



**HAL**  
open science

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

Aurélien Perrin, Philippe Latour, Vincent Procaccio, Claude Jardel, Mathieu Cerino, Gisèle Bonne, Emmanuelle Salort-Campana, J. Andoni Andoni Urtizbera, Jean Pouget, Martin Krahn, et al.

### ► To cite this version:

Aurélien Perrin, Philippe Latour, Vincent Procaccio, Claude Jardel, Mathieu Cerino, et al..  
Vers une harmonisation du diagnostic par séquençage haut débit des maladies neuromusculaires.  
Médecine/Sciences, 2018, 34 (Hors-série 2), pp.20-22. 10.1051/medsci/201834s206 . hal-01938567

**HAL Id: hal-01938567**

**<https://hal.sorbonne-universite.fr/hal-01938567v1>**

Submitted on 28 Nov 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

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 « 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 transversaux, 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

### Actions de la sous-commission Génétique Moléculaire de Filnemus

Aurélien Perrin<sup>1</sup>, Philippe Latour<sup>2</sup>,  
Vincent Procaccio<sup>3</sup>, Claude Jardel<sup>4</sup>, Mathieu Cérino<sup>6,9</sup>,  
Gisèle Bonne<sup>5</sup>, Emmanuelle Salort-Campana<sup>6,7</sup>,  
J. Andoni Urtizberea<sup>8</sup>, Jean Pouget<sup>7</sup>,  
Martin Krahn<sup>6,9,\*</sup> et Mireille Cossée<sup>1,10\*</sup>



<sup>1</sup>CHRU Montpellier, Laboratoire de Génétique moléculaire, Montpellier, France.

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

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

Université d'Angers, Angers, France.

<sup>4</sup>Département de biochimie et génétique, APHP, GHU Pitié-Salpêtrière, Paris, France ; Inserm U 1016, CNRS UMR 8104, Institut Cochin, Paris, France ; GRC-UPMC Neuro-métabolisme, Université Pierre et Marie Curie, Paris, France.

<sup>5</sup>Sorbonne Université, Inserm UMRS974, Centre de Recherche en Myologie, Institut de Myologie, G.H. Pitié-Salpêtrière, Paris, France.

<sup>6</sup>Aix Marseille Univ, Inserm, MMG, Marseille Medical Genetics – Neuromyologie translationnelle, Marseille, France.

<sup>7</sup>Centre de référence des maladies neuromusculaires PACA Rhône Alpes La Réunion, Hôpital la Timone, FILNEMUS, Marseille, France.

<sup>8</sup>Centre de compétence neuromusculaire, Filnemus, Hôpital Marin, Hendaye, France.

<sup>9</sup>APHM, Département de Génétique Médicale, Hôpital Timone Enfants, Marseille, France.

<sup>10</sup>Université de Montpellier, Laboratoire de Génétique de maladies rares, Montpellier, France.

\*Ces auteurs ont contribué de façon équivalente.

[mireille.cossee@inserm.fr](mailto:mireille.cossee@inserm.fr)

[martin.krahn@univ-amu.fr](mailto:martin.krahn@univ-amu.fr)



**Figure 1. Organisation nationale et projets menés par FILNEMUS dans la sous-commission génétique moléculaire de la commission outils diagnostiques.**

## Homogénéisation et organisation du NGS

Le groupe « Myopathies et dystrophies musculaires » a répertorié, en fonction des entrées cliniques, les listes de gènes à inclure dans les panels NGS, selon une stratégie de séquençage en un temps (liste de gènes unique) ou en deux temps (liste de gènes principaux - « *core gene list* » - puis, en cas de négativité, liste de gènes exhaustive). Ces listes ont été élaborées selon les « *Guidelines for diagnostic next-generation sequencing* » publiées par l'*European Journal of Human Genetics* [1] et ont fait l'objet d'une publication [2]. Les listes établies sont également disponibles en accès ouvert sur le site [www.filmemus.fr](http://www.filmemus.fr). Il s'agit de la première initiative internationale aboutie d'un consensus national pour le diagnostic génétique des myopathies et dystrophies musculaires par NGS. Dans ce même objectif d'homogénéisation de l'offre diagnostique dans les centres de référence, les groupes d'experts « neuropathies périphériques héréditaires » et « mitochondriopathies » ont, de la même façon, homogénéisé leurs listes de gènes disponibles sur le site internet de la filière. Le groupe « neuropathies périphériques héréditaires » a procédé en 2018 à la réactualisation des listes minimales élaborées en 2015 (« *core panels* ») correspondant respectivement aux formes sensitivo-motrices (Charcot-Marie-Tooth), aux formes motrices pures distales (« *CMT spinal* ») et aux formes sensibles pures (type maladie de Thevenard). Le groupe « mitochondriopathies » a élaboré une stratégie décisionnelle prenant en compte la complexité et l'hétérogénéité clinique et génétique de ces maladies mitochondriales avec une analyse en deux temps : analyse complète de l'ADN mitochondrial et en cas de négativité un panel élargi avec une liste de gènes nucléaires exhaustive et évolutive (Mitome).

## Arbres décisionnels

Les trois groupes de travail mettent actuellement à jour leurs arbres décisionnels. Dans ce cadre, les différents groupes sont en cours d'homogénéisation de leurs fiches de prescription d'examen génétique et de renseignements cliniques. Ces fiches de prescription et de renseignements seront accessibles en ligne sur le site FILNEMUS.

## Échanges entre laboratoires, suivi, qualité

Le critère essentiel sur lequel se base le diagnostic moléculaire est la qualité des examens effectués dans les laboratoires. Pour cela des contrôles qualités sont effectués. Des échanges d'ADN inter-laboratoires sont réalisés afin d'être homogènes sur le traitement des échantillons, la génération et l'analyse/interprétation des données mutationnelles de NGS ainsi que pour l'harmonisation des compte rendus de résultats destinés aux cliniciens. Des échanges de données issues de NGS sont également entrepris afin d'homogénéiser l'interprétation des variants de séquences. Dans cette perspective d'homogénéisation de l'organisation du NGS, le groupe diagnostic génétique de FILNEMUS s'associe aux recommandations établies par le réseau NGS-Diagnostic (<http://ffgh.net/index.php/presentation/les-reseaux-partenaires/reseau-ngs-diagnostic>) pour l'homogénéisation de l'interprétation des variants de séquence générés par les analyses en NGS.

## Évaluation de l'efficacité diagnostique

L'évaluation de l'efficacité diagnostique des stratégies de NGS est une mission d'importance dans la mise en place et l'évolution des activités de génétique moléculaire. Il faut garantir un bon rendement de résultats et actualiser au besoin les listes de gènes. Le groupe « neuropathies périphériques héréditaires » a fait un travail riche d'enseignements en évaluant l'efficacité diagnostique sur 300 dossiers de patients CMT (maladie de Charcot-Marie-Tooth) provenant de chacun des centres de référence. Le travail est en cours de publication. Les études d'efficacité diagnostique des groupes « myopathies » et « mitochondriopathies » sont également en cours. Ces études permettront d'enrichir notamment des protocoles nationaux de diagnostics et de soins (PNDS).

## Mise en place d'une base de données

Le groupe « mitochondriopathies » travaille depuis juin 2018 à la mise en place d'une base de données par-

tagée pilote pour l'ADN mitochondrial (appelée Mitomatcher) entre les différents centres diagnostics nationaux. La répartition géographique sur le territoire national et le nombre de laboratoires (11) impliqués dans le groupe « mitochondriopathies » est un frein aux échanges inter-laboratoires pour l'analyse et l'interprétation des variants génétiques. Cette base de données permettra à terme la consultation en temps réel, le partage et les échanges des informations génétiques entre les différents centres mitochondriaux. Cette base de données pilote, interopérable et simple d'utilisation pourra être transposable aux autres groupes de FILNEMUS.

### Actions transversales

Le réseau FILNEMUS entretient des relations privilégiées avec d'autres organisations telles que l'AFM-Téléthon ou l'ANPGM (Association Nationale des Praticiens en Génétique Moléculaire). Dans ce cadre, des actions communes sont menées notamment dans l'évaluation de l'errance diagnostique à travers le projet « un diagnostic pour chacun » de l'AFM-Téléthon auquel FILNEMUS est associé. L'objectif de ce projet est de « lutter contre l'errance diagnostique et l'impasse diagnostique des patients atteints de maladies rares neuromusculaires ». Ce projet est en cours de réalisation.

Le projet « Homogénéisation de l'interprétation des variants de séquences générés par les analyses en NGS » est un autre exemple qui illustre la coopération entre les acteurs du diagnostic. Ce projet réalisé sous l'égide du « Réseau NGS-Diagnostic » à l'initiative de l'ANPGM, et avec une participation active de membres de FILNEMUS, avait pour objectif d'aboutir à un consensus national d'application des recommandations émises par l'ACMG-AMP (*American College of Medical Genetics & the Association for Molecular Pathology*) [3, 4]. Ce consensus a pu être établi avec la diffusion en juin 2018 du document approuvé par les différentes sociétés constitutives du Réseau NGS-Diagnostic (<http://ffgh.net/index.php/presentation/>

les-reseaux-partenaires/reseau-ngs-diagnostic/182-reseaux/ngs/354-recommandations-professionnelles-du-reseau-ngs-diag). Ceci est d'autant plus important dans le contexte actuel de la mise en place des premières plateformes de séquençage très haut débit PFMG2025 (Plan France Médecine Génomique). ♦

### Towards a harmonization of diagnosis by NGS of neuromuscular diseases - Actions of the Molecular Genetics sub-group of FILNEMUS

#### LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

#### RÉFÉRENCES

1. Matthijs G, Souche E, Alders M, et al. Guidelines for diagnostic next-generation sequencing. *Eur J Hum Genet* 2016 ; 24 : 2-5.
2. Krahn M, Biancalana V, Cerino M, et al. A national French consensus on gene lists for the diagnosis of myopathies using next generation sequencing. *Eur J Hum Genet* 2018 (accepted for publication).
3. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 2015 ; 17 : 405-24.
4. Amendola LM, Jarvik GP, Leo MC, et al. Performance of ACMG-AMP variant-interpretation guidelines among nine laboratories in the clinical sequencing exploratory research consortium. *Am J Hum Genet* 2016 ; 98 : 1067-76.

---

#### TIRÉS À PART

M. Cossée

Retrouvez toutes les Actualités de la Myologie  
sur les sites de :

la Société Française de Myologie

[www.sfmyologie.org](http://www.sfmyologie.org)

la filière de santé neuromusculaire FILNEMUS

[www.filnemus.fr](http://www.filnemus.fr)

