



6ème journée de FILNEMUS

Les objectifs de la sous commission de génétique

Aurélien PERRIN (Chargé de mission 2018)

Mireille COSSEE

Laboratoire de Génétique Moléculaire
CHU Montpellier – Université Montpellier

Commission Outils diagnostiques

Sous-commission génétique moléculaire

**Myopathies et
Dystrophies
musculaires**

**Neuropathies
périphériques
héréditaires**

**Pathologies
mitochondriales**

SMA

Coordonnateurs

**Mireille Cossée
Martin Krahn**

**Philippe Latour
Nathalie Bonello**

Vincent Procaccio

**Pascale Saugier-
Veber**

+ 1 chargé de mission en cours de recrutement 2020

Objectif principal :
Harmonisation national du diagnostic moléculaire
LES ACTIONS 2019-2020

Panels de gènes

2018

**Myopathies et
Dystrophies
musculaires**

A National French consensus on
gene lists for the diagnosis of
myopathies using next-generation
sequencing

Martin Krahn et al.,

European Journal of Human Genetics

<https://doi.org/10.1038/s41431-018-0305-1>

**Association gènes/phénotypes,
importance pour les nouveaux
gènes identifiés (classification
« convincing/limited »)**



2019-2020

**Mise à jour annuelle
des listes de gènes des
panels et classification
selon critères ClinGen,
groupe de travail
international**



*Nouvelles approches
méthodologiques de
détermination de
l'actionnabilité clinique de
gènes : application aux
myopathies (M Krahn)*

2019-2020

**Travail en cours de classification des panels de gènes pour
publication sur le modèle des myopathies et Strande et al., 2017**

**Neuropathies
périphériques
héréditaires**

Gènes remplissant les critères (classification « convincing » ou « limited »):

CMT : 40/51 « convincing » soit 78%

dHMN : 19/23 « convincing » soit 81%

HSAN : 13/17 « convincing » soit 76%

Environ 20% des gènes pour lesquels il **manque des preuves scientifiques** ceci induit une
prudence quant au rendu de résultats!

Modèles cellulaires important à développer pour apporter de nouveaux arguments scientifiques pour ces gènes
dits « limited »

Efficacité diagnostique

Myopathies et
Dystrophies
musculaires

Neuropathies
périphériques
héréditaires

Pathologies
mitochondriales

	Nombre de patients NGS (dossiers finalisés)	Positifs %	Négatifs %
MITO 9 labos (7 chiffrés)	3279	21,8	78,2
MYO 8 Labos (7 chiffrés)	2284	42,1	57,9
CMT 6 Labos (5 chiffrés)	1483	31,2	68,8
Total 23 labos (19 réponses)	7046	30,4	69,6

Enquête Efficacité / Errance diagnostique

	Réponses	Nombre total de patients reçus pour NGS	Nombre de patients en attente de NGS	Nombre total de patients passés en NGS	Nombre de patients avec diagnostic POSITIF après NGS	Nombre de patients NEGATIFS après NGS PFMG2025	Nombre de patients en attente de finalisation diagnostique après analyse NGS (attente de validation biologique, de prélèvements d'apparentés, d'ex complémentaires...)
MITO 9 labos	7	4363	746	3617	715	2551	338
MYO 8 Labos	7	3599	761	2838	961	1296	554
CMT 6 Labos	5	3041	725	2316	463	865	833
Total 23 labos	19	11003	2232	8771	2139	4712	1725

**Action à venir : Evaluation du rendement diagnostic par panel
(collaboration Agence de la Biomédecine)**

Préindications PFMG2025

Myopathies et Dystrophies musculaires

- Hypotonies néonatales périphériques suspectes de maladie neuromusculaire (soumis 2018/2019)
- Maladies neuromusculaires atypiques ou non diagnostiqués

Pathologies mitochondriales

- Maladies mitochondriales (C. Rouzier)
Présentation à suivre

Arthrogryposes : inter-filière FILNEMUS-AnDDI-Rares

Participation aux RCP et interprétation des variants issus des plateformes?

Autres actions

Myopathies et Dystrophies musculaires

Neuropathies périphériques héréditaires

Pathologies mitochondriales

SMA

- Etat des lieux de l'offre diagnostique des laboratoires – tenir à jour
- Arbres décisionnels – mise à jour
- Homogénéisation de l'interprétation – Lien ANPGM
- Contrôle qualité – Echanges entre laboratoires - Actif pathologies mitochondriales

Autres actions

Myopathies et
Dystrophies
musculaires

Neuropathies
périphériques
héréditaires

Pathologies
mitochondriales

SMA

- Base de données (*en cours Mitomatcher : base de données des maladies mitochondriales du réseau diagnostic MitoDiag: Avancées et Perspectives. A Choury*)
- Organisation actuelle et perspectives du diagnostic génétique de la FSHD
- Co-coordination du consortium Titine pluridisciplinaire (2 réunions/an - Lien commission recherche G Bonne)
- Travail de coordination avec l'Agence de la Biomédecine et l'ANPGM pour la déclaration d'activité des panels de gènes
- Lien avec les autres commissions (ex: recherche annuaire laboratoires diag/recherche)

Commission Outils diagnostiques Sous-commission génétique moléculaire

Action de communication

Publication des actions majeures dans les cahiers de myologie et/ou infolettre Filnemus



médecine/sciences 2017, 33 (hors série n° 1) : 38-5

2017

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 de mon patient atteint de myopathie ? »).

Cette problématique a été abordée sur le plan national depuis 2015 dans le cadre de différentes Filières de Soins Maladies Rares, et en lien avec l'Association Nationale de Praticiens en Génétique Moléculaire (ANPGM), avec la constitution de commissions ou groupes de travail spécifiques. Ceci a permis d'initier des travaux d'homogénéisation nationale des analyses par NGS (Figure 1). Dans le domaine des myopathies, le Sous-groupe Génétique Moléculaire de la Commission Outils Diagnostiques de notre Filière FILNEMUS a engagé différentes actions en ce sens, qui ont été présentées lors de la journée NGS-FILNEMUS en mars 2017 (vidéos des présentations disponibles sur le site www.filnemus.fr). Par

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

Martin Krahn^{1,2}, Mathieu Cerin^{3,4}, Emmanuelle Campana-Salort^{1,2}, Mireille Cossee^{5,6}



¹Aix Marseille Université UMR_S 910, GAGI, 131 Marseille, France.
²APHM, Département Génétique Médicale, 1 Timone Enfants, 13387 France.
³APHM, Hôpital Timon de référence des maladies neuromusculaires et c Marseille, France.
⁴CHU Montpellier, La de Génétique moléculaire Montpellier, France.
⁵Université Montpellier Laboratoire de Génétique Maladies Rares, Monty France.
⁶martin.krahn@univ-marseille.fr
mireille.cossee@inserm.fr

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) dédiées. Nous avons souhaité présenter ici de manière synthétique, sous d'un tableau détaillé (Tableau 1), un point d'étape clair récapitulant différentes actions, finalisées, en cours ou prévues, depuis une homogénéisation nationale des analyses par séquençage à génération dans la démarche diagnostique pour les myopathies seront activement poursuivies en coordination avec plateformes nationales de séquençage à très haut débit (P Médecine Génomique 2025).

REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient vivement leurs collègues cliniciens et de labor qui les membres du Sous-groupe Génétique Moléculaire de la Commission Diagnostiques de FILNEMUS et des différents groupes de travail de l'implication dans l'homogénéisation nationale des analyses par



médecine/sciences 2018, 34 (hors série n° 1) : 0-0

2018

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'indication 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 « myopathies et dystrophies musculaires », les « mitochondriopathies » et les « neuropathies périphériques héréditaires ». Chacun de ces réseaux d'experts fonctionne de manière coordonnée, cherchant à répondre aux mêmes exigences dans la démarche diagnostique. FILNEMUS permet aussi des échanges entre sous-commissions dans le but de garantir une bonne articulation des projets transverseaux, comme la mise en place de bases de données ou les liens avec la recherche sur les maladies rares. Les actions transversales concernent également les actions entreprises conjointement avec des associations de patients comme l'AFM-Téléthon dans la lutte contre l'errance diagnostique.

Nous avons souhaité à travers les Cahiers de Myologie présenter le suivi des actions entreprises sous l'égide de FILNEMUS au cours de l'année 2018 pour cette sous-commission.

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

Aurélien Perrin¹, Philippe Latour², Vincent Procaçia³, Claude Jorret⁴, Gisèle Bonne⁵, Emmanuelle Salort-Campana¹, J. Andoni Uribearte⁶, Jean Pouget⁷, Martin Krahn^{1,2} et Mireille Cossee^{1,10}



¹CHU 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, Université d'Angers, Angers, France.
⁴Département de biochimie et génétique, APHP, GHU Pitié-Salpêtrière, Paris, France, Inserm U1131, CNRS UMR 8134, Institut Cochin, Paris, France ; GRC-UPMC Neuro-métabolisme, Université Pierre et Marie Curie, Paris, France.
⁵Sorbonne Université, Inserm UMR5974, Centre de Recherche en Myologie, Institut de Myologie, G.H. Pitié-Salpêtrière, Paris, France.
⁶Aix Marseille Univ, Inserm, MNG, Marseille Medical Genetics – Neurologie translationnelle, Marseille, France.
⁷APHM, Hôpital de La Timone, Filnemus, Centre de référence des maladies neuromusculaires, Marseille, France.
⁸Centre de compétence neuromusculaire, Filnemus, Hôpital Marin, Hendaye, France.
⁹APHM, Département de Génétique Médicale, Hôpital Timone Enfants, Marseille, France.
¹⁰Université de Montpellier, Laboratoire de Génétique de maladies rares, Montpellier, France.

*Ces auteurs ont contribué de façon équivalente.
mireille.cossee@inserm.fr
martin.krahn@univ-mu.fr

FICHE PRATIQUE

Diagnostic génétique des myopathies par séquençage à haut débit



2018

Le Sous-groupe Génétique Moléculaire de la Commission Outils diagnostiques de FILNEMUS est heureux de vous présenter le document de synthèse intitulé

«Listes de gènes nationales consensuelles pour le diagnostic génétique de myopathies par NGS établies par la Filière FILNEMUS et Répertoire national des laboratoires effectuant l'analyse des listes de gènes par portes d'entrée cliniques/anatomopathologiques respectives».

Une structuration des 9 laboratoires hospitaliers français encadrée par FILNEMUS, permet la mise en place de listes de gènes consensuelles nationales. Une première dans le monde.

Ce travail a permis pour la première fois sur le plan international la mise en place de listes de gènes consensuelles nationales pour le diagnostic génétique des myopathies, sur la base de recommandations préalables de sociétés savantes européennes et américaines. Ceci permet dorénavant une homogénéisation nationale des analyses génétiques pour les patients atteints de myopathies, ce qui constitue une étape clé dans leur prise en charge et s'inscrit dans l'un des axes prioritaires du 3^e Plan National Maladies Rares : la réduction de l'errance diagnostique.

Pour télécharger l'article cliquez ICI

Figette (Photo © Pixabay - Creative Commons).

N°1 hors série n° 1, vol. 33, novembre 2017
DOI : 10.1051/medsci/201733n1

N°1 hors série n° 2, vol. 34, novembre 2018
DOI : 10.1051/medsci/201834n2

6ème Journée de FILNEMUS

21



6ème journée de FILNEMUS

Les objectifs de la sous commission de génétique

Aurélien PERRIN (Chargé de mission 2018)

Mireille COSSEE

Laboratoire de Génétique Moléculaire
CHU Montpellier – Université Montpellier