



FORMATION SHD ET MÉDECINE GÉNOMIQUE

en différents niveaux

Proposée par
les filières AnDDI-Rares et DéfiScience

Co-organisée par
l'ANPGM et l'AFGC

Présentation

14 h de formation

Jour 1 : clinique, éthique

Jour 2 : génétique moléculaire, bioinformatique



OBJECTIFS

Les techniques de séquençage haut débit (panel, exome, génome) se sont développées à des vitesses variables selon les moyens locaux de chaque centre. La gestion, l'analyse et l'interprétation des données issues du séquençage de panels de gènes, de l'exome, voire du génome sont particulièrement complexes. Elles nécessitent une équipe pluridisciplinaire formée aux analyses bio-informatique et pan-génomique.

Cette formation répond à la demande de formation afin de préparer l'ouverture des deux premières plateformes de séquençage génomique haut débit.

Cette formation se déroulera sur deux jours, où chaque demi-journée sera consacrée à une spécialité différente (biologie moléculaire, bioinformatique, clinique, éthique) - selon des groupes de niveaux (basique, intermédiaire, avancé).

CONDITIONS D'ACCÈS ET INSCRIPTION

Adresse :

En cours de détermination

Cette formation est gratuite mais les places sont limitées.



Thèmes et publics concernés

CLINIQUE

- Niveau « non clinicien »
- Niveau « clinicien »

ÉTHIQUE

- Niveau débutant
- Niveau confirmé

GÉNÉTIQUE MOLÉCULAIRE

- **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
- **Niveau confirmé** : généticiens moléculaires (niveau exigé pour toute signature d'un compte rendu de SHD), ingénieurs, biologistes

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
- **Niveau confirmé** : par exemple, personnes ayant suivi le DU de bioinformatique

PROGRAMME PROVISOIRE (1/3)

Jour 1 :

CLINIQUE 10h – 13h

Niveau « non cliniciens » : Pr Christel Thauvin, Dr Julien Thevenon

- Raisonnement clinique pour le *reverse phenotyping*, avec bases de données dont se servent les cliniciens, nomenclature HPO et arborescence
- Spécificité des signes cliniques
- Dysmorphie pour les nuls
- Cas clinique de *reverse phenotyping* et *genematching*
- Place des autres bilans à l'ère du génome

Niveau « cliniciens » : Dr Delphine Heron, Pr David Geneviève

- 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

ÉTHIQUE 14h30 – 17h30

Niveau débutant : Dr Laurent Pasquier, Dr Bertrand Isidor

- 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 et du biologiste sur la question des VSI dans le rendu du résultat et le contenu du compte rendu
- Point juridique : données secondaires, informatisation en génétique, loi de bioéthique européenne et données de santé, réforme de la loi Jardel et non-opposition à la recherche

Niveau confirmé : Pr Laurence Faivre, Dr Sophie Julia

- Discussions autour de cas cliniques du forum AnDDI-Rares
- Discussions avancées sur les données secondaires issues du SHD

PROGRAMME PROVISOIRE (2/3)

Jour 2 :

GÉNÉTIQUE MOLÉCULAIRE 9h – 12h30

Niveau basique : Dr Pascale Saugier-Veber, Pr Christophe Philippe

- 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
- Compte rendu d'analyses : éléments à trouver sur un compte rendu

Niveau intermédiaire : Dr Bénédicte Gérard, Dr Frédéric Tran-Mau-Them

- SHD - technologies et applications
- Connaissances-approfondies des techniques, types de séquenceurs et problèmes techniques : bruit de fond, tailles des reads, excès de clusters,...
- Grandes stratégies de filtrage
- Interprétation : recommandations pour la classification des variants
- Pièges d'interprétation : variations introniques en dehors des sites consensus d'épissage, variations sur la première base ou la dernière base de l'exon, variations faux-sens ou non-sens qui altèrent l'épissage, confirmation de l'effet sur l'épissage : quels tests fonctionnels utiliser ?
- Checklist des connaissances minimales à acquérir pour toute interprétation de variations dans un nouveau gène candidat (non OMIM), étude de ségrégation, *genematching*

Niveau avancé : Dr Gaël Nicolas, Dr Boris Keren, Dr Amélie Piton

- 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 :
 - Amélioration de la performance : rapports qualité, efficacité d'analyse, identitovigilance, etc
 - 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 PROVISOIRE (3/3)



Ces sessions seront réalisées sous forme de TP qui nécessiteront une connexion à internet via Eduroam, Eduspot (réseaux locaux) ou votre téléphone portable. Nous investiguons la possibilité de proposer une connexion wifi spécifique.

Jour 2 :

BIOINFORMATIQUE 14h – 17h

Niveau basique : Dr Anne Sophie Denommé-Pichon

- 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 : Kevin Yauy, Stéphanie Legras

- Apprentissage à l'utilisation du navigateur UCSC et de l'outil de visualisation IGV
- Démonstration de la plate-forme Galaxy

Niveau avancé : Yannis Duffourd, Jean Muller

- 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 pour la détection d'ADN libre circulant (30 min)
- Méthodes d'analyses et algorithmes pour les données de RNA-Seq (30 min)