



# **FORMATION SHD ET MÉDECINE GÉNOMIQUE**

*en différents niveaux*

Proposée par  
les filières AnDDI-Rares et DéfiScience

Co-organisée avec  
l'ANPGM et l'AFGC

# Thèmes et publics concernés



## CLINIQUE

- Niveau « non cliniciens »
  - Objectifs de cette session :
    - Connaître les principes de la dysmorphologie, de l'ontologie HPO
    - Comprendre l'intérêt de combiner les approches phénotype-first et génotype-first
    - Connaître et savoir utiliser les outils informatiques (Phenotips, Face2gene) pour améliorer la communication clinico-biologique, et comprendre les limites de ces outils
    - Connaître les informations cliniques utiles à l'interprétation de données NGS
    - Apprendre la structuration de données cliniques sur la base de courriers et photographies
    - Savoir utiliser les connaissances cliniques pour les RCP d'entrée et de sortie avec les cliniciens
    - Connaître les limites de compréhension de la terminologie biologique des rendus de résultats
    - Comprendre les limites et l'état des connaissances des médecins non généticiens prescripteurs d'analyse sur les niveaux de classes de variants et l'utilisation des règles ACMG pour la classification
- Niveau « cliniciens »

## ÉTHIQUE

- Niveau débutant
- Niveau confirmé : clinicien confirmé

## GÉNÉTIQUE MOLÉCULAIRE

- Niveau débutant : cliniciens, conseillers en génétique, internes débutant
- Niveau intermédiaire : internes en cours de formation (DES de génétique médicale, DES de biologie médicale option génétique), généticiens à activité mixte
  - Prérequis de connaissances : expérience pratique à l'interprétation et à la validation biologique de dossiers en séquençage haut débit (visualisation des bam, filtration, interprétation).
- Niveau confirmé : généticiens moléculaires (niveau exigé pour toute signature d'un compte rendu de SHD), ingénieurs, biologistes
  - Prérequis de connaissances : avoir déjà analysé des fichiers de sorties de NGS

## BIOINFORMATIQUE

- Niveau débutant : cliniciens, conseillers en génétique, internes débutants
- Niveau intermédiaire : internes en cours de formation (DES de génétique médicale, DES de biologie médicale option génétique), généticiens à activité mixte
  - Venir avec un ordinateur avec IGV d'installé : <http://software.broadinstitute.org/software/igv/download>
- Niveau confirmé :
  - Prérequis de connaissances : Structure d'un fichier BAM, d'un fichier SAM. Concepts fondamentaux de l'alignement de séquences. Principes moléculaires du RNASeq.



## PROGRAMME (1/3)

**Jour 1, 03/10/2019 :**

### BIOINFORMATIQUE 10h00 – 13h00

#### Niveau basique

- Grandes étapes d'analyse des pipelines bioinformatiques et métriques de qualité
- Séquences de référence
- Filtrage
- Bases de données : bases de données de populations contrôles (ExAC, gnomAD...), bases de données de variants, OMIM
- Quelques applications du SHD

#### Niveau intermédiaire

- Apprentissage à l'utilisation du navigateur UCSC et de l'outil de visualisation IGV

→ venir avec un ordinateur avec IGV d'installé :

<http://software.broadinstitute.org/software/igv/download>

#### Niveau avancé : Yannis Duffourd, Jean Muller (salle I, bâtiment 105)

- Méthodes d'analyses et algorithmes pour la détection de SNV et CNV (1h30)
- Méthodes d'analyses pour la détection de mutations en mosaïques (30 min)
- Méthodes d'analyses et algorithmes pour les données de RNA-Seq (30 min)

***Pause : déjeuner libre***

### CLINIQUE 14h30 – 17h30

#### Niveau « non cliniciens »

- Description clinique (spécificité des signes cliniques, dysmorphie pour les nuls) et ontologies/thésaurus
- Règles d'interprétation/types de variations
- Classification des variations
- Cas cliniques
- Place des autres bilans à l'ère du génome

#### Niveau « cliniciens »

- Présentation de concept (description clinique, ontologies/thésaurus, type de variations / règles d'interprétations / classifications)
- Cas cliniques complexes
- Point sur le choix de prescription
- Présomption clinique face à un résultat négatif
- Rendu de VSI et objectivité clinique (avec exemples)
- Rendu de données incidentales / secondaires ?
- Initiation à partir de e-learning à la lecture d'un fichier d'exome



## PROGRAMME (2/3)

**Jour 2, 04/10/2019 :**

### GÉNÉTIQUE MOLÉCULAIRE 09h30– 12h30

#### Niveau basique

- Technologies : principes des différentes technologies (capture, amplicons)
- Connaissances : profondeur, couverture, paramètres de qualité du séquençage, limites du SHD, limites de chaque approche, catégories des tests, rendement diagnostique
- Interprétation : classification en cinq classes, avec focus sur les VSI, grands principes de filtrage des données, choix du transcrit de référence, analyse en trio/solo/avec absence du prélèvement d'au moins un parent
- Pièges d'interprétation les plus simples : variations non-sens dans le dernier exon, variations faux-sens sur la dernière base d'un exon, variations introniques
  - Notion de double hit : deux pathologies génétiques pour expliquer une présentation clinique syndromique.
  - Limites du SHD : variations non détectables, variations non détectées
- Compte rendu d'analyses : éléments à trouver sur un compte rendu
  - Comment identifier la (les) variations responsable(s) de la pathologie : quelques exemples d'analyse de fichiers .vcf

#### Niveau intermédiaire

- Connaissances approfondies des techniques : bruit de fond, biais de brin, ...
- Grandes stratégies de filtration
- Pièges d'interprétation : variations faux-sens ou non-sens, CNV ...
- Checklist des connaissances minimales à acquérir pour toute interprétation de variations dans un gène
- Confrontation clinico-biologique

#### Niveau avancé

- Évolutions technologiques:
  - Overview des nouvelles techniques d'études du génome (3eme génération, long-reads, Next generation Mapping, etc)
  - Utilisation des UMI (Unique Molecular Identifiers) pour l'identification des mutations somatiques
  - Utilisation du RNAseq en diagnostic
- Annotation et Interprétation des variants :
  - Une difficulté d'interprétation, la pénétrance incomplète : notion de facteurs de risque et leçons tirées des analyses de CNV
  - VSI, que rendre à qui et comment aller plus loin, la difficulté des tests fonctionnels
  - Interprétation difficile : exemple de situations par études de cas (du fichier de variant au compte-rendu), discussion avec les participants



## **PROGRAMME (3/3)**

***Pause : déjeuner libre***

**ÉTHIQUE 14h– 17h**

### **Niveau débutant**

- Consentement éclairé pour le SHD pangénomique
- Données secondaires issues du SHD face à la loi d'information à la parentèle
- Points de vue du clinicien sur la question des VSI
- Point juridique : données secondaires, informatisation en génétique, loi de bioéthique européenne et données de santé

### **Niveau confirmé**

- Comprendre comment mener et structurer une réflexion éthique
- Discussions avancées en ateliers autour de cas cliniques sur les nouveaux enjeux issus de l'utilisation du SHD pangénomique (données secondaires et variants de signification en particulier)
- Restitution des réflexions par groupe et synthèse