



FORMATION SHD ET MÉDECINE GÉNOMIQUE

en différents niveaux

Proposée par
les filières AnDDI-Rares et DéfiScience

Co-organisée avec
l'ANPGM et l'AFGC

À Pitié Salpêtrière, bâtiment 91 et 105
91 & 105 Bd de l'Hôpital, 75013 Paris

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 : par exemple, personnes ayant suivi le DU de bioinformatique
 - Prérequis de connaissances : Structure d'un fichier BAM, d'un fichier SAM. Concepts fondamentaux de l'alignement de séquences. Principes moléculaires du RNASeq.

Plan d'accès

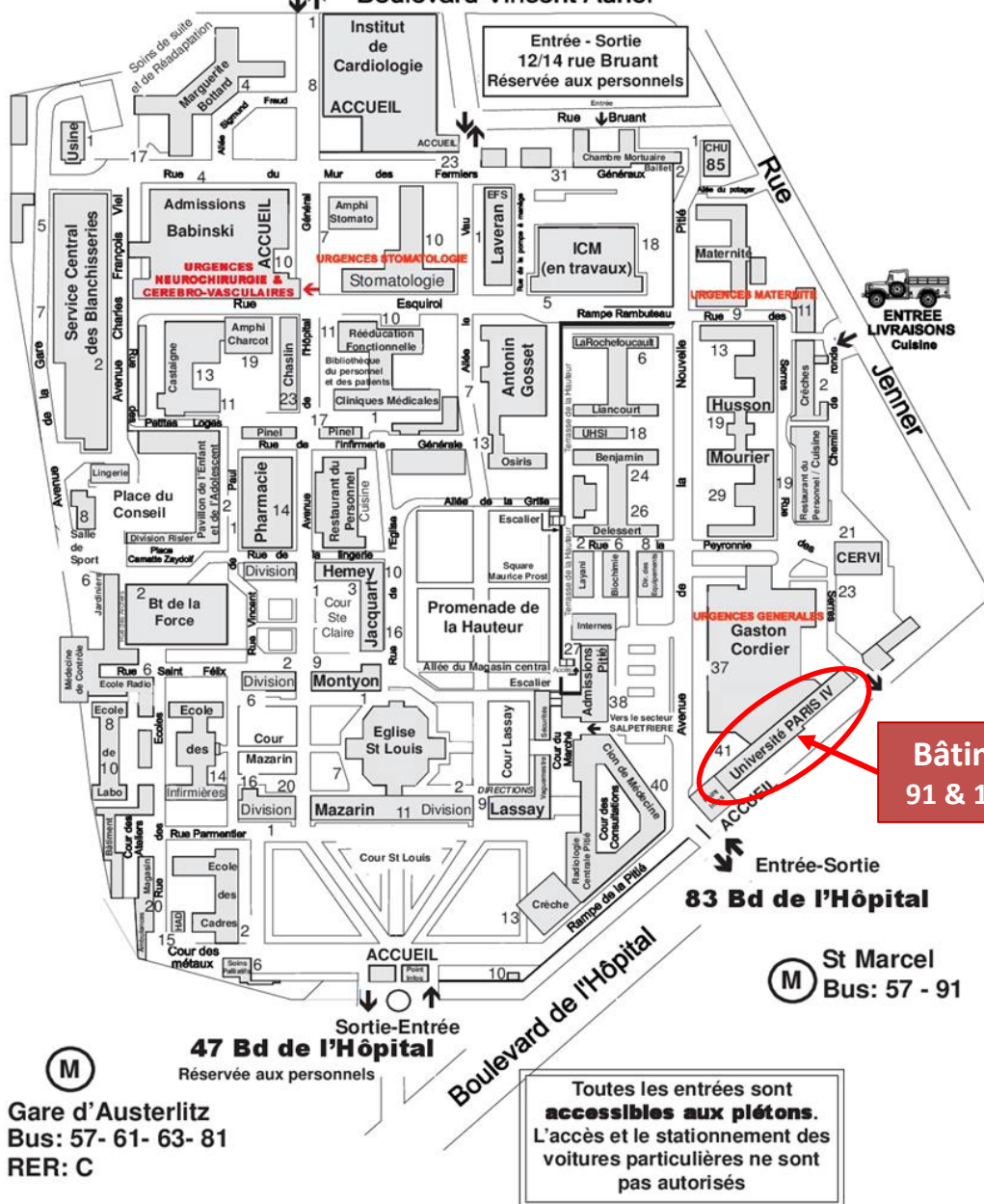
50/52 Bd Vincent Auriol
Personnels-Taxis-Ambulances-Livraisons

Chevaleret



01.42.16.00.00
01.42.17.60.60
FAX: 01.42.17.60.61

Entrée-Sortie
Boulevard Vincent Auriol



Il nous a été précisé qu'il est strictement interdit de manger dans les locaux; vous trouverez ci-dessous les relais H répertoriés sur le site :

- **Relais H** secteur Salpêtrière (presse – cafétéria) :
47 boulevard de l'Hôpital. Ouvert du lundi au vendredi de 7h30 à 18h.
- **Relais H** secteur Pitié (presse – cafétéria – livres – produits d'hygiène) :
83 boulevard de l'Hôpital. Ouvert du lundi au vendredi de 7 h 30 à 19 h.
- **Relais H**, bâtiment Babinski (cafétéria – presse – jouets – produits d'hygiène – livres de littérature) :
Rez-de-chaussée haut, dans le hall d'accueil. Ouvert du lundi au vendredi de 8 h à 18 h 30.
- **Relais H**, Institut E3M :
Ouvert du lundi au vendredi de 8h30 à 18h00



PROGRAMME (1/3)

Jour 1, 23/01/2019 :

GÉNÉTIQUE MOLÉCULAIRE 10h– 13h

Niveau basique : Pascale Saugier-Veber, Christophe Philippe (salle G, bâtiment 105)

- 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 : Bénédicte Gérard, Frédéric Tran-Mau-Them (salle H, bâtiment 105)

- 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 : Gael Nicolas, Boris Keren, Amélie Piton, Robert Olasso (salle I, bâtiment 105)

- 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 (2/3)

Pause : déjeuner libre

BIOINFORMATIQUE 14h30 – 17h30

Niveau basique : Anne-Sophie Denommé-Pichon, Claire Bardel (**salle G, bâtiment 105**)

- 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 : Wilfrid Carre , Olivier Quenez (**salle H, bâtiment 105**)

- 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)



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.

PROGRAMME (3/3)

Jour 2, 24/01/2019 :

CLINIQUE 09h30 – 12h30

Niveau « non cliniciens » : David Geneviève, Julien Thevenon (**salle 219, bâtiment 91, 2^e étage**)

- 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 » : Christel Thauvin, Delphine Heron, Sylvie Odent (**salle 511, bâtiment 91, 5^e étage**)

- 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

Pause : déjeuner libre

ÉTHIQUE 14h– 17h

Niveau débutant : Laurent Pasquier, Bertrand Isidor (**salle 219, bâtiment 91, 2^e étage**)

- 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 : Laurence Faivre, Sophie Julia (**salle 511, bâtiment 91, 5^e étage**)

- 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