

FILNEMUS

Commission « Recherche »

ANTOINE JC	St Etienne	GARCIA L	Versailles
AUTHIER FJ	Creteil	LETURCQ F	Paris
BARTOLI M	Marseille	MARTINAT C	Evry
BONNE G	Paris	MEJAT A	Lyon
BOYER F	Reims	MELKI J	Bicetre
BRAUN S	Paris	MOUNIER R	Lyon
CASSEREAU J	Angers	PAQUIS V	Nice
DESGUERRE I	Paris	RELAIX F	Paris
DESNUELLE C	Nice	RIVIER F	Montpellier
DIETEICH K	Grenoble	SCHAEFFER L	Lyon
DUBOC D	Paris	STREICHENBERGER N	Lyon
ECHANIZ-LAGUNA A	Strasbourg	TAJBAKSH S	Paris
		VOIT T	Paris

Co-responsables: J Melki, A Echaniz-Laguna, L Schaeffer

Commission Recherche Filière Neuromusculaire FILNEMUS

OBJECTIFS

- I- Identifier les causes génétiques de MNM non diagnostiquées par les nouvelles technologies de la génomique**
- II- Dresser un état des lieux de « qui fait quoi » en France en terme de recherche sur le système neuromusculaire : Physiopathologie et recherche fondamentale**
- III- Recherche thérapeutique : états des lieux sur les essais thérapeutiques actuels en renforçant les interactions entre cliniciens, chercheurs et groupes de patients en collaboration étroite avec la commission essais thérapeutiques.**

I- RECENSER LES PATIENTS ATTEINTS DE MNM DANS L'ERRANCE DIAGNOSTIQUE ET IDENTIFIER LES CAUSES GENETIQUES PAR LES NOUVELLES TECHNOLOGIES DE LA GENOMIQUE

ETAT DES LIEUX

Causes génétiques très vraisemblables de cette errance:

- 1) Une **hétérogénéité génétique importante** : Les laboratoires de diagnostic aidés par les nouvelles technologies de séquençage haut débit vont pouvoir tester cette hypothèse par le séquençage en parallèle de l'ensemble des gènes et non plus les gènes les plus fréquemment en cause.
- 2) Il peut aussi s'agir de **maladies très rares** pour lesquelles le gène est connu mais **non testé car le test diagnostic n'est pas disponible**.
- 3) Les mutations de certains gènes peuvent avoir une **expression phénotypique très large et parfois très atypique**, le test génétique n'est alors pas demandé.
- 4) Il peut s'agir aussi de **mutations géniques rares et non explorées** par les méthodes génétiques proposées.
- 5) Enfin, il peut s'agir de **nouveaux gènes** dont les mutations sont responsables de maladies très rares.

Les acteurs consultés: cliniciens, laboratoires de diagnostic génétique, biochimique et morphologique, équipes de recherche en génétique et groupes de patients.

ETAPE 1 : Evaluer les besoins et les données existantes

- 1)**- Analyse des données recueillies auprès des centres (âge des patients, phénotype, explorations déjà effectuées)
- 2)**- Synthèse des données phénotypiques et tentative de classification en sous-groupes cliniques
- 3)**- Evaluation des explorations déjà effectuées et leurs coûts
- 4)**- Analyse des données de séquençage d'exome entier ou ciblé déjà effectué (dans le cadre du projet Myocapture ou autre projet) : qualité des données (couverture, filtres appliqués) ; % de succès ; délai de rendu, applications médicales éventuelles.
- 5)**- Le recensement des équipes de recherche maîtrisant les outils de la génomique moderne incluant l'analyse bioinformatique des données d'exome entier et spécialisé dans les MNM (muscle, jonction neuromusculaire, nerf, motoneurone) et prêtes à mener cette recherche translationnelle au service des patients.

ETAPE 2- Projet : Identification des causes génétiques de maladies neuromusculaires chez des patients dans l'errance diagnostique

1)-**Inclusion des familles** : elle implique des interactions étroites entre médecins cliniciens, groupes de patients, laboratoires de diagnostic et équipes de recherche en génomique pour présenter les dossiers cliniques des patients, les explorations déjà effectuées, et décider des inclusions dans le projet de recherche : cette première étape pourrait être menée dans le cadre de réunions trimestrielles du GEM.

2)- **Analyse génomique** : séquençage de l'exome entier (WES) combiné à une carte génétique des loci morbides (quand cette dernière est possible) ; analyse bioinformatique des données de WES, sélection des variants, validation moléculaire

3)- **Présentation et discussion des résultats** : gène connus ou nouveaux gènes candidats : discussion de la poursuite des investigations (analyse de cohortes, validation fonctionnelle par une interaction étroite avec les équipes de recherche en biologie du système neuromusculaire).

4)- **Validation des résultats pour les gènes connus** par un laboratoire de diagnostic agréé pour autoriser le rendu aux familles

ETAPE 3: Bilan de cette stratégie au terme de la 1ere année d'exercice et perspectives

5) Critères d'évaluation au terme de la 1ere année d'exercice :

Il inclura les critères suivants :

- Nombre d'inclusion effective
- Efficacité (% de diagnostic génétique posé)
- Délai de rendu des résultats
- Applications thérapeutiques éventuelles
- Nombre de nouveaux gènes candidats identifiés
- Enquête de satisfaction auprès des familles

6) Perspectives:

- Proposer cette stratégie lorsque les approches classiques n'ont pas abouti
- Nouveaux gènes candidats identifiés dans le cadre de ce projet:

Définir des cohortes de patients à phénotype semblable.

Validation fonctionnelle par les équipes de recherche expertes pour poursuivre les investigations (modèles cellulaires, animaux, fonction des protéines en cause...)

II- DRESSER UN ETAT DES LIEUX DE « QUI FAIT QUOI » EN FRANCE EN TERME DE RECHERCHE SUR LE SYSTEME NEUROMUSCULAIRE

Recenser les équipes de recherche et les plateformes, leurs thèmes de recherche, les modèles utilisés, les outils maîtrisés. Elle s'aidera des bases de données de l'AFMTéléthon, d'Orphanet, des Centres de référence, du Club Myogènèse et de la Société Française de Myologie.

Cette liste va être mise à jour par Remi Mounier et Gisèle Bonne.

Objectif 1 : information des médecins, **transfert des données de la recherche aux laboratoires de diagnostic**, inclusion des patients dans les essais thérapeutiques.

Objectif 2: Faire émerger de **nouveaux réseaux de recherche** français incluant cliniciens, généticiens, biologistes/anapath et chercheurs donnant plus de chance de succès à la réalisation de projets scientifiques dans les **meilleurs délais** et optimisant les possibilités de **soutien financier** par les autorités publiques, privées ou associatives.

Ces travaux permettront également une mise à jour régulière de la base de données Orphanet.

III- RECHERCHE THERAPEUTIQUE : ETATS DES LIEUX SUR LES ESSAIS THERAPEUTIQUES ACTUELS

La commission essais thérapeutiques propose un état des lieux sur les essais thérapeutiques actuels en renforçant les interactions entre cliniciens, chercheurs et groupes de patients.

L'interaction avec la commission essais thérapeutiques est donc un élément clef

OBJECTIF : Les MNM sont des maladies rares. La mobilisation des médecins cliniciens au sein des centres de référence ou de compétence à l'aide des bases de données permettra de **constituer les cohortes de patient**.

Dresser une carte des centres spécialisés améliorerait la mise en place et la faisabilité des essais thérapeutiques

IV : MOYENS REQUIS POUR LA REALISATION DE CES PROJETS

1. Un personnel dédié à faire l'état des lieux et l'organisation des réunions (section I, II et III)

2. Moyens pour répondre à l'appel d'offre: Identification des causes génétiques de maladies neuromusculaires chez des patients dans l'errance diagnostique

Nous proposons qu'une équipe de recherche centralise ce projet pilote lors de la 1^{ère} année.

L'équipe de recherche qui portera le projet dans son ensemble sera sélectionnée dans le cadre d'un **appel d'offre évalué par les membres de la commission recherche et le comité de coordination.**

Cette équipe pourra être renouvelée, remplacée ou renforcée par la mobilisation de plusieurs équipes de recherche ou de diagnostic françaises en fonction de l'état des lieux d'une part et des résultats obtenus lors de la 1^{ère} année d'autre part.

Budget de fonctionnement

Identification des gènes : Séquençage exome entier, cartographie génétique, validation moléculaire des données d'exome: 1180 EUT par famille: **50 patients: 59KE**

Budget de personnel dédié à cette activité :

Poste : recueil des données cliniques et des consentements ; activité de recherche en génomique (analyse des données d'exome, sélection des variants et validation moléculaire)

Profil : ingénieur en génomique : 39KE/an toutes charges incluses

Montant total : 98 KE

3. Frais de mission des membres de la commission pour participer aux réunions

Compte rendu de la réunion des animateurs FSMR du 6 octobre 2015

Quelques exemples d'actions validées (vert) et **non validées (rouge)** par la DGOS:

➤ *Thème 1 : Recherche (17 dossiers déposés), exemples :*

- ✓ Coordonner l'activité de recherche des CRMR et veiller au respect de la réglementation en vigueur
- ✓ Soutien au développement des projets de collaboration de recherche et suivi de ceux-ci, voir favoriser et prioriser les dépôts de projets pour les centres (nationaux et internationaux)
- ✗ Lancer un appel à projet pour expérimenter des nouvelles technologies

➤ *Thème 2 : BNDMR / Bases de Données (19 dossiers déposés), exemples :*

- ✓ Mesurer la qualité l'exhaustivité et la pertinence des bases de données existantes
- ✗ Standardiser et harmoniser les procédures de codage et de saisie pour améliorer l'exhaustivité et la qualité des données collectées dans la BNDMR
- ✗ Création d'une base de données générique aux pathologies de la Filière
- ✓ Interopérabilité des bases existantes avec la BNDMR

En novembre 2015 un comité d'évaluation des registres va être mis en place pour réflexion nationale sur le développement des registres sur le territoire.

➤ *Thème 3 : Biologie Moléculaire (6 dossiers déposés), exemples :*

- ✗ Organiser l'offre pour la prescription des tests génétiques en France
- ✗ Analyse du génome en diagnostic sur 12 patients et identification de gènes en NGS.

Patients atteints de maladies neuromusculaires dans l'errance diagnostique: identifier les causes génétiques par les nouvelles technologies de la génomique

0€ ?

Over the past 2-3 years, several large studies have demonstrated the diagnostic utility of WES (22-50%)

- Need AC et al. **Clinical application of exome sequencing in undiagnosed genetic conditions.** J Med Genet 2012; 49: 353-361.
- Yang Y et al. **Clinical whole-exome sequencing for the diagnosis of Mendelian disorders.** N Engl J Med 2013; 369: 1502-1511.
- Yang Y et al. **Molecular findings among patients referred for clinical whole exome sequencing.** JAMA 2014; 312: 1870-1879.
- Lee H et al. **Clinical exome sequencing for genetic identification of rare mendelian disorders.** JAMA 2014; 312: 1880-1887.
- Stranneheim H, Wedell A. **Exome and genome sequencing: a revolution for the discovery and diagnosis of monogenic disorders.** J Intern Med. 2015 Aug 7
- Sawyer SL et al. **Utility of whole-exome sequencing for those near the end of the diagnostic odyssey: time to address gaps in care.** Clin Genet. 2015 Aug 1