de cette sous-commission génétique moléculaire. Trois ensembles d'experts composent cette sous-commission selon trois types de pathologies : les

Vers une harmonisation du diagnostic par séquençage haut débit des maladies neuromusculaires

Actions de la Sous-commission Génétique Moléculaire de Filnemus

Aurélien Perrin¹, Philippe Latour²,
Vincent Procaccio³, Claude Jardel⁴, Gisèle Bonne⁵,
Emmanuelle Salort-Campana^{6,7},
J. Andoni Urtizberea⁸, Jean Pouget⁷,
Martin Krahn^{6,9*} et Mireille Cossée^{1,10*}



¹CHRU Montpellier, Laboratoire de Génétique moléculaire, Montpellier, France.

²Unité de Neurogénétique Moléculaire, Service de Biochimie et Biologie Moléculaire Grand Est, Centre de Biologie et de Pathologie Est, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France.

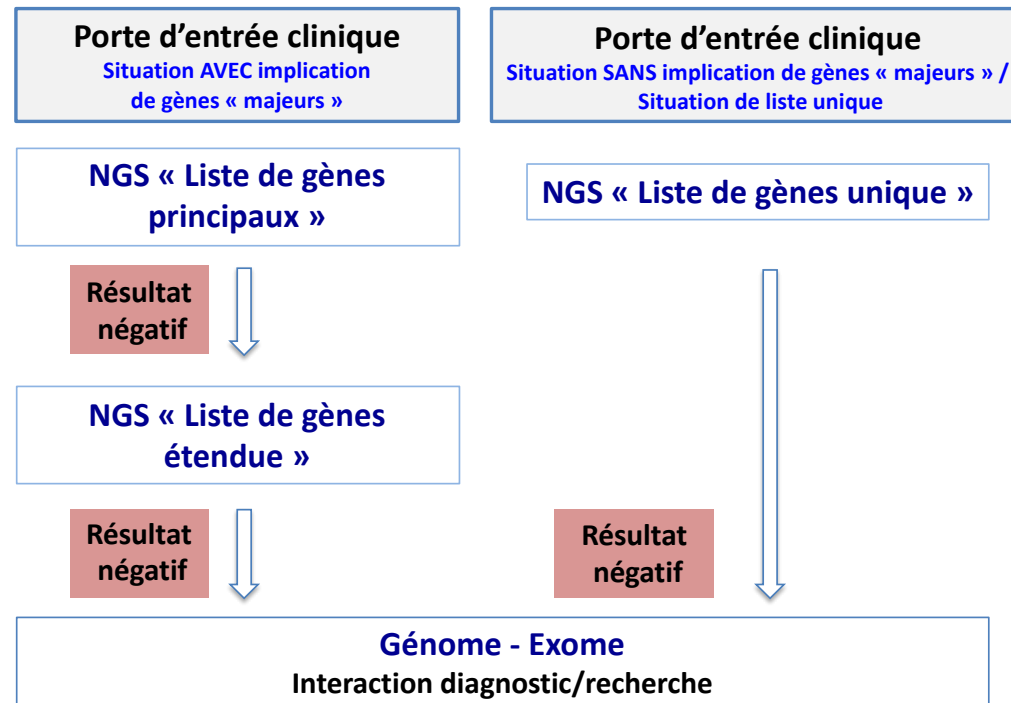
³Département de biochimie et génétique, CHU Angers ; Equipe Mitolab, Institut MITOVASC, CNRS 6015, INSERM U1083,

Vers une harmonisation nationale des analyses par NGS dans la démarche diagnostique

A National French consensus on gene lists for the diagnosis of myopathies using Next Generation Sequencing . *European Journal of Human Genetics (accepté)*

Martin Krahn^{1,2*}, Mathieu Cerino^{1,2}, Aurélien Perrin, Valérie Biancalana³, Laurence Michel-Calemard⁴, Juliette Nectoux⁵, France Leturcq⁵, Céline Bouchet-Séraphin⁶, Cécile Acquaviva-Bourdain⁷, Mathieu Cerino^{1,2}, Emmanuelle Campana-Salort^{1,8}, Annamaria Molon⁸, Jon Andoni Urtizbera⁹, Frédérique Audic^{1,8}, Brigitte Chabrol⁸, Jean Pouget^{1,8}, Roseline Froissart⁷, Judith Melki¹⁰, John Rendu^{11,12,13}, François Petit¹⁴, Corinne Metay¹⁵, Nathalie Seta⁶, Damien Sternberg¹⁵, Julien Fauré^{11,12,13} and Mireille Cossée^{16,17}

- **Portes d'entrée cliniques**
- **Panels de gènes nationaux consensuels**
- **Réseau de laboratoires experts**



Evaluation de l'efficacité diagnostique du NGS ciblé

OBJECTIFS:

- Taux de diagnostic positifs
- Nombre de patients sans diagnostic



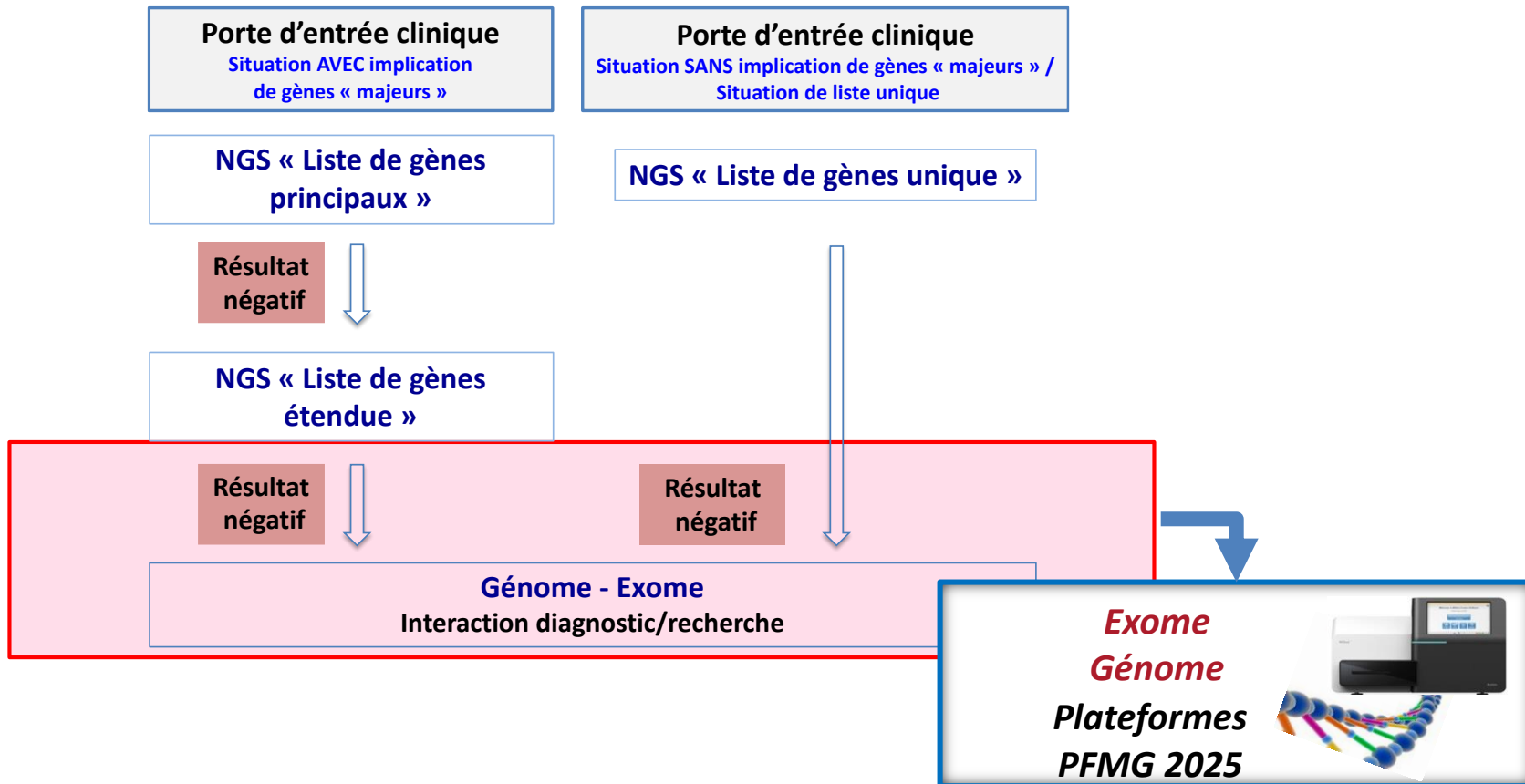
Besoin en séquençage de plus haut débit :
Exome (WES) ou génome (WGS)

Plan France Genomics 2025



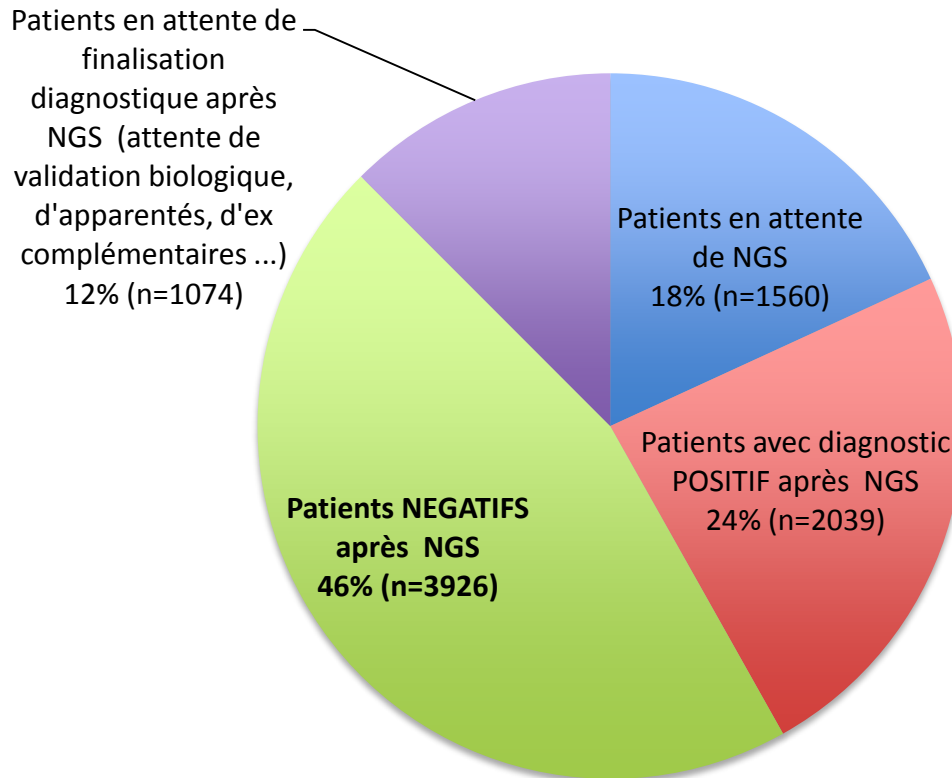
Evaluation de l'efficacité diagnostique du NGS ciblé

Evaluation globale



Evaluation globale

15 laboratoires – 6881 patients analysés en NGS



> 4000 patients négatifs après NGS ciblé

Aurélien Perrin, Chargé de Mission Filnemus (6 mois)

**Exome
Génome
Plateformes
PFMG 2025**

Evaluation de l'efficacité diagnostique du NGS ciblé

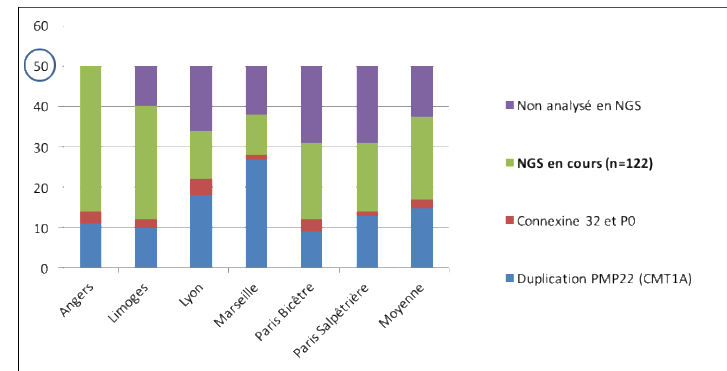
- Evaluation globale : **> 4000 patients négatifs après NGS ciblé**
- Evaluation plus précise :

PLUSIEURS CRITÈRES À PRENDRE EN COMPTE

- Sous groupe - Indication
- Atteinte familiale ou sporadique
- Type de panel
- Analyse d'apparentés ou non ...

= Projet > 6 mois
UNE PERSONNE DEDIEE
Supervisée par un DUO CLINICIEN-GENETICIEN

Evaluation de la cohorte CMT (juin 2016)



Facteurs limitant l'efficacité diagnostique

- **Manque de personnel: bioinformaticiens, biologistes +++**
- **Lourdeur et freins administratifs : lenteur voire blocage de commandes ++**
- Absence de prélèvements d'apparentés pour étude de ségrégation des variants
- Prescriptions : nécessité de prioriser
- Manque de séquenceur, réseau informatique non adapté

Circuit de prescription et rendu des résultats

