

C. Thauvin^{1,2}, F. Nowak^{1,2}, A. Amzert^{2,3}, D. Gozlan^{1,2}, D. Sanlaville², J. Thevenon², O. Boespflug-Tanguy², C. Boileau², L. Faivre², P. Nitschké², Y. Duffourd², D. Salgado², A. Lermine², A. Viari², E. Rouleau², G. Schleiermacher², P. Laurent-Puig², D. Stoppa-Lyonnet², L. Castera², F. Lethimonnier^{1,3}, Y. Vandenbrouck^{2,3}.
¹ Équipe de Pilotage du Plan France Médecine Génomique, Inserm – Aviesan, ² Groupe de travail PFMG – RBPDonnées; ³ Collecteur et Analyseur de Données, CAD

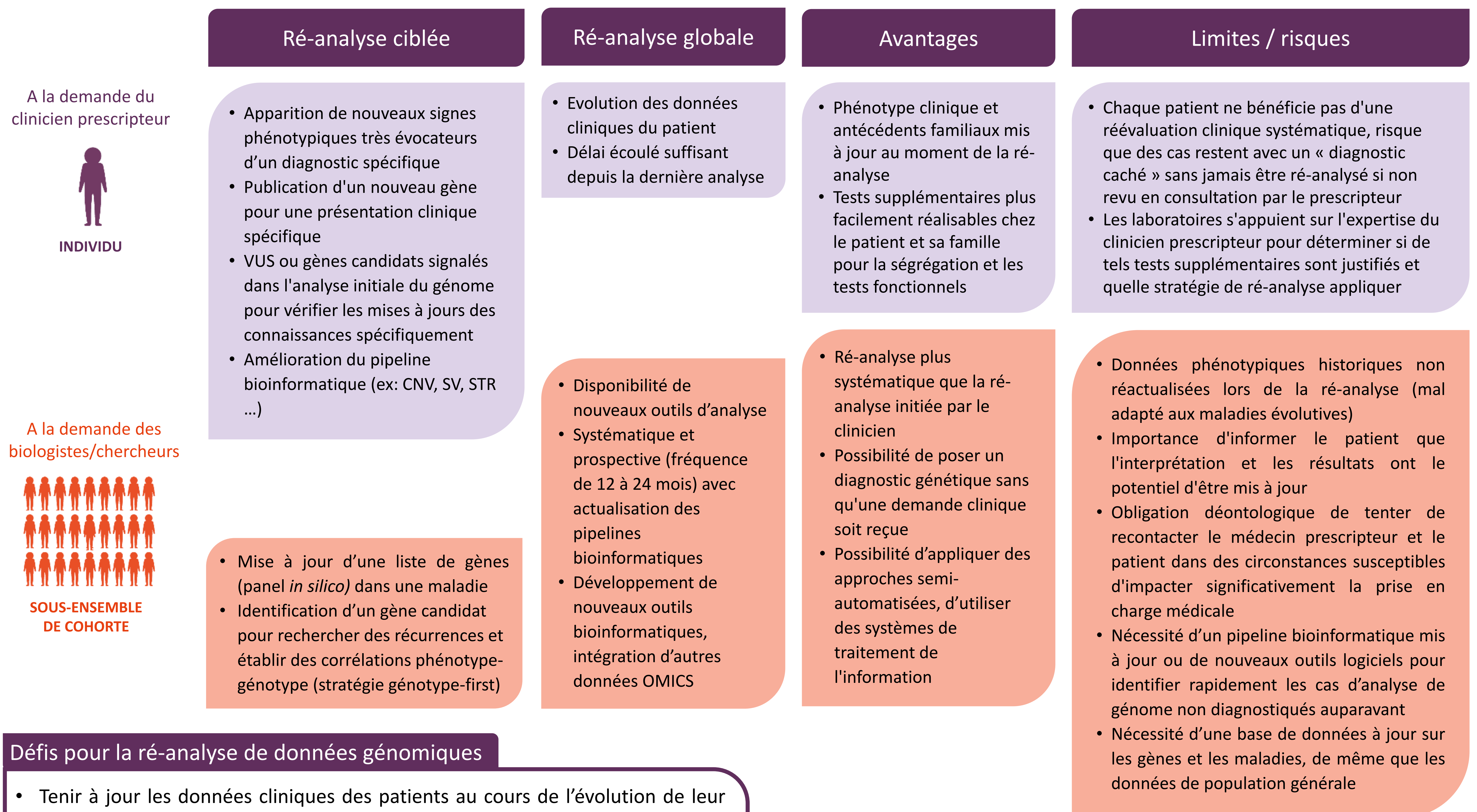
Lors de l'analyse du génome dans le diagnostic des maladies rares, un résultat négatif (ou non conclusif) n'exclut pas une maladie génétique

- ➔ Le diagnostic n'a pas pu être posé compte tenu des informations cliniques et génétiques disponibles au moment de l'analyse
- ➔ On s'attend à ce que la **ré-analyse des données de séquençage génomique augmente le rendement diagnostique**
- ➔ L'identification de **réurrences** est un élément clé **pour confirmer un lien de causalité** entre une MR et un nouveau gène candidat
- ➔ Stratégie et outils robustes pour la ré-analyse des données issues du séquençage de génome indispensables

Evolution de la technologie, des pipelines bioinformatiques et des connaissances médicales sur les associations variant-gène-maladie au fil du temps

Revue de la littérature

- 31 études (dizaine de pays) (25 ES, 6 GS)
- Majorité d'études (29/31) : **ré-analyse globale des données** après un délai allant de 4 mois à 7 ans après l'analyse initiale
 - **ré-annotation systématique des données par mise à jour du pipeline bioinformatique et des bases de données de variants**
 - ré-analyses restreintes au diagnostic ou étendues en recherche translationnelle
 - dans les cohortes sans diagnostic avec mise à jour des pipelines initiaux
 - ✓ 5-36% d'identification de nouveaux diagnostics, résultant largement de gènes de maladie nouvellement découverts entre l'analyse initiale et la ré-analyse
 - ✓ 14-15% d'identification de gènes candidats quand l'analyse est étendue en recherche translationnelle
 - lors de ré-analyses des diagnostics positifs : quelques cas de reclassification de résultats concluants en résultats non concluants
- 2 études de ré-analyse ciblée sur type de variations (ex : Clinvar) ou sur liste de gènes (même complexe protéique ou voie fonctionnelle (ex : complexe BRAF))



Défis pour la ré-analyse de données génomiques

- Tenir à jour les données cliniques des patients au cours de l'évolution de leur maladie,
- Améliorer et mettre à jour les outils bioinformatiques,
- Faciliter le partage de données externe pour aider à l'interprétation des variations génétiques,
- Surmonter les difficultés organisationnelles pour les laboratoires de diagnostic.

Enjeux et stratégies de ré-analyse des données de génome du PFMG2025

Le PFMG2025 implémente le GS dans les maladies rares dans un continuum soins-recherche. La ré-analyse des données, la constitution et/ou la participation à des bases de données et le partage de variations d'intérêt à l'échelle nationale et internationale sont des enjeux médicaux, scientifiques et stratégiques majeurs. C'est dans ce contexte qu'a été créé le CAD (Collecteur Analyseur de Données), qui rassemblera l'ensemble des données génomiques issues du PFMG2025.

A l'échelle du CAD, et dans l'hypothèse d'une ré-analyse prospective massive des données pour lutter contre l'impasse diagnostique et favoriser la recherche dans les MR, deux axes majeurs du PNMR3, des réflexions s'imposent pour déterminer les stratégies et les outils à déployer à l'échelle nationale.

Un groupe de travail dédié dans le cadre du PFMG2025 a été mis en place à cet effet, dont les réflexions et les premières orientations amènent à la **constitution d'une base de connaissances des variations génomiques du PFMG2025 « FMG-kb »**.

Objectifs de « FMG-kb »

- **Dans le soin (diagnostic et théranostique)**
 - Faciliter l'interprétation des données dans un cadre du soin, par l'accès à une base de connaissances de variations interprétées et,
 - Effectuer une ré-annotation prospective systématique et globale des variations génomiques présentes au sein de FMG-kb, chez tous les individus en impasse diagnostique, facilitant ainsi la réinterprétation et la ré-analyse de leurs données
- **En recherche translationnelle**
 - Identifier des récurrences et des corrélations génotype-phénotype, pour constituer des cohortes de patients par stratégie génotype-first

Conclusions et perspectives

La ré-analyse des données de génome devra être une pratique clinique de routine, car elle peut conduire à des diagnostics supplémentaires, principalement en raison de la découverte de nouveaux gènes responsables de maladies génétiques, de l'apparition de nouveaux signes cliniques chez les patients et de l'amélioration des outils bioinformatiques.