



**HAL**  
open science

# Évaluation objective de l'actionnabilité en vue du développement d'une procédure rapide de séquençage à haut débit pour des gènes impliqués dans les maladies neurologiques : application pour les myopathies et les encéphalopathies épileptiques précoces

Maude Vecten

## ► To cite this version:

Maude Vecten. Évaluation objective de l'actionnabilité en vue du développement d'une procédure rapide de séquençage à haut débit pour des gènes impliqués dans les maladies neurologiques : application pour les myopathies et les encéphalopathies épileptiques précoces. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02382261

**HAL Id: dumas-02382261**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02382261>**

Submitted on 27 Nov 2019

**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.



**Faculté des sciences  
médicales et paramédicales**  
Aix-Marseille Université

**Evaluation objective de l'actionnabilité en vue du développement d'une  
procédure rapide de séquençage à haut débit pour des gènes impliqués dans  
les maladies neurologiques : application pour les myopathies et les  
encéphalopathies épileptiques précoces**

# **T H È S E**

**Présentée et publiquement soutenue devant**

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES  
DE MARSEILLE**

**Le 10 Octobre 2019**

**Par Madame Maude VECTEN**

**Née le 3 février 1989 à Reims (51)**

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de BIOLOGIE MÉDICALE

**Membres du Jury de la Thèse :**

**Monsieur le Professeur LEVY Nicolas**

**Président**

**Monsieur le Professeur KRAHN Martin**

**Directeur**

**Monsieur le Professeur MILH Mathieu**

**Assesseur**

**Monsieur le Professeur MORANGE Pierre-Emmanuel**

**Assesseur**





**Faculté des sciences  
médicales et paramédicales**  
Aix-Marseille Université

**Evaluation objective de l'actionnabilité en vue du développement d'une  
procédure rapide de séquençage à haut débit pour des gènes impliqués dans  
les maladies neurologiques : application pour les myopathies et les  
encéphalopathies épileptiques précoces**

# **T H È S E**

**Présentée et publiquement soutenue devant**

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES  
DE MARSEILLE**

**Le 10 Octobre 2019**

**Par Madame Maude VECTEN**

**Née le 3 février 1989 à Reims (51)**

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de BIOLOGIE MÉDICALE

**Membres du Jury de la Thèse :**

**Monsieur le Professeur LEVY Nicolas**

**Président**

**Monsieur le Professeur KRAHN Martin**

**Directeur**

**Monsieur le Professeur MILH Mathieu**

**Assesseur**

**Monsieur le Professeur MORANGE Pierre-Emmanuel**

**Assesseur**

# AIX-MARSEILLE UNIVERSITE

**Président** : Yvon BERLAND

## FACULTE DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

**Administrateur provisoire**: Georges LEONETTI

**Affaires Générales** : Patrick DESSI  
**Professions Paramédicales** : Philippe BERBIS

**Asseseurs :**

- aux Etudes : Jean-Michel VITON
- à la Recherche : Jean-Louis MEGE
- aux Prospectives Hospitalo-Universitaires : Frédéric COLLART
- aux Enseignements Hospitaliers : Patrick VILLANI
- à l'Unité Mixte de Formation Continue en Santé : Fabrice BARLESI
- pour le Secteur Nord : Stéphane BERDAH
- aux centres hospitaliers non universitaires : Jean-Noël ARGENSON

**Chargés de mission :**

- 1<sup>er</sup> cycle : Jean-Marc DURAND et Marc BARTHET
- 2<sup>ème</sup> cycle : Marie-Aleth RICHARD
- 3<sup>ème</sup> cycle DES/DESC : Pierre-Edouard FOURNIER
- Licences-Masters-Doctorat : Pascal ADALIAN
- DU-DIU : Véronique VITTON
- Stages Hospitaliers : Franck THUNY
- Sciences Humaines et Sociales : Pierre LE COZ
- Préparation à l'ECN : Aurélie DAUMAS
- Démographie Médicale et Filiarisation : Roland SAMBUC
- Relations Internationales : Philippe PAROLA
- Etudiants : Arthur ESQUER

**Chef des services généraux** : Déborah ROCCHICCIOLI

**Chefs de service :**

- Communication : Laetitia DELOUIS
- Examens : Caroline MOUTTET
- Intérieur : Joëlle FAVREGA
- Maintenance : Philippe KOCK
- Scolarité : Christine GAUTHIER

### DOYENS HONORAIRES

M. Yvon BERLAND  
M. André ALI CHERIF  
M. Jean-François PELLISSIER

**PROFESSEURS HONORAIRES**

MM	AGOSTINI Serge	MM	FAVRE Roger
	ALDIGHIERI René		FIECHI Marius
	ALESSANDRINI Pierre		FARNARIER Georges
	ALLIEZ Bernard		FIGARELLA Jacques
	AQUARON Robert		FONTES Michel
	ARGEME Maxime		FRANCOIS Georges
	ASSADOURIAN Robert		FUENTES Pierre
	AUFFRAY Jean-Pierre		GABRIEL Bernard
	AUTILLO-TOUATI Amapola		GALINIER Louis
	AZORIN Jean-Michel		GALLAIS Hervé
	BAILLE Yves		GAMERRE Marc
	BARDOT Jacques		GARCIN Michel
	BARDOT André		GARNIER Jean-Marc
	BERARD Pierre		GAUTHIER André
	BERGOIN Maurice		GERARD Raymond
	BERNARD Dominique		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BERNARD Jean-Louis		GIUDICELLI Roger
	BERNARD Pierre-Marie		GIUDICELLI Sébastien
	BERTRAND Edmond		GOUDARD Alain
	BISSET Jean-Pierre		GOUIN François
	BLANC Bernard		GRILLO Jean-Marie
	BLANC Jean-Louis		GRISOLI François
	BOLLINI Gérard		GROULIER Pierre
	BONGRAND Pierre		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BONNEAU Henri		HASSOUN Jacques
	BONNOIT Jean		HEIM Marc
	BORY Michel		HOUEL Jean
	BOTTA Alain		HUGUET Jean-François
	BOURGEADE Augustin		JAQUET Philippe
	BOUVENOT Gilles		JAMMES Yves
	BOUYALA Jean-Marie		JOUVE Paulette
	BREMOND Georges		JUHAN Claude
	BRICOT René		JUIN Pierre
	BRUNET Christian		KAPHAN Gérard
	BUREAU Henri		KASBARIAN Michel
	CAMBOULIVES Jean		KLEISBAUER Jean-Pierre
	CANNONI Maurice		LACHARD Jean
	CARTOUZOU Guy		LAFFARGUE Pierre
	CAU Pierre		LAUGIER René
	CHABOT Jean-Michel		LE TREUT Yves
	CHAMLIAN Albert		LEVY Samuel
	CHARREL Michel		LOUCHET Edmond
	CHAUVEL Patrick		LOUIS René
	CHOUX Maurice		LUCIANI Jean-Marie
	CIANFARANI François		MAGALON Guy
	CLEMENT Robert		MAGNAN Jacques
	COMBALBERT André		MALLAN- MANCINI Josette
	CONTE-DEVOLX Bernard		MALMEJAC Claude
	CORRIOL Jacques		MARANINCHI Dominique
	COULANGE Christian		MARTIN Claude
	DALMAS Henri		MATTEI Jean François
	DE MICO Philippe		MERCIER Claude
	DESSEIN Alain		METGE Paul
	DELARQUE Alain		MICHOTEY Georges
	DEVIN Robert		MILLET Yves
	DEVRED Philippe		MIRANDA François
	DJIANE Pierre		MONFORT Gérard
	DONNET Vincent		MONGES André
	DUCASSOU Jacques		MONGIN Maurice
	DUFOUR Michel		MONTIES Jean-Raoul
	DUMON Henri		NAZARIAN Serge
	ENJALBERT Alain		NICOLI René

MM NOIRCLERC Michel  
OLMER Michel  
OREHEK Jean  
PAPY Jean-Jacques  
PAULIN Raymond  
PELOUX Yves  
PENAUD Antony  
PENE Pierre  
PIANA Lucien  
PICAUD Robert  
PIGNOL Fernand  
POGGI Louis  
POITOUT Dominique  
PONCET Michel  
POUGET Jean  
PRIVAT Yvan  
QUILICHINI Francis  
RANQUE Jacques  
RANQUE Philippe  
RICHAUD Christian  
RIDINGS Bernard  
ROCHAT Hervé  
ROHNER Jean-Jacques  
ROUX Hubert  
ROUX Michel  
RUFO Marcel  
SAHEL José  
SALAMON Georges  
SALDUCCI Jacques  
SAN MARCO Jean-Louis  
SANKALE Marc  
SARACCO Jacques  
SASTRE Bernard  
SCHIANO Alain  
SCOTTO Jean-Claude  
SEBAHOUN Gérard  
SERMENT Gérard  
SERRATRICE Georges  
SOULAYROL René  
STAHL André  
TAMALET Jacques  
TARANGER-CHARPIN Colette  
THOMASSIN Jean-Marc  
UNAL Daniel  
VAGUE Philippe  
VAGUE/JUHAN Irène  
VANUXEM Paul  
VERVLOET Daniel  
VIALETTES Bernard  
WEILLER Pierre-Jean

## PROFESSEURS HONORIS CAUSA

### 1967

MM. les Professeurs DADI (Italie)  
CID DOS SANTOS (Portugal)

### 1974

MM. les Professeurs MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)  
T.A. LAMBO (Suisse)

### 1975

MM. les Professeurs O. SWENSON (U.S.A.)  
Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)

### 1976

MM. les Professeurs P. FRANCHIMONT (Belgique)  
Z.J. BOWERS (U.S.A.)

### 1977

MM. les Professeurs C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)  
C.GIBBS (U.S.A.)  
J. DACIE (Grande-Bretagne)

### 1978

M. le Président F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)

### 1980

MM. les Professeurs A. MARGULIS (U.S.A.)  
R.D. ADAMS (U.S.A.)

### 1981

MM. les Professeurs H. RAPPAPORT (U.S.A.)  
M. SCHOU (Danemark)  
M. AMENT (U.S.A.)  
Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)  
S. REFSUM (Norvège)

### 1982

M. le Professeur W.H. HENDREN (U.S.A.)

### 1985

MM. les Professeurs S. MASSRY (U.S.A.)  
KLINSMANN (R.D.A.)

### 1986

MM. les Professeurs E. MIHICH (U.S.A.)  
T. MUNSAT (U.S.A.)  
LIANA BOLIS (Suisse)  
L.P. ROWLAND (U.S.A.)

### 1987

M. le Professeur P.J. DYCK (U.S.A.)

### 1988

MM. les Professeurs R. BERGUER (U.S.A.)  
W.K. ENGEL (U.S.A.)  
V. ASKANAS (U.S.A.)  
J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)  
A. DAVIGNON (Canada)  
A. BETTARELLO (Brésil)

### 1989

M. le Professeur P. MUSTACCHI (U.S.A.)



**1990**

MM. les Professeurs J.G. MC LEOD (Australie)  
J. PORTER (U.S.A.)

**1991**

MM. les Professeurs J. Edward MC DADE (U.S.A.)  
W. BURGDORFER (U.S.A.)

**1992**

MM. les Professeurs H.G. SCHWARZACHER (Autriche)  
D. CARSON (U.S.A.)  
T. YAMAMURO (Japon)

**1994**

MM. les Professeurs G. KARPATI (Canada)  
W.J. KOLFF (U.S.A.)

**1995**

MM. les Professeurs D. WALKER (U.S.A.)  
M. MULLER (Suisse)  
V. BONOMINI (Italie)

**1997**

MM. les Professeurs C. DINARELLO (U.S.A.)  
D. STULBERG (U.S.A.)  
A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne)  
P.I. BRANEMARK (Suède)

**1998**

MM. les Professeurs O. JARDETSKY (U.S.A.)

**1999**

MM. les Professeurs J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)  
D. COLLEN (Belgique)  
S. DIMAURO (U. S. A.)

**2000**

MM. les Professeurs D. SPIEGEL (U. S. A.)  
C. R. CONTI (U.S.A.)

**2001**

MM. les Professeurs P-B. BENNET (U. S. A.)  
G. HUGUES (Grande Bretagne)  
J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)

**2002**

MM. les Professeurs M. ABEDI (Canada)  
K. DAI (Chine)

**2003**

M. le Professeur Sir T. MARRIE (Canada)  
G.K. RADDI (Grande Bretagne)

**2004**

M. le Professeur M. DAKE (U.S.A.)

**2005**

M. le Professeur L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)

**2006**

M. le Professeur A. R. CASTANEDA (U.S.A.)

**2007**

M. le Professeur S. KAUFMANN (Allemagne)

## PROFESSEURS EMERITE

### 2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

### 2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

### 2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

### 2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

### 2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

### 2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUF0 Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

### 2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

### 2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

**2016**

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTE Bernard	31/08/2019

**2017**

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

**2018**

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS**

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHINOT Olivier	GRIMAUD Jean-Charles
ALBANESE Jacques	CHOSSEGROS Cyrille	GROB Jean-Jacques
ALIMI Yves	<i>CLAVERIE Jean-Michel Surnombre</i>	GUEDJ Eric
AMABILE Philippe	COLLART Frédéric	GUIEU Régis
AMBROSI Pierre	COSTELLO Régis	GUIS Sandrine
ANDRE Nicolas	COURBIERE Blandine	GUYE Maxime
ARGENSON Jean-Noël	COWEN Didier	GUYOT Laurent
ASTOUL Philippe	CRAVELLO Ludovic	GUYS Jean-Michel
ATTARIAN Shahram	CUISSET Thomas	HABIB Gilbert
AUDOUIN Bertrand	CURVALE Georges	HARDWIGSEN Jean
AUQUIER Pascal	DA FONSECA David	HARLE Jean-Robert
AVIERINOS Jean-François	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	<i>HOFFART Louis Disponibilité</i>
AZULAY Jean-Philippe	DANIEL Laurent	HOUVENAEGHEL Gilles
BAILLY Daniel	DARMON Patrice	JACQUIER Alexis
BARLESI Fabrice	D'ERCOLE Claude	JOURDE-CHICHE Noémie
BARLIER-SETTI Anne	D'JOURNO Xavier	JOUVE Jean-Luc
BARTHET Marc	DEHARO Jean-Claude	KAPLANSKI Gilles
BARTOLI Christophe	DELAPORTE Emmanuel	KARSENTY Gilles
BARTOLI Jean-Michel	DELPERO Jean-Robert	KERBAUL François
BARTOLI Michel	DENIS Danièle	KRAHN Martin
BARTOLOMEI Fabrice	DISDIER Patrick	LAFFORGUE Pierre
BASTIDE Cyrille	DODDOLI Christophe	LAGIER Jean-Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DRANCOURT Michel	LAMBAUDIE Eric
BERBIS Philippe	DUBUS Jean-Christophe	LANCON Christophe
BERDAH Stéphane	DUFFAUD Florence	LA SCOLA Bernard
<i>BERLAND Yvon Surnombre</i>	DUFOUR Henry	LAUNAY Franck
BERNARD Jean-Paul	DURAND Jean-Marc	LAVIEILLE Jean-Pierre
BEROUD Christophe	DUSSOL Bertrand	LE CORROLLER Thomas
BERTUCCI François	EUSEBIO Alexandre	LECHEVALLIER Eric
BLAISE Didier	FAKHRY Nicolas	LEGRE Régis
BLIN Olivier	<i>FAUGERE Gérard Surnombre</i>	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BLONDEL Benjamin	FELICIAN Olivier	LEONE Marc
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FENOLLAR Florence	LEONETTI Georges
BONELLO Laurent	FIGARELLA/BRANGER Dominique	LEPIDI Hubert
BONNET Jean-Louis	FLECHER Xavier	LEVY Nicolas
<i>BOTTA/FRIDLUND Danielle Surnom</i>	FOURNIER Pierre-Edouard	MACE Loïc
BOUBLI Léon	<i>FRANCES Yves Surnombre</i>	MAGNAN Pierre-Edouard
BOUFI Mourad	FRANCESCHI Frédéric	<i>MATONTI Frédéric Disponibilité</i>
BOYER Laurent	FUENTES Stéphane	MEGE Jean-Louis
BREGEON Fabienne	GABERT Jean	MERROT Thierry
BRETELLE Florence	GABORIT Bénédicte	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BROUQUI Philippe	GAINNIER Marc	MEYER/DUTOUR Anne
BRUDER Nicolas	GARCIA Stéphane	MICCALEF/ROLL Joëlle
BRUE Thierry	GARIBOLDI Vlad	MICHEL Fabrice
BRUNET Philippe	GAUDART Jean	MICHEL Gérard
BURTEY Stéphane	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MICHEL Justin
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GENTILE Stéphanie	MICHELET Pierre
CASANOVA Dominique	GERBEAUX Patrick	MILH Mathieu
CASTINETTI Frédéric	GEROLAMI/SANTANDREA René	MOAL Valérie
CECCALDI Mathieu	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	MONCLA Anne
CHAGNAUD Christophe	GIORGI Roch	MORANGE Pierre-Emmanuel
CHAMBOST Hervé	GIOVANNI Antoine	MOULIN Guy
CHAMPSAUR Pierre	GIRARD Nadine	MOUTARDIER Vincent
CHANEZ Pascal	GIRAUD/CHABROL Brigitte	<i>MUNDLER Olivier Surnombre</i>
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GONCALVES Anthony	NAUDIN Jean
CHARREL Rémi	GORINCOUR Guillaume	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
<i>CHARPIN Denis Surnombre</i>	GRANEL/REY Brigitte	NICOLLAS Richard
CHAUMOITRE Kathia	GRANVAL Philippe	OLIVE Daniel
CHIARONI Jacques	GREILLIER Laurent	OUAFIK L'Houcine

PAGANELLI Franck	ROCHE Pierre-Hugues	THOMAS Pascal
PANUEL Michel	ROCH Antoine	THUNY Franck
PAPAZIAN Laurent	ROCHWERTGER Richard	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
PAROLA Philippe	ROLL Patrice	TRIGLIA Jean-Michel
<i>PARRATTE Sébastien Disponibilité</i>	ROSSI Dominique	TROPIANO Patrick
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure	ROSSI Pascal	TSIMARATOS Michel
PELLETIER Jean	ROUDIER Jean	TURRINI Olivier
PERRIN Jeanne	SALAS Sébastien	VALERO René
PETIT Philippe	<i>SAMBUC Roland Surnombre</i>	VAROQUAUX Arthur Damien
PHAM Thao	SARLES Jacques	VELLY Lionel
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique	SARLES/PHILIP Nicole	VEY Norbert
PIQUET Philippe	SARLON-BARTOLI Gabrielle	VIDAL Vincent
PIRRO Nicolas	SCAVARDA Didier	VIENS Patrice
POINSON François	SCHLEINITZ Nicolas	VILLANI Patrick
RACCAH Denis	SEBAG Frédéric	VITON Jean-Michel
RANQUE Stéphane	SEITZ Jean-François	VITTON Véronique
RAOULT Didier	SIELEZNEFF Igor	VIEHWEGER Heide Elke
REGIS Jean	SIMON Nicolas	VIVIER Eric
REYNAUD/GAUBERT Martine	STEIN Andréas	XERRI Luc
REYNAUD Rachel	TAIEB David	
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth	THIRION Xavier	

---

### **PROFESSEUR DES UNIVERSITES**

ADALIAN Pascal  
 AGHABABIAN Valérie  
 BELIN Pascal  
 CHABANNON Christian  
 CHABRIERE Eric  
 FERON François  
 LE COZ Pierre  
 LEVASSEUR Anthony  
 RANJEVA Jean-Philippe  
 SOBOL Hagay

### **PROFESSEUR CERTIFIE**

BRANDENBURGER Chantal

### **PRAG**

TANTI-HARDOUIN Nicolas

### **PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A MI-TEMPS**

ADNOT Sébastien  
 FILIPPI Simon

## MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIEN HOSPITALIER

ACHARD Vincent ( <i>disponibilité</i> )	EBBO Mikaël	NGUYEN PHONG Karine
AHERFI Sarah	FABRE Alexandre	NINOVE Laetitia
ANGELAKIS Emmanouil ( <i>dispo oct 2018</i> )	FAURE Alice	NOUGAIREDE Antoine
ATLAN Catherine ( <i>disponibilité</i> )	FOLETTI Jean- Marc	OLLIVIER Matthieu
BARTHELEMY Pierre	FOUILLOUX Virginie	OVAERT Caroline
BEGE Thierry	FROMNOT Julien	PAULMYER/LACROIX Odile
BELIARD Sophie	GASTALDI Marguerite	PESENTI Sébastien
BERBIS Julie	GELSI/BOYER Véronique	RESSEGUIER Noémie
BERGE-LEFRANC Jean-Louis	GIUSIANO Bernard	REY Marc
BERTRAND Baptiste	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	ROBERT Philippe
BEYER-BERJOT Laura	GONZALEZ Jean-Michel	SABATIER Renaud
BIRNBAUM David	GOURIET Frédérique	SARI-MINODIER Irène
BONINI Francesca	GRAILLON Thomas	SAVEANU Alexandru
BOUCRAUT Joseph	GRISOLI Dominique	SECQ Véronique
BOULAMERY Audrey	GUERIN Carole	SUCHON Pierre
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	TABOURET Emeline
BUFFAT Christophe	GUIDON Catherine	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOGA Isabelle
CARRON Romain	HRAIECH Sami	TOMASINI Pascale
CASSAGNE Carole	KASPI-PEZZOLI Elise	TOSELLO Barthélémy
CHAUDET Hervé	L'OLLIVIER Coralie	TROUSSE Delphine
CHRETIEN Anne-Sophie	LABIT-BOUVIER Corinne	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VELY Frédéric
CUNY Thomas	LAGIER Aude ( <i>disponibilité</i> )	VION-DURY Jean
DADOUN Frédéric ( <i>disponibilité</i> )	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	ZATTARA/CANNONI Hélène
DALES Jean-Philippe	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DAUMAS Aurélie	LOOSVELD Marie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	MANCINI Julien	
DELLIAUX Stéphane	MARY Charles	
DESPLAT/JEGO Sophie	MASCAUX Céline	
DEVILLIER Raynier	MAUES DE PAULA André	
DUBOURG Grégory	MILLION Matthieu	
DUFOUR Jean-Charles	MOTTOLA GHIGO Giovanna	

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZINEH Mohammad	DEGIOANNI/SALLE Anna	RUEL Jérôme
BARBACARU/PERLES T. A.	DESNUES Benoît	THOLLON Lionel
BERLAND/BENHAIM Caroline	MARANINCHI Marie	THIRION Sylvie
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	VERNA Emeline
BOYER Sylvie	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	
COLSON Sébastien	POGGI Marjorie	

## MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic  
GENTILE Gaëtan

## MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques  
BONNET Pierre-André  
CALVET-MONTREDON Céline  
GUIDA Pierre  
JANCZEWSKI Aurélie

## MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

MATHIEU Marion  
REVIS Joana

**ANATOMIE 4201**

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)  
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)  
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)  
*LAGIER Aude (MCU-PH) disponibilité*

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

**ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203**

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)  
DANIEL Laurent (PU-PH)  
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)  
GARCIA Stéphane (PU-PH)  
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)  
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)  
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)  
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)  
SECQ Véronique (MCU-PH)

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;  
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)  
BRUDER Nicolas (PU-PH)  
LEONE Marc (PU-PH)  
MICHEL Fabrice (PU-PH)  
VELLY Lionel (PU-PH)

GUIDON Catherine (MCU-PH)

**ANGLAIS 11**

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT  
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)  
PERRIN Jeanne (PU-PH)

**BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301**

GUEDJ Eric (PU-PH)  
GUYE Maxime (PU-PH)  
*MUNDLER Olivier (PU-PH) Surnombre*  
TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)  
RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)  
VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIostatistiques, Informatique Médicale  
ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604**

*CLAVERIE Jean-Michel (PU-PH) Surnombre*  
GAUDART Jean (PU-PH)  
GIORGI Roch (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)  
DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)  
GIUSIANO Bernard (MCU-PH)  
MANCINI Julien (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)  
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

**ANTHROPOLOGIE 20**

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)  
VERNA Emeline (MCF)

**BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501**

CHARREL Rémi (PU PH)  
DRANCOURT Michel (PU-PH)  
FENOLLAR Florence (PU-PH)  
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)  
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)  
LA SCOLA Bernard (PU-PH)  
RAOULT Didier (PU-PH)

AHERFI Sarah (MCU-PH)  
*ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) disponibilité octobre 2018*  
DUBOURG Grégory (MCU-PH)  
GOURIET Frédérique (MCU-PH)  
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)  
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)  
LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)  
DESNUES Benoit (MCF) ( 65ème section )  
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

**BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401**

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)  
GABERT Jean (PU-PH)  
GUIEU Régis (PU-PH)  
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)  
FROMNOT Julien (MCU-PH)  
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)  
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

**BIOLOGIE CELLULAIRE 4403**

ROLL Patrice (PU-PH)

GASTALDI Marguerite (MCU-PH)  
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)  
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

**CARDIOLOGIE 5102**

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)  
BONELLO Laurent (PU PH)  
BONNET Jean-Louis (PU-PH)  
CUISSSET Thomas (PU-PH)  
DEHARO Jean-Claude (PU-PH)  
FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)  
HABIB Gilbert (PU-PH)  
PAGANELLI Franck (PU-PH)  
THUNY Franck (PU-PH)

**CHIRURGIE DIGESTIVE 5202**

BERDAH Stéphane (PU-PH)  
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)  
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)

BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)

**CHIRURGIE GENERALE 5302**

DELPERO Jean-Robert (PU-PH)  
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)  
SEBAG Frédéric (PU-PH)  
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)  
BIRNBAUM David (MCU-PH)

**CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002**

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)  
 BLONDEL Benjamin (PU-PH)  
 CURVALE Georges (PU-PH)  
 FLECHER Xavier (PU PH)  
*PARRATTE Sébastien (PU-PH) Disponibilité*  
 ROCHWERGER Richard (PU-PH)  
 TROPIANO Patrick (PU-PH)

OLLIVIER Matthieu (MCU-PH)

**CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702**

BERTUCCI François (PU-PH)  
 CHINOT Olivier (PU-PH)  
 COWEN Didier (PU-PH)  
 DUFFAUD Florence (PU-PH)  
 GONCALVES Anthony (PU-PH)  
 HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)  
 LAMBAUDIE Eric (PU-PH)  
 SALAS Sébastien (PU-PH)  
 VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)  
 TABOURET Emeline (MCU-PH)

**CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103**

COLLART Frédéric (PU-PH)  
 D'JOURNO Xavier (PU-PH)  
 DODDOLI Christophe (PU-PH)  
 GARIBOLDI Vlad (PU-PH)  
 MACE Loïc (PU-PH)  
 THOMAS Pascal (PU-PH)

FOUILLOUX Virginie (MCU-PH)  
 GRISOLI Dominique (MCU-PH)  
 TROUSSE Delphine (MCU-PH)

**CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104**

ALIMI Yves (PU-PH)  
 AMABILE Philippe (PU-PH)  
 BARTOLI Michel (PU-PH)  
 BOUFI Mourad (PU-PH)  
 MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)  
 PIQUET Philippe (PU-PH)  
 SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

**HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202**

LEPIDI Hubert (PU-PH)

*ACHARD Vincent (MCU-PH) disponibilité*  
 PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

**DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003**

BERBIS Philippe (PU-PH)  
 GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)  
 GROB Jean-Jacques (PU-PH)  
 RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

**DUSI**

COLSON Sébastien (MCF)

**ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5404**

BRUE Thierry (PU-PH)  
 CASTINETTI Frédéric (PU-PH)  
 CUNY Thomas (MCU PH)

**EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601**

AUQUIER Pascal (PU-PH)  
 BOYER Laurent (PU-PH)  
 GENTILE Stéphanie (PU-PH)  
*SAMBUC Roland (PU-PH) Surnombre*  
 THIRION Xavier (PU-PH)

BERBIS Julie (MCU-PH)  
 LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)  
 RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)  
 TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)

**CHIRURGIE INFANTILE 5402**

GUYS Jean-Michel (PU-PH)  
 JOUVE Jean-Luc (PU-PH)  
 LAUNAY Franck (PU-PH)  
 MERROT Thierry (PU-PH)  
 VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)  
 FAURE Alice (MCU PH)  
 PESENTI Sébastien (MCU-PH)

**CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503**

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)  
 GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

**CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛOLOGIE 5004**

CASANOVA Dominique (PU-PH)  
 LEGRE Régis (PU-PH)

BERTRAND Baptiste (MCU-PH)  
 HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

**GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201**

BARTHET Marc (PU-PH)  
 BERNARD Jean-Paul (PU-PH)  
*BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH) Surnombre*  
 DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)  
 GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)  
 GRANDVAL Philippe (PU-PH)  
 GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)  
 SEITZ Jean-François (PU-PH)  
 VITTON Véronique (PU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

**GENETIQUE 4704**

BEROUD Christophe (PU-PH)  
 KRAHN Martin (PU-PH)  
 LEVY Nicolas (PU-PH)  
 MONCLA Anne (PU-PH)  
 SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

NGYUEN Karine (MCU-PH)  
 TOGA Caroline (MCU-PH)  
 ZATTARA/CANNONI Héléne (MCU-PH)

**GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403**

AGOSTINI Aubert (PU-PH)  
 BOUBLI Léon (PU-PH)  
 BRETELLE Florence (PU-PH)  
 CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)  
 COURBIERE Blandine (PU-PH)  
 CRAVELLO Ludovic (PU-PH)  
 D'ERCOLE Claude (PU-PH)



**IMMUNOLOGIE 4703**

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)  
 MEGE Jean-Louis (PU-PH)  
 OLIVE Daniel (PU-PH)  
 VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)  
 CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)  
 DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)  
 DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)  
 ROBERT Philippe (MCU-PH)  
 VELY Frédéric (MCU-PH)

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

**MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503**

BROUQUI Philippe (PU-PH)  
 LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)  
 PAROLA Philippe (PU-PH)  
 STEIN Andréas (PU-PH)

MILLION Matthieu (MCU-PH)

**MEDECINE D'URGENCE 4805**

KERBAUL François (PU-PH)  
 MICHELET Pierre (PU-PH)

**MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU  
 VEILLISSEMENT ; MEDECINE GENERALE ; ADDICTOLOGIE 5301**

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)  
 DISDIER Patrick (PU-PH)  
 DURAND Jean-Marc (PU-PH)  
*FRANCES Yves (PU-PH) Surnombre*  
 GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)  
 HARLE Jean-Robert (PU-PH)  
 ROSSI Pascal (PU-PH)  
 SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

EBBO Mikael (MCU-PH)

GENTILE Gaëtan (MCF Méd. Gén. Temps plein)

ADNOT Sébastien (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)  
 FILIPPI Simon (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)  
 BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén à mi-temps)  
 CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)  
 GUIDA Pierre (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)  
 JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

**NUTRITION 4404**

DARMON Patrice (PU-PH)  
 RACCAH Denis (PU-PH)  
 VALERO René (PU-PH)

*ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité*  
 BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

**ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)**

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)  
 SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

**IMMUNOLOGIE ; TRANSFUSION 4701**

BLAISE Didier (PU-PH)  
 COSTELLO Régis (PU-PH)  
 CHIARONI Jacques (PU-PH)  
 GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)  
 MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)  
 VEY Norbert (PU-PH)

DEVILLIER Raynier (MCU PH)  
 GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)  
 LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)  
 LOOSVELD Marie (MCU-PH)  
 SUCHON Pierre (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

**MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603**

BARTOLI Christophe (PU-PH)  
 LEONETTI Georges (PU-PH)  
 PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)  
 PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND/BENHAIM Caroline (MCF) (1ère section)

**MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905**

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)  
 VITON Jean-Michel (PU-PH)

**MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602**

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH)  
 SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

**NEPHROLOGIE 5203**

*BERLAND Yvon (PU-PH) Surnombre*  
 BRUNET Philippe (PU-PH)  
 BURTEY Stéphanne (PU-PH)  
 DUSSOL Bertrand (PU-PH)  
 JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)  
 MOAL Valérie (PU-PH)

**NEUROCHIRURGIE 4902**

DUFOUR Henry (PU-PH)  
 FUENTES Stéphane (PU-PH)  
 REGIS Jean (PU-PH)  
 ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)  
 SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)  
 GRAILLON Thomas (MCU PH)

**NEUROLOGIE 4901**

ATTARIAN Sharham (PU PH)  
 AUDOIN Bertrand (PU-PH)  
 AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)  
 CECCALDI Mathieu (PU-PH)  
 EUSEBIO Alexandre (PU-PH)  
 FELICIAN Olivier (PU-PH)  
 PELLETIER Jean (PU-PH)

**OPHTALMOLOGIE 5502**

DENIS Danièle (PU-PH)  
 HOFFART Louis (PU-PH) *Disponibilité*  
 MATONTI Frédéric (PU-PH) *Disponibilité*

**PEDEPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904**

DA FONSECA David (PU-PH)  
 POINSO François (PU-PH)

**OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501**

DESSI Patrick (PU-PH)  
 FAKHRY Nicolas (PU-PH)  
 GIOVANNI Antoine (PU-PH)  
 LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)  
 MICHEL Justin (PU-PH)  
 NICOLLAS Richard (PU-PH)  
 TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)  
 DEVEZE Arnaud (MCU-PH) *Disponibilité*  
 REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)

**PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -  
PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803**

BLIN Olivier (PU-PH)  
 FAUGERE Gérard (PU-PH) *Surnombre*  
 MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)  
 SIMON Nicolas (PU-PH)  
 BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

**PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502**

RANQUE Stéphane (PU-PH)

**PHILOSOPHIE 17**

CASSAGNE Carole (MCU-PH)  
 L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)  
 MARY Charles (MCU-PH)  
 TOGA Isabelle (MCU-PH)

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

MATHIEU Marion (MAST)

**PEDIATRIE 5401**

ANDRE Nicolas (PU-PH)  
 CHAMBOST Hervé (PU-PH)  
 DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)  
 GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)  
 MICHEL Gérard (PU-PH)  
 MILH Mathieu (PU-PH)  
 REYNAUD Rachel (PU-PH)  
 SARLES Jacques (PU-PH)  
 TSIMARATOS Michel (PU-PH)

**PHYSIOLOGIE 4402**

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)  
 BREGEON Fabienne (PU-PH)  
 GABORIT Bénédicte (PU-PH)  
 MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)  
 TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)  
 FABRE Alexandre (MCU-PH)  
 OVAERT Caroline (MCU-PH)  
 TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

BARTHELEMY Pierre (MCU-PH)  
 BONINI Francesca (MCU-PH)  
 BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)  
 DADOUN Frédéric (MCU-PH) (*disponibilité*)  
 DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)  
 REY Marc (MCU-PH)

**PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903**

BAILLY Daniel (PU-PH)  
 LANCON Christophe (PU-PH)  
 NAUDIN Jean (PU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)  
 THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

**PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16**

AGHABABIAN Valérie (PR)

**PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101****RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302**

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)  
 CHAGNAUD Christophe (PU-PH)  
 CHAMOITRE Kathia (PU-PH)  
 GIRARD Nadine (PU-PH)  
 GORINCOUR Guillaume (PU-PH)  
 JACQUIER Alexis (PU-PH)  
 MOULIN Guy (PU-PH)  
 PANUEL Michel (PU-PH)  
 PETIT Philippe (PU-PH)  
 VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)  
 VIDAL Vincent (PU-PH)

ASTOUL Philippe (PU-PH)  
 BARLESI Fabrice (PU-PH)  
 CHANEZ Pascal (PU-PH)  
 CHARPIN Denis (PU-PH) *Surnombre*  
 GREILLIER Laurent (PU PH)  
 REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

MASCAUX Céline (MCU-PH)  
 TOMASINI Pascale (MCU-PH)

**REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802**

GAINNIER Marc (PU-PH)  
 GERBEAUX Patrick (PU-PH)  
 PAPAZIAN Laurent (PU-PH)  
 ROCH Antoine (PU-PH)

**THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804**

AMBROSI Pierre (PU-PH)  
 VILLANI Patrick (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

**RHUMATOLOGIE 5001**

GUIS Sandrine (PU-PH)  
 LAFFORGUE Pierre (PU-PH)  
 PHAM Thao (PU-PH)  
 ROUDIER Jean (PU-PH)

**UROLOGIE 5204**

BASTIDE Cyrille (PU-PH)  
 KARSENTY Gilles (PU-PH)  
 LECHEVALLIER Eric (PU-PH)  
 ROSSI Dominique (PU-PH)

## Remerciements

A mon Président de jury : Monsieur le Professeur Nicolas Lévy, je vous remercie de me faire l'honneur d'accepter de présider ce jury et d'évaluer mon travail. Merci également de m'avoir accueillie dans votre service et de m'avoir permis d'apprendre mon futur métier.

A mon Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Martin Krahn, je vous remercie d'avoir accepté de m'encadrer pour cette ultime étape de mon cursus. C'est un immense plaisir d'avoir travaillé à vos côtés aussi bien en routine que sur cette thématique des myopathies qui vous est chère. Merci pour vos conseils, vos encouragements, votre patience et votre bienveillance. Recevez ma sincère gratitude. Un grand merci !

A mon responsable de D.E.S., Monsieur le Professeur Pierre-Emmanuel Morange, je vous remercie d'avoir accepté de juger mon travail. Merci de m'avoir toujours soutenue dans mes choix lors de ces quatre années d'internat.

A Monsieur le Professeur Mathieu Milh, je vous remercie pour les conseils que vous m'avez apportés sur les encéphalopathies épileptiques. Merci d'avoir accepté d'évaluer mon travail.

A Monsieur le Docteur Laurent Villard, je vous remercie de m'avoir permis de travailler sur les encéphalopathies épileptiques. Merci pour le temps et les conseils que vous m'avez apportés pour la réalisation de notre panel.

A Monsieur le Docteur Marc Bartoli, je vous remercie d'avoir pris le temps de relire mon travail de recherche et merci pour les conseils que vous m'avez apportés.

Je tiens également à remercier toute l'équipe du laboratoire de biologie moléculaire du Pr Lévy. J'ai adoré travailler avec vous. Vous êtes une super équipe ! Merci pour votre soutien et vos encouragements !

Je remercie le « team cardio » : Anna, Christophe, Martin, Mathieu et Patrice, ces six mois à travailler à vos côtés m'ont énormément appris. Merci de m'avoir fait confiance.

Merci Florence pour tes conseils et ton soutien toute cette année. Merci d'avoir pris le temps m'aider.

Merci à Jérémie pour tes conseils et l'aide que tu m'as apportés pour ma demande d'inter-CHU

Merci Oriane pour tous ces bons moments que nous avons passé au labo, ton soutien et tes encouragements.

Merci à la jeune génération de génétique marseillaise.

A Monsieur le Professeur Damien Sanlaville et toute son équipe, je vous remercie de de m'avoir accueillie dans votre service et de m'avoir fait découvrir la cytogénétique. Merci pour le soutien, les encouragements et le temps que vous m'avez laissé pour mener à bien cette thèse.

Merci à mes deux acolytes internes Marie et Maud pour votre soutien et vos encouragements. A nos pauses goûter !!!

À tous les praticiens, qui ont su me communiquer leur passion de la génétique, et tous les autres médecins croisés durant mes stages qui ont su me guider et me faire devenir celle que je suis aujourd'hui,

À tous les internes rencontrés cours de ces quatre années d'internat.

## Dédicaces

Je remercie mes parents, vous avez toujours été présents pour me soutenir et croire en mes rêves. Merci d'avoir tout mis en œuvre pour que j'en sois arrivée là aujourd'hui. Merci à ma Maman pour les longues heures passées à relire ma thèse. Merci à mon Papa pour m'avoir accompagnée à chaque concours et d'être toujours disponible quand j'ai besoin. Merci pour tout !

A mon frère J-R je te dis un grand merci et sache que je suis très fière de toi. Merci à Éloïse de le rendre heureux et merci pour ton soutien !

A mes grands-parents Albert, Bernadette et Claudine vous êtes toujours là pour moi, vous m'avez toujours soutenue et énormément apportée. Je vous en suis reconnaissante. Ça y est j'ai fini mes études !

A mon grand-père Jean, parti trop tôt durant mes études, avec qui j'aurais aimé partager ce moment et qui j'espère est fier de moi de là où il est.

A toute ma famille tantes, oncles, cousines et cousins, merci pour votre soutien toutes ces années et merci d'être là pour ce jour particulier.

A mes amies de la Légion d'Honneur, merci pour votre soutien, pour avoir toujours été là durant toutes ces années et pour avoir su m'aérer l'esprit !

A mes amis de Fac, merci pour votre amitié et votre soutien infailible qui nous a permis de tenir toutes ces années.

Merci à Aurélie pour ton soutien sans faille et tes précieux conseils.

A mes amis de Marseille, au Rotaract et à mon cours de sculpture qui m'ont permis de m'évader un peu du travail durant ces quatre années passées à Marseille.

## Table des matières

<b>I Introduction</b> .....	<b>- 2 -</b>
<b>1) Développement du séquençage à haut débit</b> .....	<b>- 3 -</b>
<b>2) Implication du séquençage à haut débit dans le diagnostic</b> .....	<b>- 6 -</b>
<b>3) L'importance d'un diagnostic génétique précis</b> .....	<b>- 9 -</b>
<b>4) Les gènes où le diagnostic change la prise en charge</b> .....	<b>- 10 -</b>
a) Définitions : gènes actionnables, données primaires et découvertes non sollicitées .....	<b>- 10 -</b>
b) Listes de gènes actionnables ACMG .....	<b>- 11 -</b>
c) Classification ClinGen .....	<b>- 12 -</b>
<b>5) Implication dans deux thématiques : les Encéphalopathies épileptiques néonatales et les Myopathies</b> .....	<b>- 13 -</b>
<b>II Scoring des gènes actionnables avec la classification ClinGen pour les Encéphalopathies épileptiques précoces et les Myopathies</b> .....	<b>- 19 -</b>
<b>1) Matériel et méthode</b> .....	<b>- 19 -</b>
a) Gènes d'encéphalopathies épileptiques néonatales .....	<b>- 19 -</b>
b) Gènes de myopathies .....	<b>- 21 -</b>
c) Classification ClinGen .....	<b>- 22 -</b>
d) Outils retenus pour l'analyse des résultats .....	<b>- 25 -</b>
<b>2) Résultats</b> .....	<b>- 26 -</b>
a) Comparaison de l'actionnabilité clinique des gènes d'encéphalopathies épileptiques néonatales avec les scores obtenus par le ClinGen's Actionability Working Group pour les gènes AGMG .....	<b>- 26 -</b>
b) Détail des score d'actionnabilité clinique des 10 gènes d'encéphalopathies épileptiques néonatales .....	<b>- 28 -</b>
c) Comparaison de l'actionnabilité clinique des gènes de myopathies avec les scores obtenus par le ClinGen's Actionability Working Group pour les gènes AGMG.....	<b>- 29 -</b>
d) Scores d'actionnabilité clinique des 13 catégories de myopathies .....	<b>- 35 -</b>
e) Comparaison des scores d'actionnabilité clinique de 61 couples « gène-pathologie » de myopathies avec le traitement actuel et avec les thérapeutiques futures.....	<b>- 62 -</b>
f) Cas particulier de la dystrophie musculaire de Duchenne .....	<b>- 66 -</b>
g) Comparaison globale de l'actionnabilité clinique des gènes d'encéphalopathie épileptique néonatale, des myopathies et des gènes faisant partie de la liste des gènes actionnables publiée par l'ACMG .....	<b>- 67 -</b>
<b>III Discussion</b> .....	<b>- 75 -</b>
<b>1) Difficultés rencontrées avec la classification ClinGen</b> .....	<b>- 75 -</b>
<b>2) Actionnabilité et encéphalopathies épileptiques néonatales</b> .....	<b>- 78 -</b>
<b>3) Actionnabilité et myopathies</b> .....	<b>- 79 -</b>
<b>4) Actionnabilité et essais cliniques</b> .....	<b>- 84 -</b>
<b>5) L'actionnabilité en France et perspectives d'avenir</b> .....	<b>- 86 -</b>
a) Plan France Médecine Génomique .....	<b>- 86 -</b>
b) Etude FIND.....	<b>- 87 -</b>
c) Actualité du CCNE.....	<b>- 88 -</b>
d) Lobbying sur cette thématique dans les gènes actionnables .....	<b>- 89 -</b>
<b>V Conclusion</b> .....	<b>- 90 -</b>
<b>VI Bibliographie</b> .....	<b>- 91 -</b>
<b>VII Annexes</b> .....	<b>- 95 -</b>
<b>1) Annexe 1: Liste de genes PAGEM</b> .....	<b>- 95 -</b>
<b>2) Annexe 2: Liste de 59 gènes actionnables publiés par l'ACMG</b> .....	<b>- 96 -</b>

## I Introduction

Le concept de « **gènes actionnables** » est l'un des concepts ayant émergés dans le cadre du développement du séquençage à haut débit à visée diagnostique. Les « gènes actionnables » sont des gènes pour lesquels il existe un traitement et/ou une prise en charge ce qui permet d'éviter ou de limiter le développement des maladies associées à ce gène. (1) L'apparition du séquençage à haut débit nous donne accès aux données mutationnelles concernant ces gènes. Au sein de la communauté médicale, différentes interrogations émergent sur l'accès à ces données, en particulier, au sujet du rendu de résultat en pratique clinique, car initialement ces données mutationnelles ne sont pas recherchées, étant sans rapport avec le diagnostic primaire du patient.(2)

En 2005, l'arrivée du **séquençage à haut débit** (également appelé séquençage de nouvelle génération ; NGS : Next-Generation Sequencing) a révolutionné les possibilités d'analyses génétiques.(3) Dans un premier temps utilisé dans le domaine de la recherche, cette technique a permis d'identifier de nouveaux gènes impliqués dans les maladies monogéniques.(3) Puis elle a rapidement été déployée pour le diagnostic génétique, et elle a alors pris une place de plus en plus importante en modifiant l'approche clinique de certaines pathologies et leur analyse génétique.(3,4) En conséquence, de nouvelles problématiques sont alors apparues, concernant notamment l'interprétation de nouveaux variants retrouvés chez les patients, l'homogénéité des rendus de résultats, et l'identification de données mutationnelles non en rapport avec la pathologie pour laquelle une analyse génétique donnée a été réalisée et conduisant à la génération de « données incidentales ».

Malgré des capacités de séquençage considérablement augmentées, cette nouvelle approche reste associée à une **analyse longue des résultats** et engendre alors des délais de rendu plus importants pouvant aller de quelques mois à plus d'un an. De ce fait, dans certaines pathologies ce délai peut être une perte de chance pour le patient lorsqu'il existe un traitement dont l'efficacité est dépendante du degré de développement de la maladie. C'est donc cette problématique que nous souhaitons aborder et plus particulièrement dans les maladies neurologiques. Nous avons choisi pour cela deux thématiques d'intérêt prioritaire pour notre Service de Génétique Médicale, et de l'unité de recherche AMU-INSERM U1251 Marseille Medical Genetics : les encéphalopathies épileptiques néonatales et les myopathies.

## 1) Développement du séquençage à haut débit

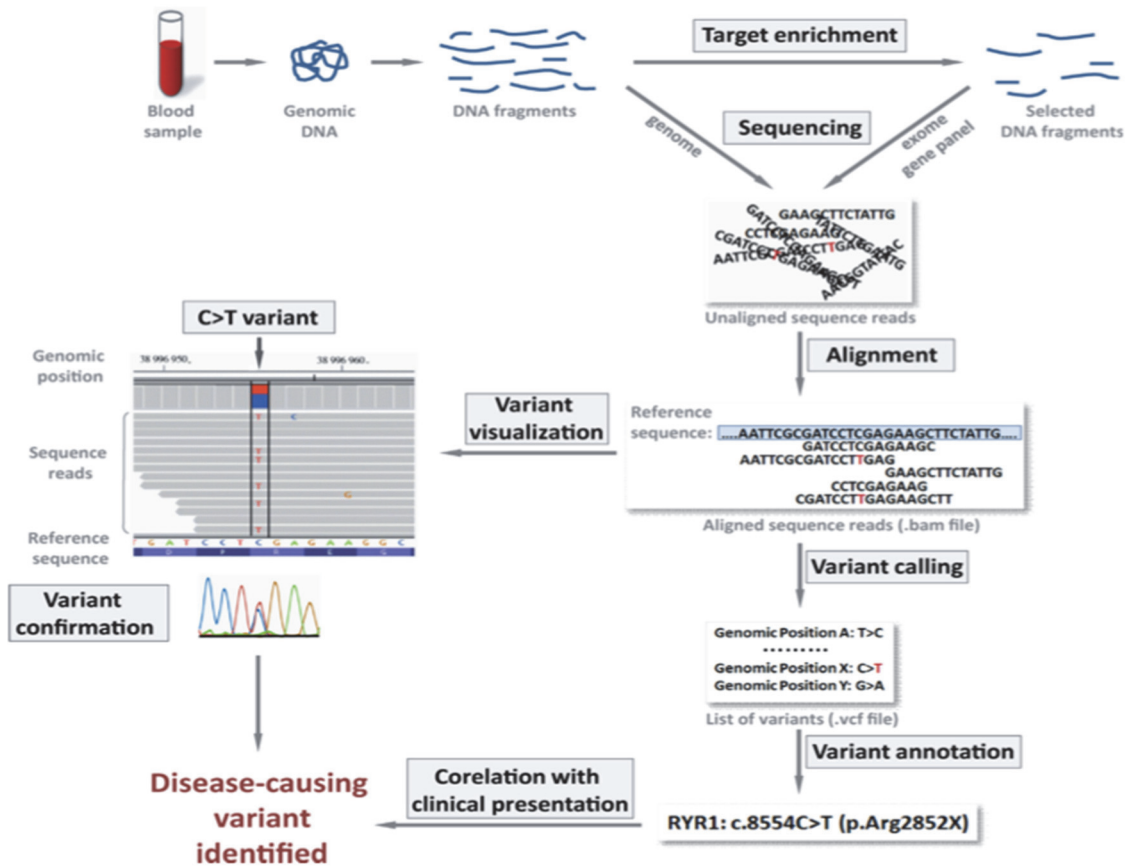
Pendant les années 1980, les laboratoires de biologie moléculaire utilisaient principalement la technique de séquençage type Sanger.(3) Cette approche de séquençage « gène par gène » pour laquelle le coût et le débit de séquences générées sont des facteurs limitants entraînait très souvent un délai important pour le rendu du diagnostic moléculaire.(3)

A partir de 2005, le développement du NGS a modifié complètement les possibilités diagnostiques. Cette technique permet de générer de très importantes quantités de données de séquences (jusqu'à plus d'un million de fois supérieur par expérience, par rapport au séquençage Sanger).(3) Le principe repose sur l'incorporation successive de nucléotides complémentaires à la séquence d'intérêt, dans une expérience comportant des étapes d'amplification clonale en parallèle de millions de molécules. A chaque ajout d'un nucléotide, il y a émission d'un signal, qui est ensuite converti en information de séquence.(3) Actuellement il existe deux techniques majeures de NGS : la première, le séquençage avec incorporation de nucléotides modifiés fluorescents d'Illumina, la seconde, le séquençage par mesure de variation de pH lors de l'incorporation de nucléotide de Thermo Fisher.(5)

Les grandes étapes du NGS sont communes à ces deux technologies. La **figure 1** décrit les différentes étapes du NGS. La première étape du NGS, commence d'abord par l'extraction d'ADN (Acide Désoxyribonucléique) à partir d'un échantillon de sang qui sera ensuite fragmenté en petits morceaux.(4) Enfin vient l'étape d'amplification clonale des régions d'intérêt si l'étude se porte sur un panel de gènes ou sur l'exome.(4) Il existe différentes méthodes pour enrichir ces régions telles que la capture de séquences avec des sondes spécifiques, et la PCR-multiplex.(4) **Figure 1**

A l'inverse, le séquençage entier du génome amplifie et détermine la séquence de tout l'ADN y compris les parties non codantes telles que les introns et les régions intergéniques.(4)





**Figure 1 : Étapes générales du séquençage nouvelle génération.**

1) L'ADN génomique est extrait des globules blancs du patient et est fragmenté à l'aide de différentes méthodes technologiques.

2) Tous les fragments génomiques sont séquencés lors de séquençage du génome entier, tandis que seuls les fragments sélectionnés sont séquencés dans des approches ciblées, telles que le séquençage de l'exome ou le séquençage de panel de gènes. Cette étape produit un grand nombre de séquences courtes appelées reads.

3) Les reads sont ensuite ordonnés en les alignant sur une séquence génomique de référence. Les différences entre la séquence génomique du patient et la séquence de référence sont identifiées à l'aide de programmes « d'appel de variants » (« variant calling »), générant une liste de positions et de modifications de nucléotides, ou de variants.

4) L'étape d'annotation correspond à la compilation d'informations disponibles concernant chacun des variants identifiés (type de variant, fréquence du variant dans différentes bases de données, analyse prédictive bioinformatique de pathogénéicité, etc.).

5) Etape de corrélation entre les données mutationnelles obtenues et la présentation clinique du patient, afin de déterminer l'implication de variant(s) dans la pathologie que présente le patient.

Gorokhova S, Biancalana V, Lévy N, Laporte J, Bartoli M, Krahn M. Clinical massively parallel sequencing for the diagnosis of myopathies. Rev Neurol (Paris). juill 2015;171(6-7):558-71.

Après cette première étape d'enrichissement, vient l'étape de séquençage.(6) **Figure 1** Cette deuxième étape consiste à générer et à détecter l'émission de signaux successifs.(6) Ces signaux sont générés par l'incorporation successive de nucléotides complémentaires des régions d'intérêts qui vont former des fragments que l'on appelle reads.(6) La nature de ces signaux dépend de la technique de séquençage utilisée. Il existe trois approches pour la génération de ces signaux : la photoluminescence, la fluorescence et la variation de pH.(6) Les reads sont ensuite lus. En fonction de la technique de séquençage utilisée, la longueur des reads lus sera d'une dizaine à quelques centaines de bases.(6) On appelle cette étape de lecture le « base calling » (6)

La troisième étape consiste à analyser l'ensemble des reads générés par le séquençage en utilisant des outils bioinformatiques. Tout d'abord la qualité des reads est étudiée afin de filtrer les séquences dont la qualité est inférieure à celle du seuil décidé.(6) Après la filtration les reads restants sont alignés par rapport à un génome de référence. C'est l'alignement.

#### **Figure 1**

Vient ensuite la quatrième étape : l'annotation des variants. Elle compile les informations obtenues sur chaque variant identifié (nom du gène, type de variant, sa localisation (exonique / intronique), sa fréquence dans les bases de données, ses prédictions bioinformatiques prédisant son score de pathogénicité, etc.). **Figure 1**

L'ensemble de ce recueil d'informations permet ensuite d'appliquer des filtres afin de ne garder que les variants considérés comme délétères ou probablement délétères. (6)

La cinquième et dernière étape permet de faire la corrélation entre les données mutationnelles obtenues avec le séquençage et la présentation clinique du patient afin de déterminer l'implication du ou des variants retenus, dans la pathologie du patient.(6)

#### **Figure 1**

Le développement de ces nouvelles technologies a révolutionné le milieu de la génétique et principalement celui du diagnostic, notamment grâce à une augmentation majeure des capacités de génération de données de séquences, associée à une diminution progressive des coûts.(3)

## 2) Implication du séquençage à haut débit dans le diagnostic

Depuis plusieurs années, l'utilisation du NGS en diagnostic est devenue une technique incontournable dans l'exploration des pathologies présentant une hétérogénéité génétique.(6) Cette nouvelle possibilité permet d'explorer en même temps l'ensemble des gènes impliqués dans une pathologie, tout en augmentant le rendement diagnostique de 25 à 50%. Ceci permet ainsi de réduire l'errance diagnostique (pouvant s'étendre de plusieurs mois à plusieurs années) que l'on trouve dans une approche « gène par gène ».(3,6) C'est le cas par exemple, dans les myopathies où il existe une très grande hétérogénéité génétique et clinique.(3) Toutefois, les discussions clinico-biologiques pour la validation d'un variant dans une pathologie sont également importantes, la conclusion n'étant pas toujours évidente à poser malgré l'utilisation des filtres et des bases de données.(3)

Pour rechercher ces variants il existe trois approches de séquençage différentes.

La première approche est une stratégie intitulée « **panel de gènes** ». C'est la plus utilisée actuellement en routine diagnostique.(3) Elle consiste à analyser simultanément les séquences d'une dizaine voire d'une centaine de gènes connus pour être impliqués dans une pathologie donnée en ciblant l'analyse sur les régions exoniques et les bornes introniques flanquantes.(3)

La deuxième approche est celle du séquençage de « **l'exome** ». Elle permet d'analyser en même temps toutes les régions codantes et bornes introniques flanquantes de tous les gènes du génome, ce qui équivaut à environ 1% du génome soit environ 20000 gènes. Cette approche se développe de plus en plus.(1,7)

La troisième approche est celle du séquençage du **génomome entier**, comprenant les séquences codantes et non codantes.(3) La quantité d'informations générée est 100 fois plus importante que celle obtenue pour « l'exome », soit environ 3 millions de variants.(6)

L'analyse de **génom**e entier est en **pleine expansion** au niveau mondial. Trois grandes puissances mondiales (le Royaume-Uni, les Etats-Unis et la Chine) ont mis en place des plans nationaux permettant de créer des partenariats ambitieux avec des industriels tels que Illumina, Amazon ou des industries pharmaceutiques, mais également avec des géants de l'informatique et de la gestion de données massives : les GAFAMS (Google, Apple, Facebook, Amazon, Microsoft et Samsung).(7) Ces partenariats leur permettent de réaliser des dizaines de milliers d'analyses génomiques par an et en font une industrie à forte valeur ajoutée économique, stratégique, scientifique et médicale. (7)

En Europe, de nombreux pays commencent à intégrer la médecine génomique dans leur système de santé. C'est le cas du Royaume-Uni avec le plan « 100 000 génomes », l'Allemagne, les Pays-Bas, l'Estonie et la Slovaquie.(7)

Afin de rester compétitive dans ce domaine la France a mis en place en 2015, le **plan « France Médecine Génomique 2025 »**. Initié en 2015, ce plan prévoit de placer la France dans les pays les plus engagés dans la médecine personnalisée de précision et d'intégrer la médecine génomique dans le parcours de soins et la prise en charge des pathologies communes avec pour objectif un séquençage de 235 000 génomes par an en 2020.(7)

Ce plan est constitué de trois axes. Le premier axe, concerne les maladies rares, son objectif est de diminuer l'errance diagnostique. Le deuxième axe cible la cancérologie, le but est de réduire les coûts thérapeutiques (thérapies ciblées) et l'impact socio-économique du cancer (augmentation de l'espérance de vie). Enfin le troisième axe, s'oriente sur les maladies communautaires avec comme objectif la diminution des coûts qu'elles engendrent et la réduction de leur morbi-mortalité. (7)

A l'heure actuelle, deux plates-formes ont été choisies et sont en cours de mise en production de données de séquences : la première **SeqOIA** de l'Assistance Publique Hôpitaux de Paris, l'Institut Curie et Gustave Roussy et la seconde **AURAGEN** des Hospices Civils de Lyon, des CHU de Grenoble, Saint-Etienne et Clermont-Ferrand, le Centre Léon Bérard, le Centre Jean Perrin et l'Institut de cancérologie de la Loire.(8) Malgré l'ouverture de ces plates-formes de séquençage à très haut débit, les indications pour y inclure les échantillons de patients restent encore très limitées. Il faut noter également que l'analyse du génome entier génère de très nombreux variants dont l'interprétation est difficile et

chronophage.(6) De plus les fichiers générés nécessitent des capacités de stockage importantes et sécurisées, du fait de la taille et de la confidentialité des données.(9)

Actuellement, les laboratoires de génétique moléculaire continuent de développer leurs propres stratégies de séquençage à haut débit en utilisant principalement les approches de type « panel de gènes » et « l'exome ».

Dans un objectif d'homogénéisation de la démarche du diagnostic génétique, de nombreuses initiatives nationales et/ou internationales ont été mises en place ces dernières années. C'est notamment le cas avec **ClinGen** du National Health Institut aux Etats-Unis qui a publié en 2017 une **classification semi-quantitative** permettant de mesurer le niveau de preuve des **entités « gène-pathologies »**.(10) Cette classification permet d'attribuer un niveau s'échelonnant d'aucune à une forte corrélation entre un gène et une maladie.(10) Sur le même principe le Royaume-Uni a créé **PanelApp** une base de données permettant de classer des corrélations « gène-pathologie » en utilisant comme indicateur le principe des feux de-circulation: rouge = aucune, orange = faible, vert = forte.(11) Cette base de données permet également à la communauté scientifique et médicale de partager leurs informations et d'échanger.(11)

En France, à la suite du travail de différents groupes d'experts, des listes de gènes connus comme étant impliqués dans certaines pathologies ont été proposées dans le but d'harmoniser les analyses NGS au niveau national.(3,12) Ces travaux ont été menés notamment par certains groupes d'experts des **Filières Nationales de Santé Maladies Rares** (<https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/prises-en-charge-specialisees/maladies-rares/article/les-maladies-rares;>). C'est le cas par exemple pour la thématique des myopathies et la filière FILNEMUS (Filières Nationales des Maladies Rares Neuromusculaires ; [www.filnemus.fr](http://www.filnemus.fr)).(12,13) Plus de 200 gènes connus à ce jour ont été recensés pour être impliqués dans les myopathies, ce qui rend le diagnostic moléculaire difficile.(14) A partir de ces constatations, le groupe de travail FILNEMUS a publié en 2018 les premières recommandations internationales.(14) **Treize groupes de myopathies** ont été définis en fonction des « portes d'entrée diagnostiques », cliniques et/ou histologiques, et comportent chacun une liste de gènes principaux connus pour être impliqués fréquemment dans la pathologie et une liste exhaustive incluant des gènes moins fréquents ou juste une liste

exhaustive.(14) Elles sont accessibles avec le lien ci-dessous : [http://www.filnemus.fr/index.php?eID=tx\\_nawsecuredl&u=0&g=0&t=1568998723&hash=17500f2e75d9f85f186e065f46ce0da5440f118d&file=/fileadmin/user\\_upload/Listes\\_de\\_genes\\_consensuelles\\_nationales\\_MYOPATHIES\\_FILNEMUS\\_NOV2018-VF.pdf](http://www.filnemus.fr/index.php?eID=tx_nawsecuredl&u=0&g=0&t=1568998723&hash=17500f2e75d9f85f186e065f46ce0da5440f118d&file=/fileadmin/user_upload/Listes_de_genes_consensuelles_nationales_MYOPATHIES_FILNEMUS_NOV2018-VF.pdf)

Le **réseau national de diagnostic des épilepsies génétiques** a élaboré la **liste PAGEM** de 116 gènes impliqués dans les épilepsies afin de faciliter le diagnostic des épilepsies d'origine génétique. **ANNEXE 1**

### **3) L'importance d'un diagnostic génétique précis**

La réalisation et le rendu de résultats des analyses génétiques peuvent prendre du temps. Les cliniciens n'attendent pas ces résultats pour prendre en charge les patients et instaurer un traitement. Mais le diagnostic génétique leur permet d'améliorer la prise en charge des patients si des traitements plus spécifiques existent. Il est donc nécessaire de proposer des diagnostics génétiques rapides quand des traitements ciblés existent.

Le **diagnostic génétique précis** permet également de proposer un conseil génétique au patient et à ses parents quand il s'agit d'un enfant. Le **conseil génétique** sert à informer sur la nature et les conséquences de la maladie, sur son mode d'hérédité et le risque de récurrence.(6) Il permet également d'informer les couples sur les options possibles pour un projet parental futur pour les maladies d'une particulière gravité, en expliquant le diagnostic prénatal et le diagnostic préimplantatoire.(6)

De plus en plus de couples porteurs de variants à l'état hétérozygote pour des pathologies autosomiques récessives rares et incurables sont demandeurs d'un diagnostic prénatal. Les couples sont alors orientés vers le centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal (CPDPN). Avec l'équipe du CPDPN, ils échangent sur le fondement de leur demande, font le point sur les risques de transmission, sur l'histoire familiale, sur le statut du conjoint. Après une information loyale, claire et appropriée une demande d'analyse génétique chez le conjoint peut être formulée. La réalisation de cette analyse reste à l'appréciation du CPDPN.(6)

Le diagnostic génétique précis prend toute son importance pour un couple ayant un nouveau projet de grossesse après la naissance d'un enfant atteint d'une maladie génétique. Le diagnostic génétique précis permet aussi aux patients atteints de maladies pour lesquelles un traitement ou une prise en charge efficace existe de pouvoir bénéficier au plus vite de leur mise en place et ainsi limiter ou stopper le développement de la maladie. On les appelle les gènes actionnables.

#### 4) Les gènes où le diagnostic change la prise en charge

Dans un premier temps nous allons définir le principe de gène actionnable et d'actionnabilité clinique, puis nous nous intéresserons aux données primaires « primary findings » et aux découvertes non sollicitées « unsolicited findings »

##### a) Définitions : gènes actionnables, données primaires et découvertes non sollicitées

En 2013, l'**ACMG (American College of Medical Genetics and Genomics)** a rédigé des recommandations définissant le principe d'actionnabilité clinique et de gène actionnable.(1) **L'actionnabilité clinique** est la possibilité pour un gène donné de proposer une prise en charge spécifique et efficace en cas de variant pathogène identifié dans celui-ci ; en permettant ainsi de prévenir ou de retarder l'apparition de la maladie.(15) Cette prise en charge peut consister en une simple surveillance (ex : coloscopie), ou un traitement prophylactique (ex : chirurgie de réduction de risque par ablation des seins), ou être plus spécifique avec l'éviction de certains médicaments.(15)

Un **gène actionnable** est défini comme un gène ayant une actionnabilité clinique.(15)

La réalisation d'un séquençage d'exome ou de génome chez un individu donne accès à l'analyse de l'ensemble de ses gènes. Les deux techniques de séquençage présentées précédemment vont fournir des données concernant des altérations pathogènes de gènes impliqués dans la pathologie du patient. Ce sont les données primaires.(1) Nous pouvons

prendre comme exemple la découverte d'un variant pathogène dans le gène *MECP2* chez une petite fille présentant une régression du développement acquis, pour qui un syndrome de Rett était suspecté.(1)

Les données de séquençage vont également fournir des informations concernant des variants pathogènes ou probablement pathogènes dans des gènes qui ne correspondent pas à l'indication diagnostique initiale mais pour lesquels une pathologie est associée. Ce sont les **découvertes non sollicitées**, terme défini par l'ACMG en 2013.(1) Nous pouvons prendre comme exemple les mutations de prédisposition au cancer du sein et des ovaires dans les gènes *BRCA1* et *BRCA2*. Les patients ne sont pas forcément atteints au moment de la découverte du variant mais sont à fort risque de développer un cancer du sein et / ou des ovaires si c'est une femme qui est porteuse.(1)

#### **b) Listes de gènes actionnables ACMG**

Les découvertes non sollicitées ont engendré des questions sur le rendu de ces données au patient. L'ACMG dispose d'un groupe d'experts qui émet des recommandations depuis 2013 concernant le rendu de résultats des données primaires et des données non sollicitées issues du séquençage des exomes ou génomes à des fins diagnostiques.(1,16–18) Leurs dernières recommandations datent d'avril 2019.(18) Le rendu de ce type de résultats concerne plus particulièrement les découvertes non sollicitées pour les gènes actionnables. Contrairement à la France certains pays comme les Etats-Unis autorisent le rendu de ces résultats.(2,18)

En 2013, l'ACMG a publié une première liste de 56 gènes considérés comme actionnables puis l'a réactualisée en 2016.(1,17) Actuellement, cette **liste comporte 59 gènes dits actionnables**.(17) **ANNEXE 2**

Pour établir cette liste l'ACMG s'est basé sur un consensus d'experts. Leur objectif était d'identifier des couples « gène-pathologie » possédant des variants pathogènes clairement identifiés et ayant été retenus dans le cadre de génomes diagnostiques. (15,17) L'éventail de « gènes-pathologies » retenu est très vaste. Nous y retrouvons par exemple des gènes de prédispositions aux cancers, aux pathologies cardiaques, à l'hypercholestérolémie.(17)



La méthode utilisée pour élaborer cette liste a fait l'objet de critiques dans la communauté internationale.(19) Certains des gènes de la liste ne présentaient pas un seuil de preuves suffisantes pour être considérés comme actionnables et pour utiliser ces données lors de la restitution au patient de ses résultats de données non sollicitées découvertes sur son exome ou génome clinique.(19)

### c) Classification ClinGen

Partant de ces constatations, le National Institute of Health (NIH), à l'initiative de **ClinGen**, a proposé une classification permettant d'évaluer l'actionnabilité clinique des gènes.(19) En 2016, une première version de cette classification est parue et a été réactualisée en 2018.(19,20) C'est une classification semi-quantitative permettant d'attribuer à un gène, un score d'actionnabilité allant de 0 à 12.(20) Ce score apprécie le degré d'actionnabilité en prenant en compte quatre indicateurs qui sont la sévérité de la pathologie, la pénétrance de la maladie, l'efficacité et le type de traitement / prise en charge.(20)

Le groupe de travail **ClinGen's Actionability Working Group (AWG)** a publié, en 2018, le scoring de **127 gènes associés à 78 pathologies dont 36 des couples « gène-pathologie »** appartenaient à la liste des gènes actionnables de l'ACMG.(20) Ils ont également comparé les scores qu'ils avaient obtenus avec la liste ACMG et ceux de la liste AWG.(20)

Les gènes de la liste ACMG obtenaient des scores significativement plus élevés que ceux de la liste AWG.(20) Cette différence est due au fait que pour les gènes de la liste ACMG les scores de sévérité et de pénétrance sont plus élevés.(20) Les scores de prise en charge et d'efficacité du traitement ne présentaient pas de différence significative entre les deux listes.(20) L'analyse des résultats de ces deux listes, permet de constater que la liste de gènes actionnables établie par l'ACMG concerne majoritairement des gènes dont la gravité de la maladie et la pénétrance sont importantes.(20)

Face à ce manque d'harmonisation les deux groupes d'experts ont alors décidé de collaborer afin d'harmoniser la liste des gènes actionnables et ainsi d'offrir un référentiel de données permettant de faciliter le rendu de résultat pour la communauté internationale.(20)

## 5) Implication dans deux thématiques : les Encéphalopathies épileptiques néonatales et les Myopathies

En lien avec notre activité de diagnostic et de recherche dans le Service de Génétique Médicale, et l'unité de recherche AMU-INSERM U1251 Marseille Medical Genetics, notre intérêt s'est porté sur l'évaluation de l'actionnabilité telle qu'elle a été déterminée par ClinGen, pour les thématiques des **myopathies et des encéphalopathies épileptiques néonatales**. Effectivement, il s'agit de thématiques pour lesquelles le diagnostic génétique précis est au centre de la démarche diagnostique.

On estime que 40% des épilepsies sont d'origine génétique (chromosome / gène) mais toutes ne sont pas accessibles au diagnostic.(21) Les crises d'épilepsies sont fréquentes chez l'enfant mais beaucoup plus rares en périodes néonatales.(21) Les épilepsies néonatales se manifestent par des convulsions / crises d'épilepsie, signe le plus fréquent d'une dysfonction neurologique chez les nouveau-nés.(22) L'étiologie principale est l'encéphalopathie hypoxique et ischémique suivie par les hémorragies cérébrales, les infections et les perturbations métaboliques.(22) Le pronostic de ces crises dépend de leur étiologie. Elles sont généralement transitoires et spontanément résolutes.(22) Dans 13% des cas, ces convulsions correspondent à une épilepsie néonatale.(23) La sévérité des épilepsies néonatales est très variable. Il existe des formes bénignes souvent familiales et des formes très sévères avec atteinte du neuro-développement nommées encéphalopathies épileptiques néonatales.(23) Les encéphalopathies épileptiques néonatales sont définies par l'apparition de nombreuses convulsions dans les premiers mois de vie associées à un électro-encéphalogramme anormal pendant et en dehors des crises.

Certaines études ont montré que 43% des épilepsies néonatales sont d'origine génétique et 83% pour les encéphalopathies épileptiques néonatales.(22)

Pour certaines formes d'**encéphalopathies épileptiques néonatales**, l'identification de l'anomalie génétique causale a des implications directes sur l'utilisation des traitements pharmacologiques disponibles.(23) Certains gènes vont jouer un rôle dans le métabolisme des neurotransmetteurs. Une mutation dans le gène *PNPO* entraîne un défaut de production du pyridoxal phosphate alors qu'une atteinte du gène *ALDH7A1* génère une accumulation de

métabolites qui inactivent le pyridoxal phosphate. Actuellement, le diagnostic repose sur le dosage du pyridoxal phosphate et l'efficacité du traitement par vitamine B6 (pyridoxine) avant même les résultats des analyses de biologie moléculaire. Il existe d'autres gènes impliqués dans le métabolisme des neurotransmetteurs : *SLC2A1* et *FOLR1* par exemple.(23) La mise en place d'un régime alimentaire adapté permet de traiter ces formes d'épilepsies.(23) D'autres gènes codent pour les canaux ioniques du sodium (*SCN1A*) ou potassium (*KCNQ2*, *KCNQ3* et *KCNT1*). (23) Il existe des molécules thérapeutiques qui ciblent ces canaux. Elles peuvent avoir des effets bénéfiques ou au contraire délétères en fonction du gène concerné.(23)

Un **diagnostic précoce** des encéphalopathies épileptiques néonatales permet d'adapter le traitement antiépileptique au syndrome, de diminuer la pharmacorésistance avec la mise en place précoce d'un **traitement adapté et d'améliorer le pronostic de l'enfant**, surtout si c'est un nouveau-né.(24)

Pour faciliter le diagnostic des épilepsies d'étiologie génétique, le réseau national de diagnostic des épilepsies génétiques a élaboré une liste de 116 gènes impliqués dans les épilepsies. Certains de ces gènes concernent les encéphalopathies épileptiques néonatales. **ANNEXE 1** Ce panel est proposé dans plusieurs laboratoires de biologie moléculaire en France dont le nôtre. Il existe actuellement un délai d'environ 6 mois à 1 an pour rendre les résultats. Ce délai d'attente est une perte de chance chez les patients atteints d'encéphalopathies épileptiques néonatales puisqu'il nécessite un traitement probabiliste qui n'empêchera pas le développement de la maladie en attendant un diagnostic moléculaire précis.

Fort de ces constatations, nous avons choisi ces formes d'encéphalopathies épileptiques néonatales pour appliquer le scoring ClinGen d'actionnabilité clinique, avec à priori la supposition d'un score plutôt élevé en raison de la sévérité des formes spécifiques retenues et l'existence de traitements pharmacologiques.

Parmi les 127 gènes pour lesquels un score d'actionnabilité a été établi par le groupe de travail ClinGen's Actionability Working Group, un seul a déjà été scoré par ClinGen *ALDH7A1* avec un score à 11 considéré comme actionnable.(25)

Nous avons donc établi une liste de dix gènes d'encéphalopathies épileptiques néonatales que nous souhaitons étudier.

Concernant la thématique des **myopathies** d'origine génétique, il s'agit de pathologies invalidantes, avec une sévérité d'atteinte des muscles locomoteurs variable notamment en fonction du gène impliqué. La notion d'actionnabilité clinique n'a à ce jour quasiment pas été considérée dans ce domaine, en raison du manque de ressources thérapeutiques spécifiques existant, bien que de nouvelles approches thérapeutiques prometteuses soient en évaluation-développement.

Les myopathies appartiennent à la famille des maladies neuromusculaires. Elles sont d'origine génétique et touchent uniquement l'unité motrice du muscle.(14,26) Il existe plusieurs mécanismes d'atteinte des muscles que l'on peut différencier grâce à l'examen histologique pratiqué sur une biopsie musculaire.(26) A titre d'exemple, les myopathies congénitales présentent une atteinte de la structure de la fibre musculaire, les myopathies métaboliques touchent le fonctionnement cellulaire, alors que les dystrophies musculaires entraînent une dégénérescence musculaire associée à une régénération cellulaire.(26) Toutes ces différences sont en lien avec la grande variabilité phénotypique que l'on retrouve dans les myopathies.

En France, la Filière Nationale de Maladies Rare Neuromusculaires (FILNEMUS) a été créée dans le cadre du second plan national maladies rares 2011-2016, afin d'améliorer au niveau national la lisibilité des maladies rares neuromusculaires et la visibilité des structures de prise en charge et de soins (Centres de Référence Maladies Rares-[CRM](#) et Centres de Compétence Maladies Rares-[CCMR](#) ; se situent actuellement à la 2<sup>e</sup> place en termes de suivi actif de patients, avec une cohorte de 44000 patients répartis dans 32 centres de références et 39 centres de compétences en maladies neuromusculaires). (14)

Avec la généralisation des analyses génétiques par NGS, la filière FILNEMUS a élaboré des recommandations spécifiques concernant les myopathies. Le groupe d'experts qui a travaillé sur cette thématique a utilisé la procédure publiée par ClinGen en 2017 qui consiste à associer à un gène une pathologie.(10) En 2019, la filière FILNEMUS a donc été la première à publier les corrélations « gène-pathologie » pour **199 gènes de myopathies**(14), ce qui représente au total **300 corrélations « gène-pathologie »** différentes car certains gènes présentent plusieurs expressions phénotypiques dans différentes catégories.(14)

En parallèle de ces travaux d'harmonisation, une nouvelle stratégie de diagnostic des myopathies par séquençage à haut débit a été mise en place au niveau national.(14). Pour

chaque suspicion de myopathie, l'orientation clinique et/ou histologique permet d'initier l'analyse génétique de l'une ou de plusieurs des 13 listes de myopathies.(14) Pour chaque catégories de myopathie il existe une liste principale de gènes et une liste exhaustive ou une liste de gènes unique exhaustive.(14) Dans un premier temps, la liste principale sera séquencée en NGS puisqu'elle est composée des gènes « majeurs » à analyser en priorité. Si les résultats ne sont pas concluants (absence de variant pathogènes ou probablement pathogènes), dans un second temps, la liste exhaustive de gènes sera alors étudiée. Puis si cette nouvelle liste est toujours négative, l'ensemble des gènes de myopathies pourra être analysé et si cela est possible la réalisation d'un exome ou d'un génome voire même le séquençage de l'ARN messager (Acide RiboNucléique).(14)

Cette nouvelle approche diagnostique des myopathies permet ainsi de réduire considérablement l'errance diagnostique qui existait avec l'approche « gène par gène » imposée par la technique de séquençage Sanger.(3) Malgré cela, l'utilisation de panels NGS est confrontée à des délais de résultats de plusieurs mois, voire 1 à 2 ans, ce qui est problématique de manière générale, et plus particulièrement pour certaines myopathies telles que la maladie de Pompe, pour laquelle le pronostic peut être amélioré si le patient est traité rapidement notamment dans sa forme infantile.(3,27)

Il existe encore **peu de traitements efficaces dans la prise en charge des myopathies** mais les recherches menées ces dernières années pour développer de nouvelles approches thérapeutiques sont très prometteuses. En effet, les progrès réalisés dans le domaine des biothérapies en particulier la thérapie génique, la thérapie cellulaire et la pharmacogénétique ouvrent de nouvelles perspectives thérapeutiques pour les patients.(28)

Plusieurs essais de **thérapie génique** sont actuellement en cours pour des maladies neuromusculaires, notamment pour la très emblématique myopathie de Duchenne.

La dystrophie musculaire de Duchenne se traduit pas une faiblesse progressive de l'ensemble des muscles associée à une espérance de vie réduite et un pronostic sévère.(29) Nous recensons plusieurs essais de thérapies géniques encourageantes. D'une part, l'administration en intraveineuse de mini / micro-dystrophine avec un vecteur adéno associé (AAV).(29) D'autre part, pour les patients dont le variant pathogène est un non-sens, l'administration d'Ataluren permettant une translecture du codon stop prématuré peut présenter un effet bénéfique.(29) Enfin, la technique de thérapie génique par saut d'exon,

grâce à des oligonucléotides antisens qui se lient à l'ARN pré-messager afin d'exclure le / les exons décalant le cadre de lecture ont montré des résultats satisfaisants.(29) Prenons l'exemple du Golodirsén (SRP-4053) développé par la société SAREPTA Therapeutics.(30) L'administration de Golodirsén multiplie la production de dystrophine.(29,30) En août 2019, l'Autorité de Santé Américaine (FDA) a donné son accord pour l'utilisation du Golodirsén dans le traitement de certaines myopathies de Duchenne.(30)

Mais la myopathie de Duchenne n'est pas la seule pathologie neuromusculaire qui bénéficie de ces avancées. C'est le cas pour une autre pathologie infantile, l'amyotrophie spinale. Récemment l'administration de Nusinersén en intrathécale chez les patients atteints d'amyotrophie spinale de type I, II et III, a fait ses preuves.(31) C'est un oligonucléotide antisens qui agit sur l'épissage du gène *SMN2* permettant d'augmenter la production de la protéine SMN fonctionnelle.

A l'heure actuelle, lors d'un diagnostic de myopathie chez un patient, le clinicien ne peut proposer qu'une **prise en charge symptomatique** (kinésithérapie, orthopédie, etc...) puisqu'il existe peu de traitements efficaces.(32,33)

Les avancées très prometteuses dans les domaines des thérapies géniques de ces dernières années offrent de nouvelles perspectives pour la prise en charges des maladies neuromusculaires et notamment les myopathies.

Elles nous amènent également à réfléchir sur une nouvelle approche pour le diagnostic de ces pathologies. En effet, les gènes de myopathies n'appartiennent pas aux listes de gènes considérés comme actionnables. Il serait donc intéressant de connaître leur degré d'actionnabilité actuelle et dans le cas de traitements encourageants à l'étude de rechercher quel pourrait être alors leur nouveau score. A ce sujet, dans les prochaines années, des traitements efficaces comme les thérapies géniques permettront de guérir, stopper ou de retarder l'apparition de la maladie, en conséquence la question de leur actionnabilité se posera.

Effectivement, parmi les 127 gènes pour lesquels un score d'actionnabilité a été établi par le groupe de travail ClinGen's Actionability Working Group, 15 gènes ont déjà été scorés

(*DNM2, RYR1, MYH7, CACNA1S, MYBPC3, FLNC, DES, LMNA, GAA, FHL1, PRKAG2, ACADVL, COL5A1, COL5A2 et DMD*).

Toutefois, les quinze gènes figurent dans cette liste, en raison de leur implication principalement dans des cardiomyopathies, mais l'établissement du score ClinGen n'a pas été réalisé par rapport à l'atteinte locomotrice pouvant être causée par les mutations délétères de ces mêmes gènes (ex : *MYH7, MYBPC3, FLNC, DES, FLH1, PRKAG2, LMNA et DMD*). Pour d'autres comme *RYR1* et *CACNA1S* seule l'hyperthermie maligne a été scorée. Le gène *DNM2* a été scoré pour son implication dans la maladie de Charcot-Marie Tooth mais pas dans les myopathies congénitales à némaline négative, les dystrophies musculaires congénitales, les myopathies distales et scapulopéronières ou les myasthénies congénitales. Les gènes *COL5A1, COL5A2 et GAA* sont les seuls gènes scorés avec la même indication que la nôtre.(25)

A noter que pour chaque gène ce n'était pas la pathologie qui était scorée mais un signe en particulier (exemple : prise en charge anesthésie, trouble du rythme, accouchement, etc...).

Dans cette situation, nous avons souhaité évaluer de manière objective, grâce au scoring ClinGen, l'actionnabilité clinique actuelle concernant la symptomatologie locomotrice, et par ailleurs réaliser une évaluation prévisionnelle de cette actionnabilité en prenant en compte les données disponibles d'essais thérapeutiques en cours.

Nous avons donc décidé de regarder le score d'actionnabilité de 10 gènes d'encéphalopathies épileptiques néonatales et les 300 couples « gène-pathologie » des myopathies afin de connaître leur potentiel d'actionnabilité.

**Notre problématique était de réaliser une évaluation objective de l'actionnabilité, en vue du développement d'une procédure rapide de séquençage à haut débit pour des gènes impliqués dans les maladies neurologiques pour une application aux myopathies et aux encéphalopathies épileptiques néonatales.**

## II Scoring des gènes actionnables avec la classification ClinGen pour les Encéphalopathies épileptiques précoces et les Myopathies

### 1) Matériel et méthode

Dans un premier temps, nous avons sélectionné les gènes d'encéphalopathie néonatales et de myopathies que nous souhaitons étudier.

#### a) Gènes d'encéphalopathies épileptiques néonatales

Concernant le choix des **gènes d'encéphalopathies épileptiques néonatales**, nous avons sélectionné **dix gènes** en collaboration avec le service de neurologie pédiatrique de la Timone et l'unité de recherche AMU-INSERM U1251 Marseille Medical Genetics. Chacun des gènes inclus présentait généralement une symptomatologie sévère de type encéphalopathie épileptique néonatale pour laquelle un traitement spécifique et efficace existe. **(Tableau 1)**



**Tableau 1: Tableau gène-pathologie-traitement des 10 gènes d'épilepsie néonatale retenus**

Gènes	Nom	Pathologie	Traitement
<b>ALDH7A1</b>	<i>Aldehyde dehydrogenase 7 family member A1</i>	Encéphalopathie épileptique pyridoxine dépendante	Supplémentation en vitamine B6 (pyridoxine)
<b>SLC2A1</b>	<i>Solute carrier family 2 member 1</i>	Encéphalopathie épileptique	Régime alimentaire cétogène
<b>PNPO</b>	<i>Pyridoxamine 5-prime-phosphate oxidase</i>	Encéphalopathie épileptique néonatale	Phosphate de pyridoxal en urgence
<b>FOLR1</b>	<i>Folate receptor 1 Adult</i>	Encéphalopathie épileptique	Supplémentation en Folates
<b>KCNQ2</b>	<i>Potassium channel voltage-gated KQT-like subfamily member 2</i>	Épilepsie familiale bénigne / Encéphalopathie épileptique néonatale	Tégretol
<b>KCNQ3</b>	<i>Potassium channel voltage-gated KQT-like subfamily member 3</i>	Épilepsie familiale bénigne / Epilepsie infantile familiale bénigne	Tégretol
<b>KCNT1</b>	<i>Potassium channel subfamily T member 1</i>	Encéphalopathie épileptique néonatale	Quinidine
<b>SCN8A</b>	<i>Sodium channel voltage-gated type VIII Alpha subunit</i>	Encéphalopathie épileptique néonatale / Épilepsies infantiles familiales bénignes	Tégretol
<b>SCN1A</b>	<i>Sodium channel neuronal type I Alpha subunit</i>	Encéphalopathie épileptique néonatale / Syndrome de Dravet	Stiripentol
<b>ARX</b>	<i>Aristaless-related homeobox X-linked</i>	Encéphalopathie épileptique néonatale	Stéroïdes à fortes doses

## b) Gènes de myopathies

En 2018, la filière FILNEMUS a publié 13 listes de gènes nationales consensuelles pour le diagnostic génétique des myopathies par NGS.(14) Nous avons choisi d'utiliser les listes exhaustives comme base de travail pour notre recherche. Elles sont accessibles avec le lien ci-dessous : [http://www.filnemus.fr/index.php?eID=tx\\_nawsecuredl&u=0&g=0&t=1568998723&hash=17500f2e75d9f85f186e065f46ce0da5440f118d&file=/fileadmin/user\\_upload/Listes\\_de\\_genes\\_consensuelles\\_nationales\\_MYOPATHIES\\_FILNEMUS\\_NOV2018-VF.pdf](http://www.filnemus.fr/index.php?eID=tx_nawsecuredl&u=0&g=0&t=1568998723&hash=17500f2e75d9f85f186e065f46ce0da5440f118d&file=/fileadmin/user_upload/Listes_de_genes_consensuelles_nationales_MYOPATHIES_FILNEMUS_NOV2018-VF.pdf)

Ces listes dénombraient **199 gènes répartis dans 13 catégories différentes**.(14) Certains gènes étaient impliqués dans plusieurs catégories de myopathies ce qui représentait un total de **300 corrélations « gène-pathologie »** à scorer:(14)

- |  |          |
|--|----------|
| ➤ Dystrophies des ceintures (LGMD) :                                     | 40 gènes |
| ➤ Myopathies congénitales à némaline positive :                          | 12 gènes |
| ➤ Myopathies congénitales à « némaline négative » :                      | 32 gènes |
| ➤ Arthrogryposes fœtales et néonatales :                                 | 37 gènes |
| ➤ Dystrophies musculaires congénitales hors alpha-dystroglycanopathies : | 17 gènes |
| ➤ Alpha-dystroglycanopathies :   | 18 gènes |
| ➤ Myopathies distales et scopulopéronières :                             | 24 gènes |
| ➤ Myopathies rétractiles :   | 28 gènes |
| ➤ Myopathies myofibrillaires et Myopathies à inclusions :                | 15 gènes |
| ➤ Myasthénies congénitales :   | 32 gènes |
| ➤ Paralysies périodiques :   | 3 gènes  |
| ➤ Myotonies non dystrophiques :  | 7 gènes  |
| ➤ Myopathies métaboliques :  | 35 gènes |

Nous avons également scoré le gène *DMD* à l'origine de la dystrophie musculaire de Duchenne, non inclus dans les 13 listes thématiques pour analyses NGS en raison de l'existence d'une stratégie spécifique de diagnostic génétique pour ce gène.

### c) Classification ClinGen

Dans un deuxième temps nous avons choisi la classification semi-quantitative proposée par ClinGen pour scorer l'actionnabilité clinique des gènes.(19)

En lien ci-dessous, vous trouverez les scores d'actionnabilité clinique et leur détail pour l'ensemble des gènes que nous avons étudié : (mot de passe : thèseMaude2019)

[https://aixmarseilleunivsite-my.sharepoint.com/:f:/g/personal/maude\\_vecten\\_etu\\_univ-amu\\_fr/EvNddfwoTw5Og4XybRlxtPQB51VQiFwZ012Rnc6cO6zo5g?e=OcMY5A](https://aixmarseilleunivsite-my.sharepoint.com/:f:/g/personal/maude_vecten_etu_univ-amu_fr/EvNddfwoTw5Og4XybRlxtPQB51VQiFwZ012Rnc6cO6zo5g?e=OcMY5A)

Les gènes de myopathies et d'épilepsies que nous avons sélectionnés concernent principalement des maladies débutant dans l'enfance ou dans l'adolescence. Nous avons utilisé les recommandations effectuées par ClinGen pour l'utilisation de cette classification à des fins pédiatriques.(34)

Cette **classification semi-quantitative** est composée de **4 indicateurs** qui étudient la **sévérité** de la pathologie, la **pénétrance** de la maladie, **l'efficacité des traitements** et de la prise en charge, et enfin la **nature et acceptabilité de la prise en charge. (Tableau 2)**

Ces quatre indicateurs sont scorés de 0 à 3. **(Tableau 2)**

Pour chaque couple « gène-pathologie » étudié, nous avons additionné les scores obtenus pour chaque indicateur. Le score final est compris entre 0 et 12. Plus le score est proche de 12, plus le potentiel d'actionnabilité clinique d'un gène était important.

La qualité des données bibliographiques était appréciée par une lettre entre A à E. **(Tableau 2)**

Nous avons également fait le choix d'étudier chaque gène séparément et de ne pas proposer un score global si plusieurs gènes donnaient la même pathologie à l'inverse de ce qui a été proposé dans la liste de gènes actionnables publiée par l'ACMG.(17)

**Tableau 2 : Classification semi-quantitative de l'actionnabilité clinique proposée par ClinGen**

Indicateurs	Scores
<b><u>Sévérité</u></b> : correspond au type de risque que présente une personne porteuse d'un allèle pathogène dans ce gène	<b>3</b> : risque raisonnable de mort subite <b>2</b> : risque raisonnable de décès / morbidité majeure <b>1</b> : morbidité modeste <b>0</b> : morbidité minimale ou absente
<b><u>Pénétrance de la maladie</u></b> : correspond au pourcentage de risque pour une personne porteuse d'un variant pathogène dans ce gène de développer la maladie	<b>3</b> : > 40 % de risque <b>2</b> : 5-39 % de risque <b>1</b> : 1-4 % de risque <b>0</b> : < 1 % de risque
<b><u>Efficacité du traitement / prise en charge</u></b> : correspond à l'efficacité du traitement ou de la prise en charge choisie pour prévenir / réduire considérablement le préjudice lorsque la maladie débute dans l'enfance (< 18ans)	<b>3</b> : très efficace <b>2</b> : modérément efficace <b>1</b> : efficacité minimale <b>0</b> : controversée / inefficace / sans intervention
<b><u>Nature du traitement / prise en charge</u></b> : correspond au risque engendré par le traitement ou à l'intensité du traitement et de la prise en charge	<b>3</b> : faible risque ou médicalement acceptable et faible intensité de la prise en charge <b>2</b> : risque modéré, modérément acceptable ou prise en charge intensive <b>1</b> : risque accru, moins acceptable, et prise en charge substantielle <b>0</b> : haut risque, peu acceptable, ou prise en charge très intensive
<b><u>État connaissances bibliographiques</u></b> : correspond au niveau de preuves bibliographiques	<b>A</b> : niveau substantiel <b>B</b> : niveau modéré <b>C</b> : niveau minimal <b>D</b> : preuves médiocres / contradictoires <b>E</b> : éléments de preuves non identifiés de façon systématique

Pour être systématique dans le scoring des gènes que nous avons étudiés, nous avons utilisé à chaque fois la même méthode de recherche bibliographique en nous basant sur les recommandations émises par le groupe de travail de ClinGen .(34)

Nous avons utilisé à chaque fois les sources d'information ci-dessous :

- <https://www.omim.org> : information sur le gène et les pathologies associées  
(Mot-clé : nom du gène)
- [www.orpha.net](http://www.orpha.net) : information sur les pathologies (clinique, prise en charge, pronostic)  
(Mots-clés : nom du gène, nom de la pathologie)
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/> : revue sur la pathologie complète (clinique, génétique, traitement, prise en charge, pronostic, pénétrance)  
(Mot-clé : nom du gène)
- <https://www.genecards.org> : information sur le gène et les pathologies associées  
(Mot-clé : nom du gène)
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/medgen/> : informations sur la maladie et le pronostic  
(Mot-clé : nom du gène)
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> : recherche bibliographique (case report, review, essais cliniques)  
(Mots-clés : nom du gène, nom de la pathologie, pénétrance, traitement, review)
- <https://www.afm-telethon.fr> : information sur la maladie, le traitement et les essais cliniques en cours  
(Mots-clés : nom du gène, nom de la pathologie, traitement, essai clinique)
- <https://clinicaltrials.gov> : essais cliniques en cours  
(Mots-clés : nom du gène, nom de la pathologie, pénétrance)
- <https://www.acmg.net>: guidelines  
(Mots-clés : nom du gène, nom de la pathologie review)

#### d) Outils retenus pour l'analyse des résultats

Nous avons analysé séparément les résultats des scores obtenus pour les gènes d'encéphalopathies épileptiques néonatales et ceux de myopathies.

Dans un premier temps, nous avons étudié les scores des 10 gènes d'encéphalopathies épileptiques néonatales. Nous avons utilisé la fonction histogramme du logiciel Excel.

Dans un deuxième temps, nous avons comparé les **scores finaux d'actionnabilité** et les **scores de chaque indicateur** de l'ensemble des gènes de myopathies avec les 36 gènes faisant partie de la liste des gènes actionnables publiée par l'ACMG de l'étude de Webber *et al.*(20) Nous avons repris la **même comparaison que celle proposée par Webber *et al*** avec des histogrammes et des tests de Student permettant de comparer les moyennes.(20) Nous les avons réalisés avec les logiciels Excel et XLstat.

Dans un troisième temps, nous avons étudié la répartition des scores finaux de chacun des quatre indicateurs pour l'ensemble des 13 catégories de myopathies. Nous avons utilisé la fonction histogramme du logiciel Excel.

Dans un quatrième temps, nous avons également comparé, quand cela était possible en cas de données disponibles par la ressource clinicaltrials.org, la différence de scoring entre le traitement actuel et les thérapies prometteuses en cours de développement. Nous avons utilisé la fonction histogramme du logiciel Excel et les tests de Student du logiciel XLstat.

Enfin, nous avons comparé les scores totaux des gènes d'encéphalopathies épileptiques néonatales avec les 36 gènes faisant partie de la liste des gènes actionnables publiée par l'ACMG de l'article de Webber *et al* mais également avec les 300 gènes de myopathies.(20) Nous avons utilisé la fonction histogramme du logiciel Excel et les tests de Student du logiciel XLstat.

## 2) Résultats

Au total, nous avons scoré l'actionnabilité clinique de 199 gènes de myopathies, impliqués dans 300 couples « gène-pathologie », le gène *DMD* de la dystrophie musculaire de Duchenne et 10 gènes d'encéphalopathies épileptiques néonatales, en utilisant la classification semi-quantitative proposée par ClinGen.

### a) Comparaison de l'actionnabilité clinique des gènes d'encéphalopathies épileptiques néonatales avec les scores obtenus par le ClinGen's Actionability Working Group pour les gènes AGMG

Nous avons comparé les résultats obtenus pour les 10 gènes d'encéphalopathies épileptiques néonatales avec ceux des 36 gènes faisant partie de la liste des gènes actionnables publiée par l'ACMG.

**Tableau 3 : Intervalle, moyenne et test de Student pour les gènes d'encéphalopathies épileptiques néonatales et les 36 gènes faisant partie de la liste des gènes actionnables publiée par l'ACMG.**

	Epilepsies (n= 10)		ACMG (n = 36)		Test de Student
	Intervalle	Moyenne	Intervalle	Moyenne	p-value
Score Final	8 - 11	10,0	8 – 12	10,0	p = 0,9
Sévérité	1 - 3	2,3	1 – 3	2,3	p = 1,0
Pénétrance	3	3	2 – 3	2,7	P = 0,0004
Efficacité	1 - 3	2,0	1 – 3	2,4	p < 0,0001
Nature	2 - 3	2,7	1 – 3	2,6	p = 0,5

La moyenne des scores finaux d'actionnabilité clinique pour les gènes d'encéphalopathies épileptiques néonatales était de 10,0 et 10,0 aussi pour celle des 36 gènes faisant partie de la liste des gènes actionnables publiée par l'ACMG. Il n'y avait pas de différence significative entre les scores d'actionnabilité des encéphalopathies épileptiques néonatales et ceux des gènes faisant partie de la liste des gènes actionnables publiée par l'ACMG (p = 0,9).

**Tableau 3**

Le moyenne du score de sévérité était la même pour les d'encéphalopathies épileptiques néonatale et les gènes faisant partie de la liste des gènes actionnables publiée par l'ACMG soit 2,7. Il n'y avait pas de différence significative sur la sévérité des pathologies des deux groupes ( $p = 1$ ). **Tableau 3**

Le score moyen de la pénétrance pour les encéphalopathies épileptiques néonatales était de 3 et de 2,7 pour les gènes faisant partie de la liste des gènes actionnables publiée par l'ACMG. La pénétrance était significativement plus importante dans les encéphalopathies épileptiques néonatales que dans les gènes faisant partie de la liste des gènes actionnables publiée par l'ACMG avec  $p = 0,0004$ . **Tableau 3**

Le score moyen d'efficacité du traitement était de 2,0 pour les encéphalopathies épileptiques néonatales et de 2,4 pour les gènes faisant partie de la liste des gènes actionnables publiée par l'ACMG. L'efficacité du traitement était significativement plus faible dans les encéphalopathies épileptiques néonatales que dans les pathologies des gènes faisant partie de la liste des gènes actionnables publiée par l'ACMG avec  $p = 0,0001$ .

### **Tableau 3**

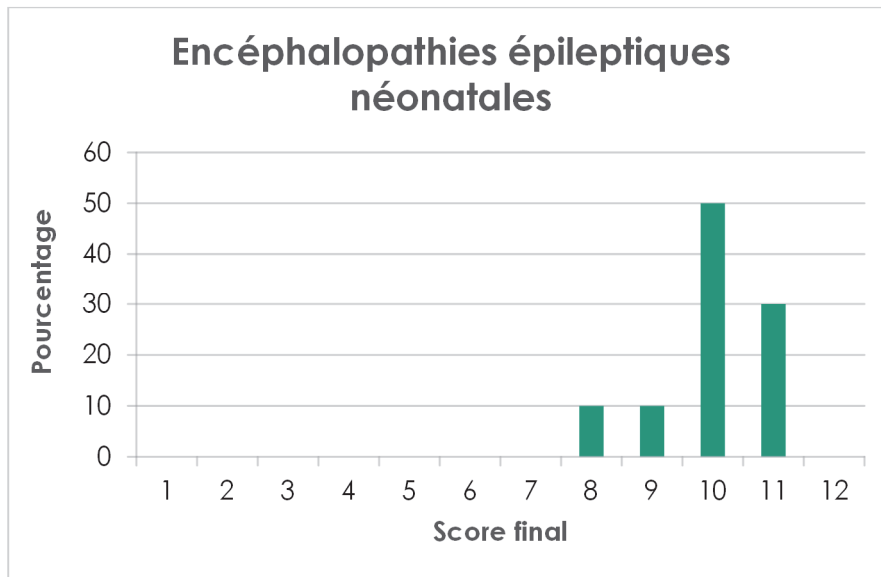
Le score moyen de la nature et de l'acceptabilité du traitement était de 2,7 pour les encéphalopathies épileptiques néonatales et de 2,6 pour les gènes faisant partie de la liste des gènes actionnables publiée par l'ACMG. Il n'y avait pas de différence significative sur l'acceptabilité et la nature du traitement entre les deux groupes  $p = 0,5$ . **Tableau 3**

En conclusion, nous retrouvons des scores moyens d'actionnabilité similaires entre les encéphalopathies épileptiques néonatales et les gènes faisant partie de la liste des gènes actionnables publiée par l'ACMG. Le degré de sévérité des pathologies des deux groupes était identique. La pénétrance était plus importante dans les encéphalopathies épileptiques néonatales. L'efficacité du traitement était plus importante pour les pathologies des gènes faisant partie de la liste des gènes actionnables publiée par l'ACMG, par contre l'acceptabilité du traitement l'était plus importante pour les encéphalopathies épileptiques néonatales.

Nous nous sommes ensuite intéressés à l'actionnabilité des 10 gènes d'encéphalopathies épileptiques néonatales. **Tableau 1**



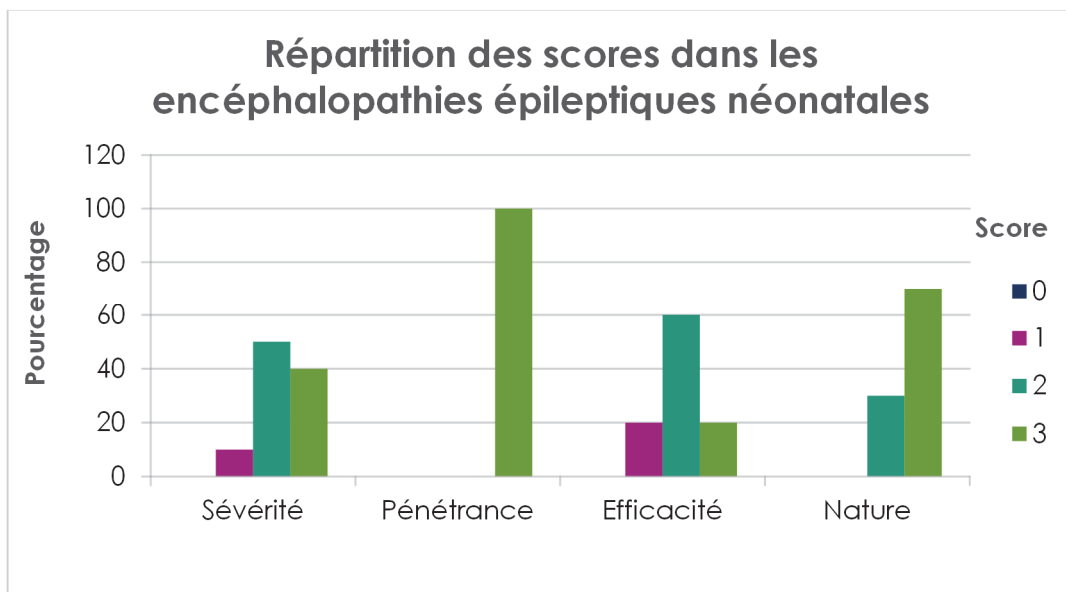
**b) Détail des score d'actionnabilité clinique des 10 gènes d'encéphalopathies épileptiques néonatales**



**Figure 1 :** Répartition des scores finaux d'actionnabilité dans les encéphalopathies épileptiques néonatales

Les scores finaux d'actionnabilité des gènes d'encéphalopathies épileptique néonatales étaient répartis entre 8 et 11. **Figure 1**

La moitié des gènes avaient un score à 10, tandis que 30% avaient un score à 11 et 10% avaient un score à 8 ou à 9. **Figure 1**



**Figure 2 :** Répartition des scores des quatre indicateurs dans les encéphalopathies épileptiques néonatales

Pour l'indicateur de sévérité des encéphalopathies épileptiques néonatales, il y avait 10% de gènes avec une morbidité modérée (score 1), 50% des gènes étaient responsables d'un possible décès ou de morbidité importante (score 2) et pour 40% des gènes avaient un risque élevé de mort subite (score 3). **Figure 2**

La pénétrance des gènes d'encéphalopathies épileptiques néonatales était connue pour l'ensemble des gènes et présentait un risque supérieur à 40% d'être atteint si le patient était porteur d'un variant pathogène (score à 3). **Figure 2**

L'efficacité des traitements était limitée pour 20% des gènes (score 1), modérée pour 60% (score 2) et réelle dans 20% (score 3). **Figure 2**

La nature et l'acceptabilité des traitements étaient considérées comme présentant peu de risque ou de faible intensité pour 70% des gènes (score 3), de risque modéré ou d'intervention intense pour 30% des gènes (score 2). **Figure 2**

En conclusion, les gènes d'encéphalopathies épileptiques étudiés avaient en grande majorité un score d'actionnabilité de 10 ou 11. La sévérité des encéphalopathies épileptiques était principalement due à une morbi-mortalité importante ou un risque de mort subite. La pénétrance était connue et élevée pour l'ensemble des 10 gènes. L'efficacité des traitements actuels était principalement modérée à réelle.

**c) Comparaison de l'actionnabilité clinique des gènes de myopathies avec les scores obtenus par le ClinGen's Actionability Working Group pour les gènes AGMG**

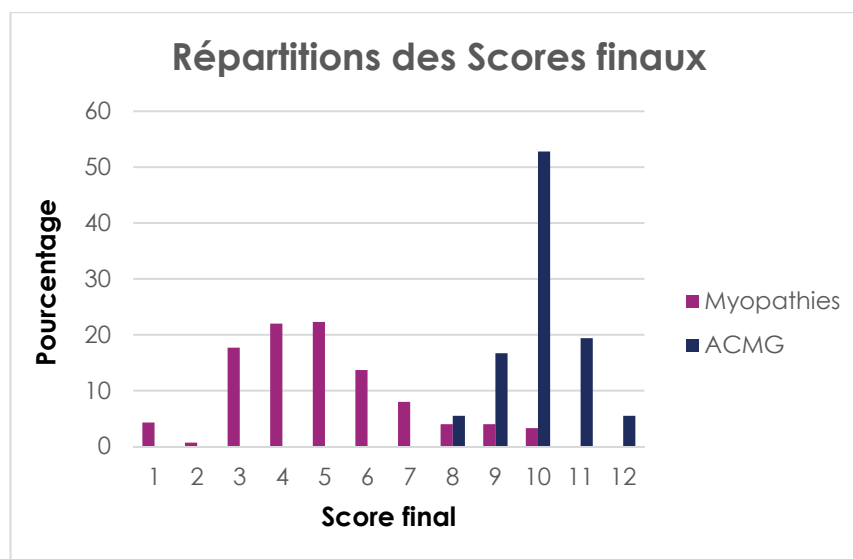
i. Comparaison des scores finaux d'actionnabilité clinique

Nous avons comparé l'actionnabilité clinique des 300 entités « gène-pathologie » des myopathies avec les 36 gènes faisant partie de la liste des gènes actionnables publiée par l'ACMG. **Tableau 4 et Figure 3**

**Tableau 4 : Intervalle, moyenne et test de Student pour les gènes de myopathie et les gènes faisant partie de la liste des gènes actionnables publiée par l'ACMG**

	Myopathies (n= 300)		ACMG (n = 36)		Test de Student
	Intervalle	Moyenne	Intervalle	Moyenne	p-value
Score Final	1 - 10	5,0	8 – 12	10,0	p < 0,0001
Sévérité	1 - 3	2,0	1 – 3	2,3	p < 0,0001
Pénétrance	0 - 3	1,0	2 – 3	2,7	p < 0,0001
Efficacité	0 - 3	1,0	1 – 3	2,4	p < 0,0001
Nature	0 - 3	1,5	1 - 3	2,6	p < 0,0001

La moyenne des scores finaux (addition des scores des 4 indicateurs) d'actionnabilité clinique pour les gènes de myopathies était significativement plus faible (moyenne = 5) par rapport à celle des gènes faisant partie de la liste des gènes actionnables publiée par l'ACMG (moyenne = 10) soit p < 0,0001. **Tableau 4**



**Figure 3 :** Comparaison des scores finaux d'actionnabilité des gènes de myopathies et des gènes faisant partie de la liste des gènes actionnables publiée par l'ACMG.

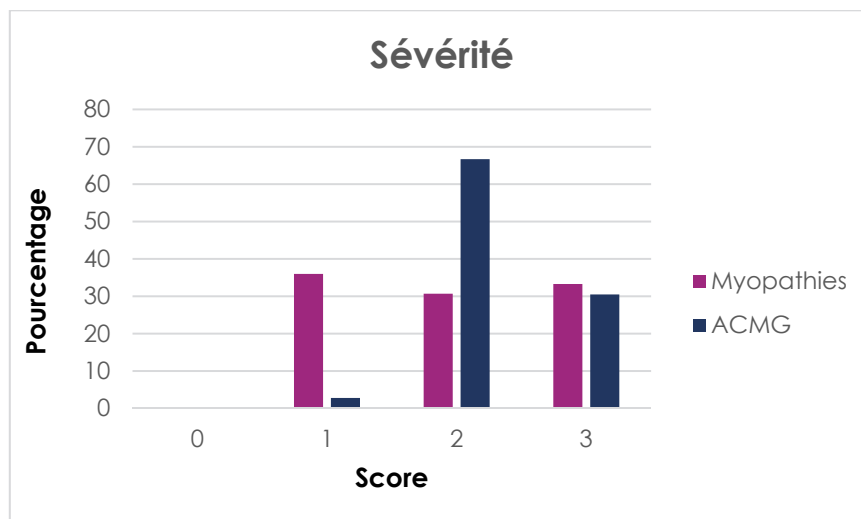
Les scores finaux d'actionnabilité des myopathies s'étendaient de 1 à 10 avec plus de 40% des scores répartis entre 4, 5 et 6 alors que les scores des gènes faisant partie de la liste des gènes actionnables publiée par l'ACMG étaient concentrés entre 8 et 12 avec plus de 50% des scores supérieurs ou égaux à 10. **Tableau 4 et Figure 3**

L'actionnabilité clinique des gènes faisant partie de la liste des gènes actionnables publiée par l'ACMG était plus importante que celle des 300 duos « gène-pathologie » des myopathies.

ii. Comparaison des scores de chaque indicateur

Nous nous sommes ensuite intéressés à la répartition des scores dans les quatre indicateurs de la classification.

➤ **Indicateur de sévérité :**



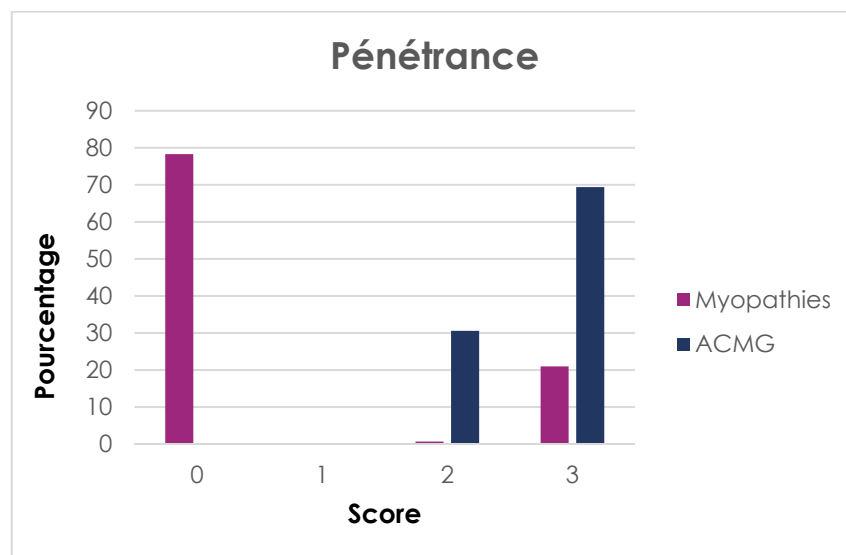
**Figure 4 :** Comparaison du score de sévérité pour les gènes de myopathies et des gènes faisant partie de la liste des gènes actionnables publiée par l'ACMG.

La moyenne des scores de sévérité des gènes de myopathies était significativement plus faible (moyenne = 2) par rapport à celle des gènes faisant partie de la liste des gènes actionnables publiée par l'ACMG (moyenne = 2,3) soit  $p < 0,0001$ . **Tableau 4**

La sévérité des gènes de myopathies se répartissait de façon homogène entre les scores 1, 2 et 3, alors que les scores de sévérité des gènes faisant partie de la liste des gènes actionnables publiée par l'ACMG étaient répartis pour 67 % sur le score 2 et 30% sur le score 3. **Figure 4**

La sévérité des pathologies appartenant à la liste des gènes actionnables publiée par l'ACMG était plus importante que celle des myopathies avec 97% contre 64% de morbi-mortalité et de morts subites (score 2 + 3).

➤ **Indicateur de pénétrance :**



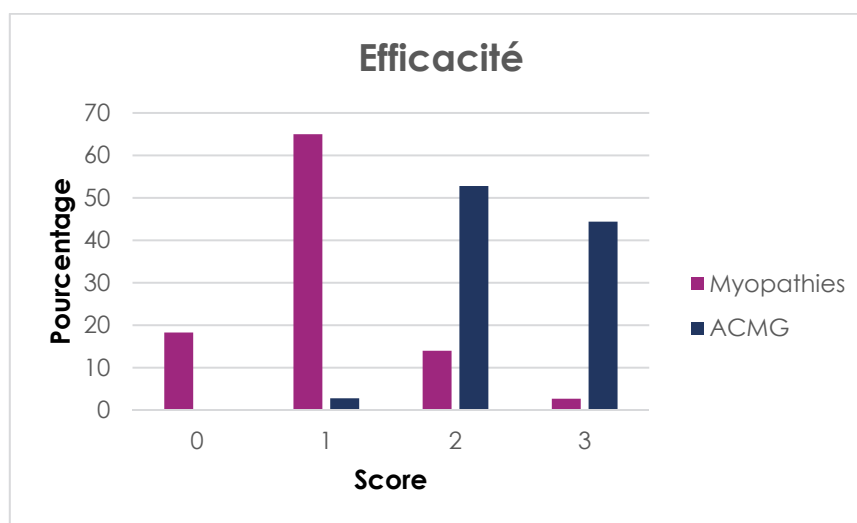
**Figure 5 :** Comparaison du score de pénétrance pour les gènes de myopathies et les gènes faisant partie de la liste des gènes actionnables publiée par l'ACMG.

La moyenne des scores de pénétrance des gènes de myopathies était significativement plus faible (moyenne = 1) par rapport à celle des gènes faisant partie de la liste des gènes actionnables publiée par l'ACMG (moyenne = 2,7) soit  $p < 0,0001$ . **Tableau 4**

Dans 78% des cas la pénétrance des gènes de myopathies n'était pas connue (score 0) et pour 20% elle l'était (score 3). **Figure 5** Pour les gènes faisant partie de la liste des gènes actionnables publiée par l'ACMG la pénétrance était de 30% avec un score à 2 et 70% avec un score à 3. **Figure 5**

La pénétrance des myopathies n'était pas connue pour presque la totalité des 300 entités à l'exception des 60 couples « gène-pathologie » où elle était supérieure à 40% de personnes atteintes chez les porteurs d'un variant pathogène. A l'inverse la pénétrance de tous les gènes faisant partie de la liste des gènes actionnables publiée par l'ACMG était connue. Elle s'étendait de 5 à 100% de risque de développer la maladie pour une personne porteuse d'un variant pathogène.

➤ Indicateur d'efficacité du traitement :



**Figure 6 :** Comparaison du score d'efficacité du traitement pour les gènes de myopathies et les gènes faisant partie de la liste des gènes actionnables publiée par l'ACMG.

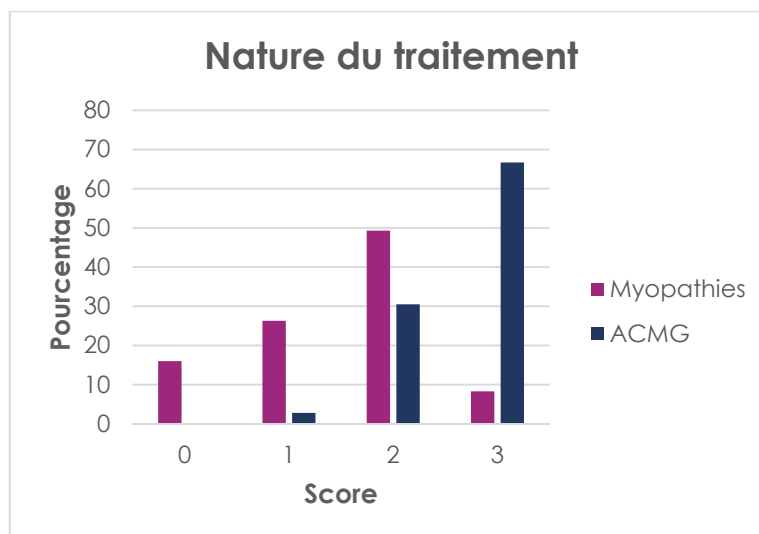
La moyenne des scores d'efficacité des traitements des gènes de myopathies était significativement plus faible (moyenne = 1) par rapport à celle des gènes faisant partie de la liste des gènes actionnables publiée par l'ACMG (moyenne = 2,4) soit  $p < 0,0001$ . **Tableau 4**

Pour 83% des myopathies, le traitement était inefficace ou limité (score 0 – 1). Pour 17% il était efficace ou moyennement efficace (score 3 – 2). **Figure 6**

Pour 97% des gènes faisant partie de la liste des gènes actionnables publiée par l'ACMG le traitement était efficace ou moyennement efficace (score 3 – 2) et les effets étaient limités pour 3% (score 0-1). **Figure 6**

Les traitements proposés dans les myopathies ne montraient aucune amélioration pour la plupart des myopathies alors que ceux des pathologies des gènes faisant partie de la liste des gènes actionnables publiée par l'ACMG étaient bénéfiques pour les patients.

➤ Indicateur la nature et l'acceptabilité du traitement :



**Figure 7 :** Comparaison du score de la nature et de l'acceptabilité du traitement pour les gènes de myopathies et les gènes faisant partie de la liste des gènes actionnables publiée par l'ACMG.

La moyenne du score pour l'indicateur nature et acceptabilité du traitement des gènes de myopathies était significativement plus faible (moyenne = 1,5) par rapport à celle des gènes faisant partie de la liste des gènes actionnables publiée par l'ACMG (moyenne = 2,6) soit  $p < 0,0001$ . **Tableau 4**

Pour 42% des myopathies le score nature et acceptabilité du traitement était de 0 ou 1 et de 2 ou 3 dans 58% des cas. **Figure 7** Le score nature et acceptabilité du traitement pour les gènes faisant partie de la liste des gènes actionnables publiée par l'ACMG était de 2 pour 30% des gènes et de 3 pour 67% des autres. **Figure 7**

L'acceptabilité du traitement des myopathies présentait un haut risque ou une prise en charge lourde et intensive pour un peu moins de la moitié des myopathies. Mais la majorité des myopathies possédaient un traitement modérément risqué ou acceptable ou d'intensité moyenne. Pour les gènes faisant partie de la liste des gènes actionnables publiée par l'ACMG, la quasi-totalité des traitements proposés était à faible risque ou de risque acceptable et les prises en charge étaient de faible ou moyenne intensité.

En conclusion de cette étude sur la répartition des scores pour les quatre indicateurs de la classification ClinGen portant sur la comparaison des 300 couples « gène-pathologie » de myopathies et les 36 gènes faisant partie de la liste ACMG, nous avons trouvé que les scores d'actionnabilité des myopathies étaient plus faibles que ceux des gènes faisant partie de la liste des gènes actionnables publiée par l'ACMG.

Pour l'indicateur sévérité de la pathologie, le score pour les myopathies était hétérogène alors que celui des pathologies pour les gènes faisant partie de la liste des gènes actionnables publiée par l'ACMG présentait une morbi-mortalité très importante.

Pour l'indicateur pénétrance de la maladie, le score pour les gènes de myopathie n'est pas connu dans l'ensemble à l'exception d'une soixantaine de couple « gène-pathologie ». A l'inverse la pénétrance des gènes faisant partie de la liste des gènes actionnables publiée par l'ACMG était connue pour tous, avec une variabilité allant de 5% de risque d'être atteint de la maladie à 100%.

Pour l'indicateur d'efficacité des traitements, le score pour les traitements et la prise en charge des myopathies n'était pas efficace, souvent intensif et présentait des risques pour le patient. Quand la prise en charge était plus acceptable, l'efficacité des traitements n'était pas plus importante. Contrairement aux myopathies, les pathologies associées aux gènes faisant partie de la liste des gènes actionnables publiée par l'ACMG bénéficiaient de traitements efficaces dont le risque était limité, et une prise en charge moins contraignante.

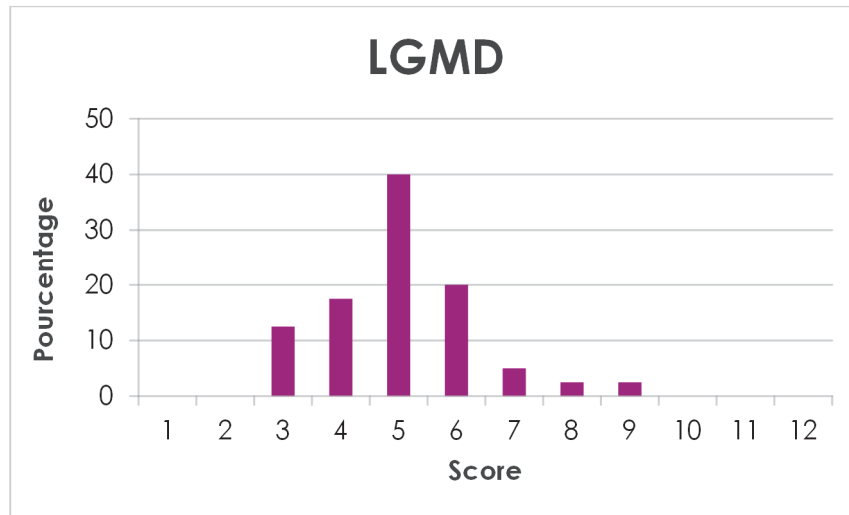
#### **d) Scores d'actionnabilité clinique des 13 catégories de myopathies**

Nous nous sommes ensuite intéressés aux scores obtenus pour chacune des treize catégories de myopathies. A chaque fois nous avons regardé le score final et la répartition des scores des quatre indicateurs de la classification de ClinGen dans chaque classe de myopathies.



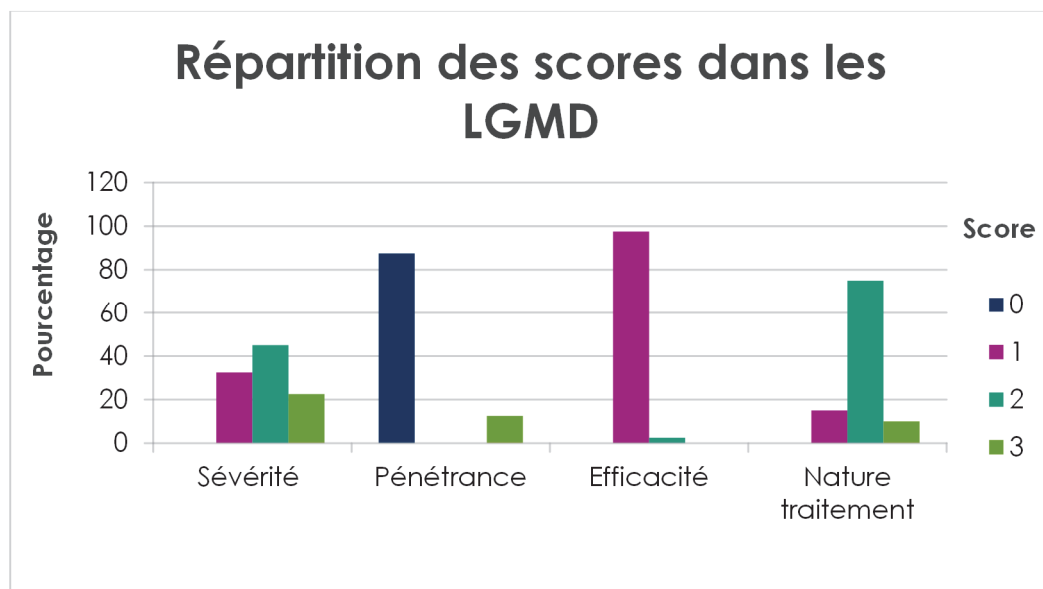
➤ **Dystrophies des ceintures (LGMD) : 40 gènes**

La liste des dystrophies musculaires des ceintures était composée de 40 gènes.



**Figure 8** : Répartition des scores finaux d'actionnabilité dans les Dystrophies musculaires des ceintures (LGMD)

Les scores finaux d'actionnabilité obtenus pour les LGMD avaient une répartition gaussienne avec le pic sur le score 5 qui comprenait 40% des gènes. Nous retrouvons également 20% des gènes dans le score 6 et 17% dans le score 4. **Figure 8**



**Figure 9** : Répartition des scores des quatre indicateurs dans les Dystrophies musculaires des ceintures (LGMD)

La sévérité des LGMD était variable. Il y avait 32,5% de gènes avec une morbidité modérée (score 1), 45% étaient responsables d'un possible décès ou de morbidité importante (score 2) et 22,5% d'un risque élevé de mort subite (score 3). **Figure 9**

La pénétrance des LGMD n'était pas connue pour 87,5% des gènes (score 0) et 12,5% avaient une pénétrance supérieure à > 40% de risque de développer la maladie en cas de variant pathogène retrouvé. **Figure 9**

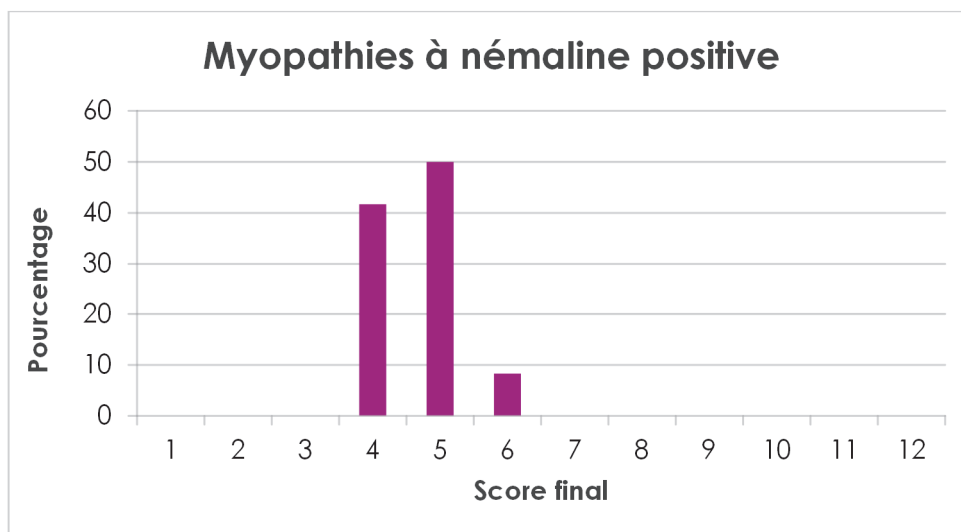
L'efficacité des traitements des LGMD était limitée pour 97,5% des gènes (score 1) et modérée pour 2,5% restants (score 2). **Figure 9**

L'acceptabilité et la nature des traitements étaient considérées comme modérément acceptable ou présentant un risque modéré ou une intensité de prise en charge importante pour 75% (score 2). Pour 15% elle présentait un risque important et moins acceptable et une prise en charge substantielle (score 1). Enfin pour 10% le traitement proposé était de faible risque, peu contraignant et acceptable (score 3). **Figure 9**

En conclusion, pour les 40 gènes de dystrophies musculaires des ceintures, le score d'actionnabilité clinique était situé principalement entre 4 et 6. La sévérité de la pathologie des LGMD était majoritairement due à un risque important de mort subite et de morbidité élevée. La pénétrance de l'ensemble des gènes de cette liste était inconnue. Les traitements proposés actuellement et la prise en charge des LGMD sont peu efficaces et considérés comme acceptables pour la plupart.

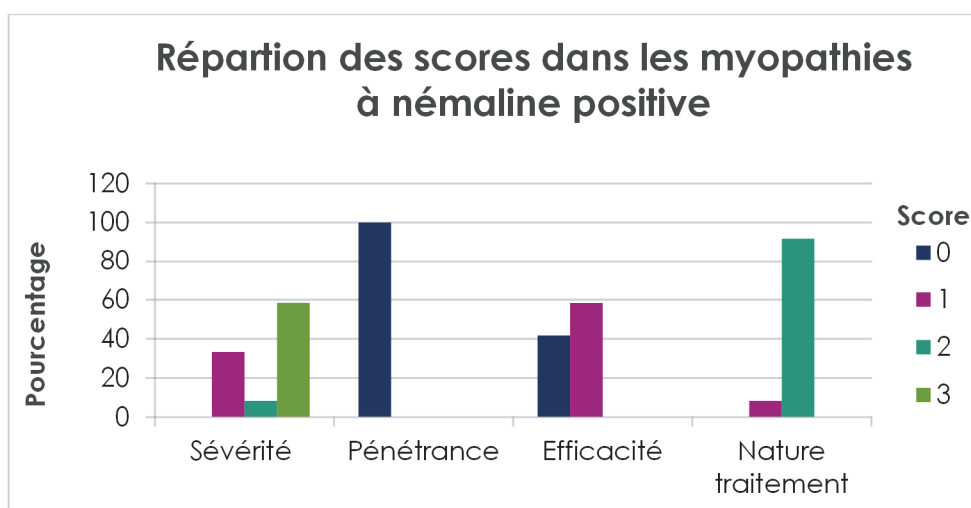
➤ **Myopathies congénitales à némaline positive** : 12 gènes

La liste des myopathies congénitales à némaline positive, était composée de 12 gènes.



**Figure 10** : Répartition des scores finaux d'actionnabilité dans les myopathies à némaline positive

Les scores finaux d'actionnabilité obtenus pour les myopathies à némaline positive étaient répartis entre 42% pour le score 4, 50% pour le score 5 et 8% pour le score 6. **Figure 10**



**Figure 11** : Répartition des scores des quatre indicateurs dans les myopathies à némaline positive

Le score de sévérité des myopathies à némaline positive était réparti entre 33% de gènes avec une morbidité modérée (score 1), 8% étaient responsables d'un possible décès ou de morbidité importante (score 2) et 58% des gènes entraînaient un risque élevé de mort subite (score 3). **Figure 11**

La pénétrance était inconnue pour l'ensemble des gènes de myopathies à némaline positive (score 0). **Figure 11**

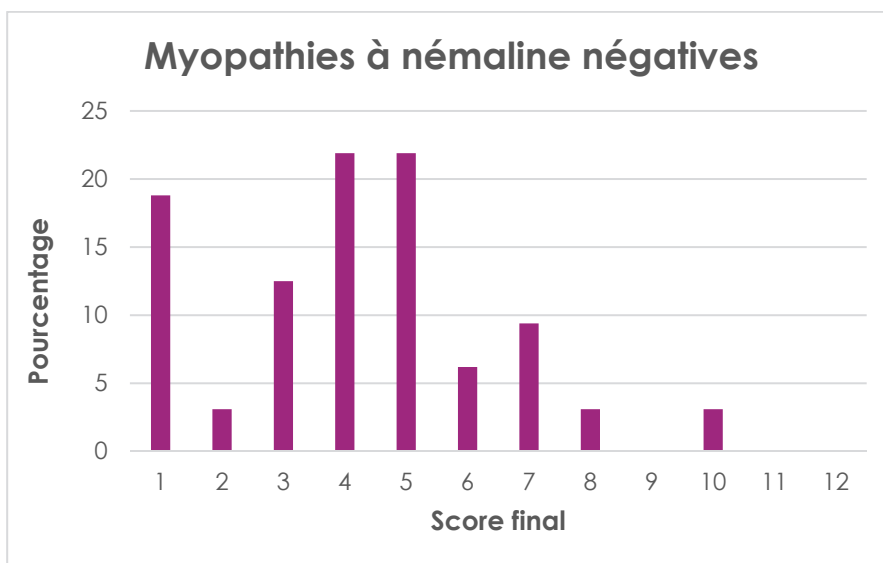
L'efficacité des traitements était répartie entre l'absence d'efficacité pour 42% des gènes (score 0) et pour 58% avec une efficacité faible (score 1). **Figure 11**

Enfin, pour la nature et l'acceptabilité du traitement, 92% des gènes avaient un score à 2 soit un risque modéré et acceptable pour le patient ou une prise en charge intensive. Pour 8% des gènes le score était à 1 c'est-à-dire avec un risque élevé pour le patient, peu acceptable ou une prise en charge très intensive. **Figure 11**

En conclusion, le score final d'actionnabilité clinique des 12 gènes de myopathies à némaline positive, était réparti majoritairement entre 4 et 5. La sévérité de ces myopathies était majoritairement due à un risque important de mort subite et de morbidité élevée. La pénétrance de l'ensemble des gènes de cette liste était inconnue pour la plupart des gènes. Mais pour 5 gènes leur pénétrance était supérieure à 40% de risque de développer la maladie en cas de variant pathogène. L'efficacité des traitements était négligeable et la prise en charge était intensive.

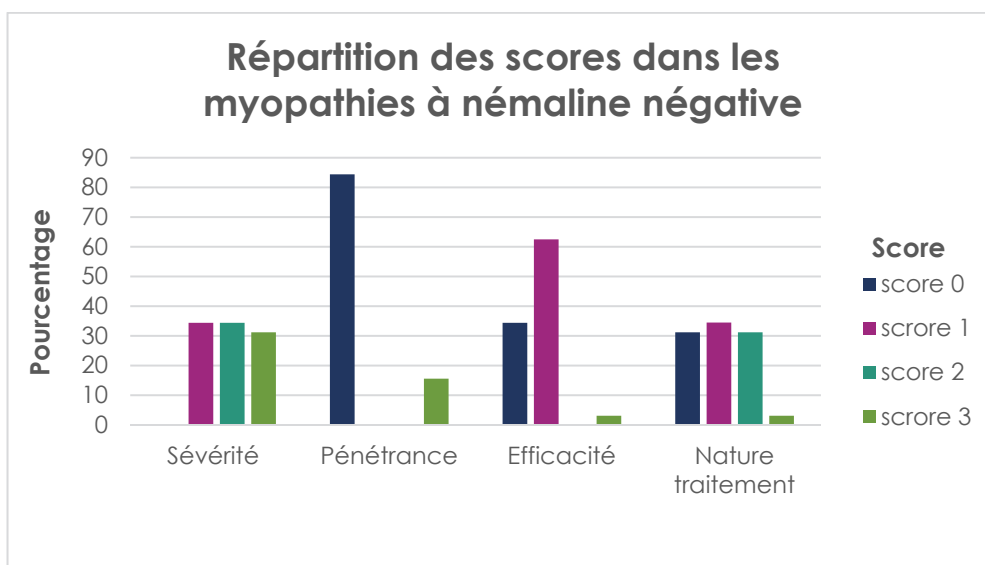
➤ **Myopathies congénitales à « némaline négative »** : 32 gènes

La liste des myopathies congénitales à némaline négative était constituée de 32 gènes.



**Figure 12** : Répartition des scores finaux d'actionnabilité dans les myopathies à némaline négative

Les scores finaux d'actionnabilité pour les gènes de myopathies à némaline négative étaient dispersés. Pour 18% score 1. Pour 44% des gènes leur score était de 4 ou 5 et pour 12% de 3. Un gène avait un score à 10. **Figure 12**



**Figure 13** : Répartition des scores des quatre indicateurs dans les myopathies à némaline négative

La sévérité des myopathies à némaline négative était variable. Il y avait 34,4% des gènes avec une morbidité modérée (score 1), 34,4% étaient responsables d'un possible décès ou de morbidité importante (score 2) et 31,2% d'un risque élevé de mort subite (score 3).

**Figure 13**

La pénétrance n'était pas connue pour 84,4% des gènes (score 0). 15,6% des gènes avaient une pénétrance supérieure à 40% de risque de développer la maladie en cas de variant pathogène retrouvé (score 3). **Figure 13**

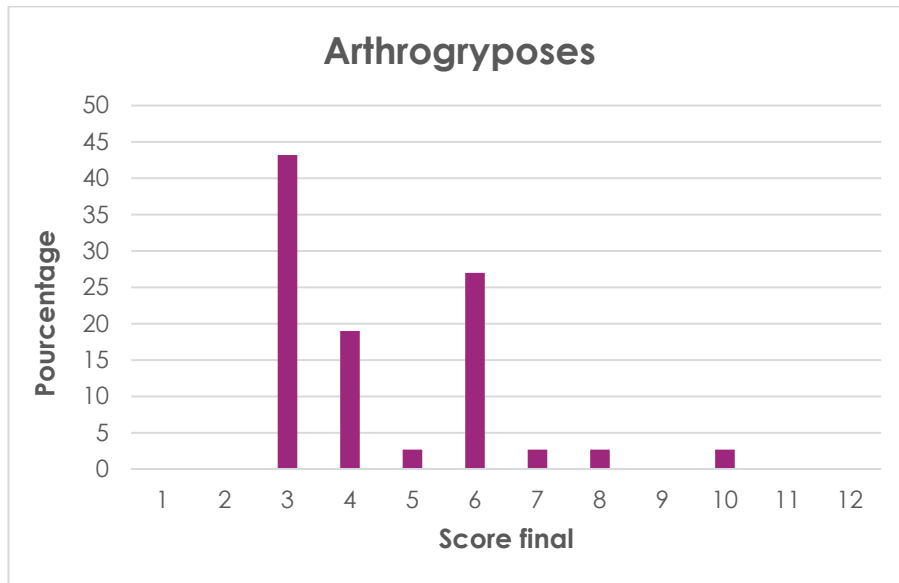
L'efficacité des traitements était répartie entre l'absence d'efficacité pour 34,4% des gènes (score 0) et 62% avec une efficacité faible (score 1). **Figure 13**

La nature et l'acceptabilité du traitement étaient réparties équitablement entre 31% avec un haut risque et peu acceptable (score 0), 34,5% avec un risque important, moins acceptable (score 1) et 31% avec un risque modéré ou prise en charge intensive (score 2). **Figure 13**

En conclusion, le score final d'actionnabilité clinique des 32 gènes de myopathies à némaline négative, était réparti en majorité entre les scores 3 à 5. Une autre partie non négligeable des gènes ne possédaient pas suffisamment d'informations sur la pénétrance, le traitement et son acceptabilité expliquant le score à 1. Il y avait un seul gène avec un score élevé à 10. La sévérité de ces myopathies était hétérogène. La pénétrance de l'ensemble de gènes de cette liste était inconnue pour la plupart des gènes. Mais pour 5 gènes leur pénétrance était supérieure à 40% de risque d'être atteint en cas de variant pathogène. L'efficacité des traitements était négligeable et la prise en charge et l'acceptabilité du traitement était hétérogène.

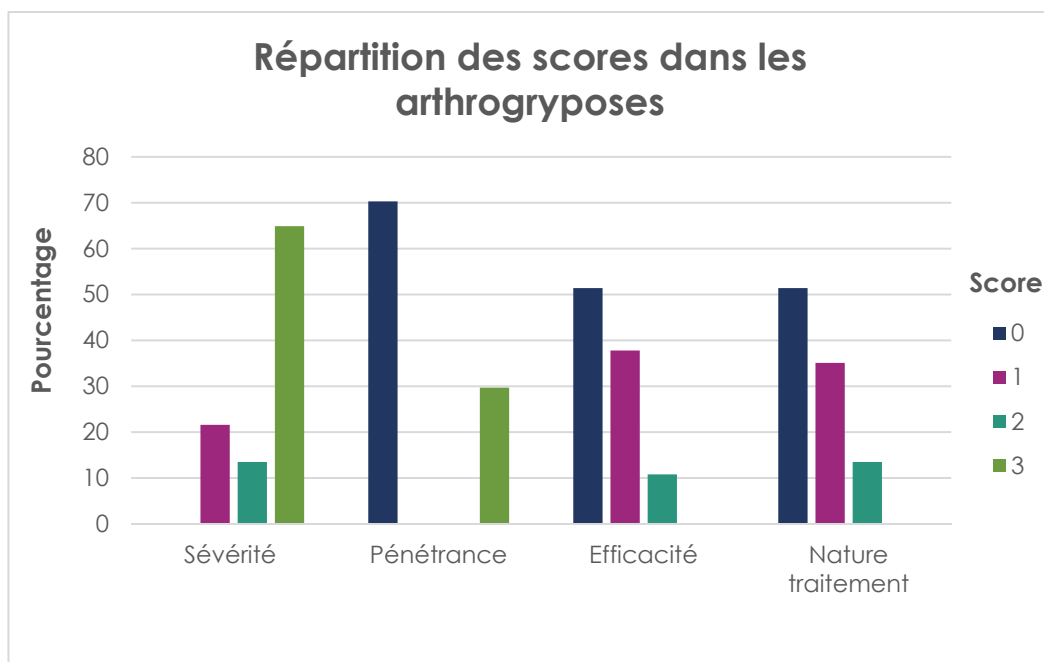
➤ **Arthrogryposes fœtales et néonatales** : 37 gènes

La liste des gènes d'arthrogryposes fœtales et néonatales comportait 37 gènes.



**Figure 14 :** Répartition des scores finaux d'actionnabilité dans les arthrogryposes fœtales et néonatales

Les scores finaux d'actionnabilité étaient répartis principalement entre 43% avec un score à 3, 19% avec un score à 4 et 27% avec score à 6. **Figure 14**



**Figure 15 :** Répartition des scores des quatre indicateurs dans les arthrogryposes fœtales et néonatales

La sévérité des arthrogryposes était variable. Il y avait 22% de gènes avec une morbidité modérée (score 1), 13% étaient responsables d'un possible décès ou de morbidité importante (score 2) et 65% d'un risque élevé de mort subite (score 3). **Figure 15**

La pénétrance des arthrogryposes n'était pas connue pour 70% des gènes (score 0) et 30% avaient une pénétrance supérieure à 40% de risque de développer la maladie en cas de variant pathogène retrouvé (score 3). **Figure 15**

L'efficacité des traitements des arthrogryposes était inconnue pour 51,4% (score 0), limitée pour 37,8% des gènes (score 1) et modérée pour 10,8% restants (score 2). **Figure 15**

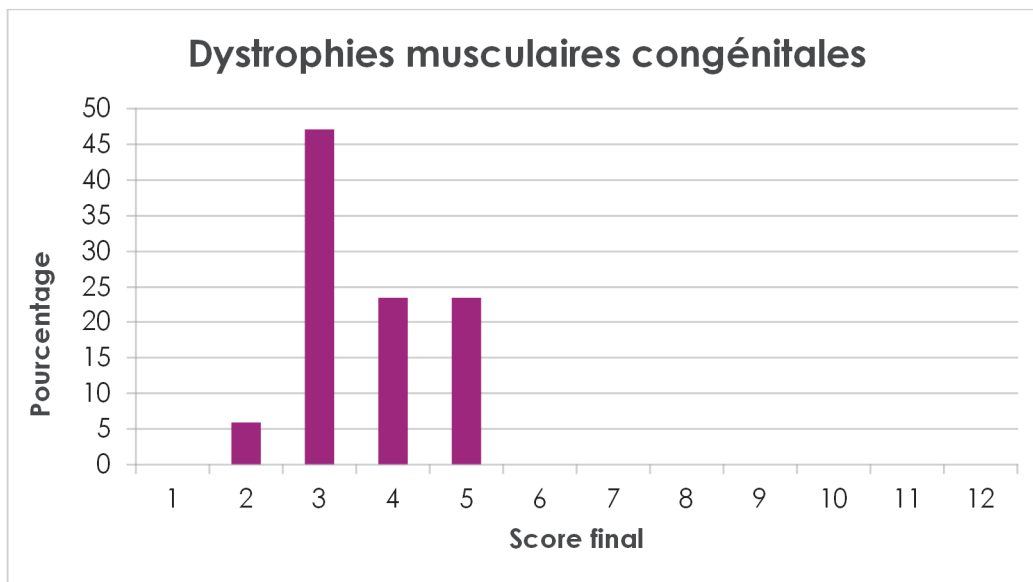
L'acceptabilité et la nature des traitements étaient considérées comme modérément acceptable ou présentant un risque modéré ou une intensité de prise en charge importante pour 13,5% (score 2). Pour 35,1% elle présentait un risque important et moins acceptable et une prise en charge substantielle (score 1). Enfin pour 51,4% le traitement était très risqué peu acceptable ou très intensif (score 0). **Figure 15**

En conclusion, les arthrogryposes fœtales et néonatales avaient principalement un score d'actionnabilité de 3 lié à une symptomatologie sévère sans possibilité de traitement efficace voir de mort fœtale in utéro. La pénétrance des gènes n'est pas connue à l'exception de 11 gènes où elle est supérieure à 40% de risque pour le patient d'être atteint s'il était porteur d'un variant pathogène. L'efficacité des traitements était négligeable et la prise en charge et l'acceptabilité du traitement était hétérogène.



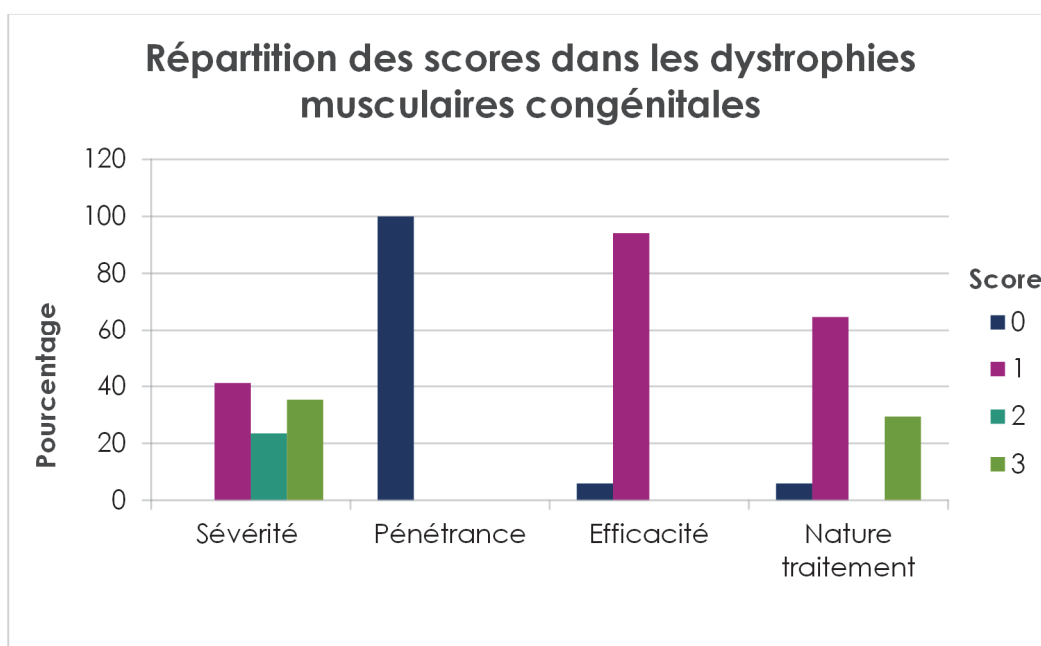
➤ **Dystrophies musculaires congénitales hors alpha-dystroglycanopathies : 17 gènes**

La liste des dystrophies musculaires congénitales hors alpha-dystroglycanopathies, était composée de 17 gènes.



**Figure 16 :** Répartition des scores finaux d'actionnabilité dans les Dystrophies musculaires congénitales hors alpha-dystroglycanopathies

Les scores finaux d'actionnabilité étaient répartis principalement entre 47% avec un score à 3 et 23,5% avec les scores 4 et 5. **Figure 16**



**Figure 17 :** Répartition des scores des quatre indicateurs dans les Dystrophies musculaires congénitales hors alpha-dystroglycanopathies

La sévérité des dystrophies musculaires congénitales hors alpha-dystroglycanopathies était variable. Il y avait 41,2% de gènes avec une morbidité modérée (score 1), 23,5% étaient responsables d'un possible décès ou de morbidité importante (score 2) et 35,3% d'un risque élevé de mort subite (score 3). **Figure 17**

La pénétrance des dystrophies musculaires congénitales hors alpha-dystroglycanopathies n'était pas connue pour l'ensemble des gènes (score 0). **Figure 17**

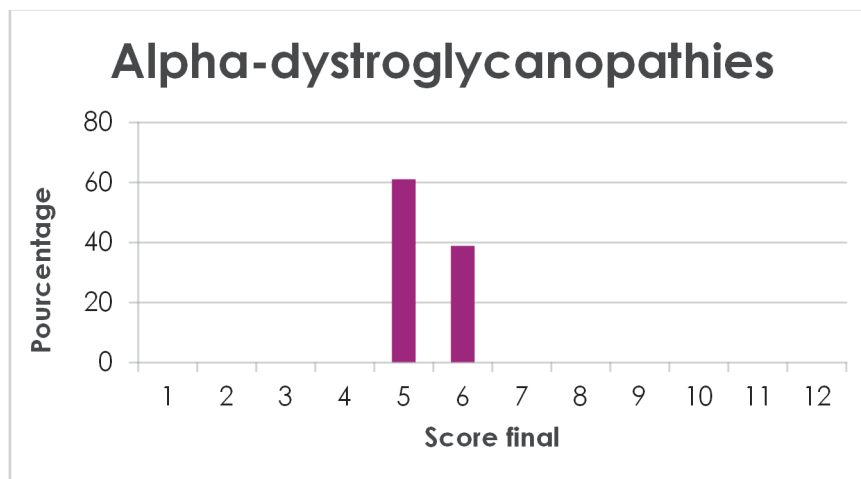
L'efficacité des traitements des arthrogryposes était inconnue pour 6% (score 0), limitée pour 94% des gènes (score 1). **Figure 17**

L'acceptabilité et la nature des traitements étaient considérées comme acceptable ou présentant peu de risque ou une faible intensité de prise en charge pour 29,4% (score 3). Pour 64,7% elle présentait un risque important et moins acceptable et une prise en charge substantielle (score 1). Enfin pour 5,9% le traitement était très risqué peu acceptable ou très intensive (score 0). **Figure 17**

En conclusion, les dystrophies musculaires congénitales hors alpha-dystroglycanopathies avaient principalement un score d'actionnabilité à 3. La pénétrance des gènes de cette liste était inconnue. L'efficacité des traitements était négligeable et la prise en charge et l'acceptabilité du traitement était hétérogène.

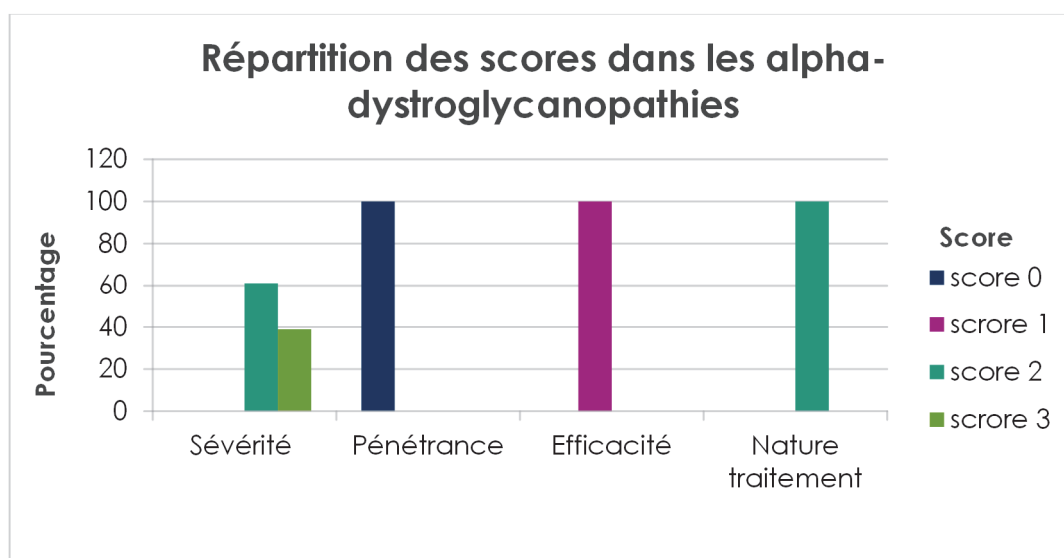
➤ **Alpha-dystroglycanopathies** : 18 gènes

La liste des alpha-dystroglycanopathies était composée de 18 gènes.



**Figure 18 :** Répartition des scores finaux d’actionnabilité dans les alpha-dystroglycanopathies

Les scores finaux d’actionnabilité étaient répartis principalement entre 61% avec un score à 5 et 39% avec un score à 6. **Figure 18**



**Figure 19 :** Répartition des scores des quatre indicateurs dans les alpha-dystroglycanopathies

La sévérité des alpha-dystroglycanopathies importante avec 61% des gènes responsables d'un possible décès ou de morbidité importante (score 2) et 39% d'un risque élevé de mort subite (score 3). **Figure 19**

La pénétrance des alpha-dystroglycanopathies n'était pas connue pour l'ensemble des gènes (score 0). **Figure 19**

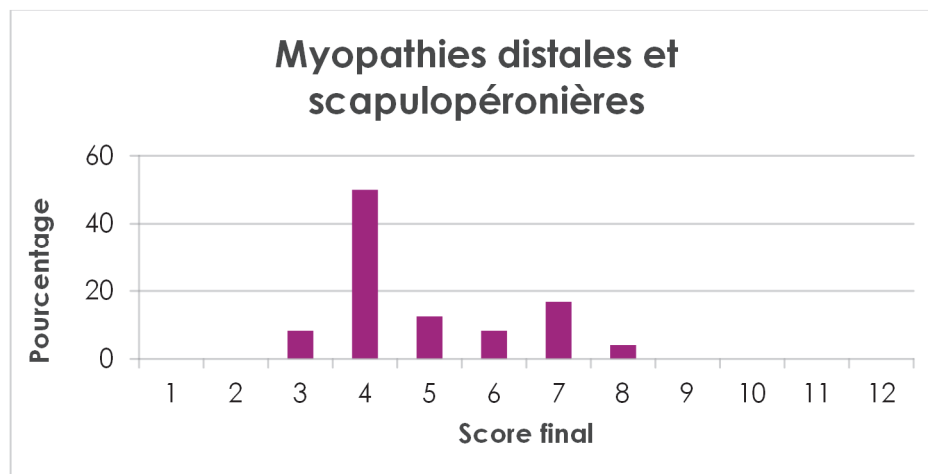
L'efficacité des traitements des alpha-dystroglycanopathies était limitée pour l'ensemble des gènes (score 1). **Figure 19**

L'acceptabilité et la nature des traitements étaient considérées comme modérément acceptable ou présentant un risque modéré ou une intensité de prise en charge importante pour 100% des gènes (score 2). **Figure 19**

En conclusion, les 18 gènes d'alpha-dystroglycanopathies avaient un score d'actionnabilité entre 5-6. La pénétrance des gènes de cette liste était inconnue. L'efficacité des traitements était négligeable et la prise en charge et l'acceptabilité du traitement était modérément acceptable ou faiblement risqué.

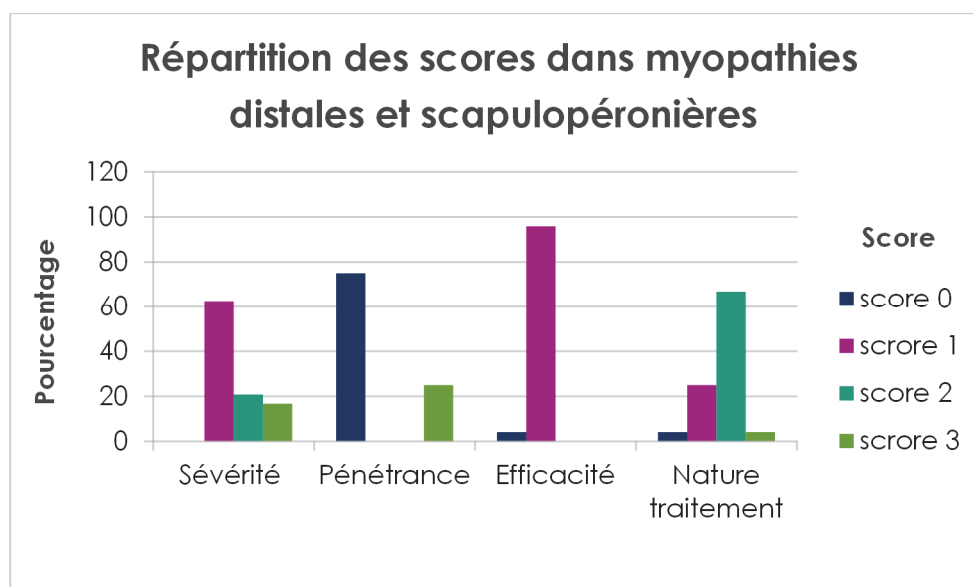
➤ **Myopathies distales et scapulopéronières** : 24 gènes

La liste des myopathies distales et scapulopéronières était composée de 24 gènes.



**Figure 20 :** Répartition des scores finaux d’actionnabilité dans les myopathies distales et scapulopéronières

Les scores finaux d’actionnabilité étaient répartis entre 3 et 8 dont 50% avec un score à 5 et 17% avec un score à 7. **Figure 20**



**Figure 21 :** Répartition des scores des quatre indicateurs dans les myopathies distales et scapulopéronières

La sévérité des myopathies distales et scapulopéronières était variable. Il y avait 62,5% de gènes avec une morbidité modérée (score 1), 20,8% étaient responsables d'un possible décès ou de morbidité importante (score 2) et 16,7% d'un risque élevé de mort subite (score 3).

**Figure 21**

La pénétrance des myopathies distales et scapulopéronières n'était pas connue pour 75% des gènes (score 0) et 25% avaient une pénétrance supérieure à > 40% de risque de développer la maladie en cas de variant pathogène retrouvé (score 3). **Figure 21**

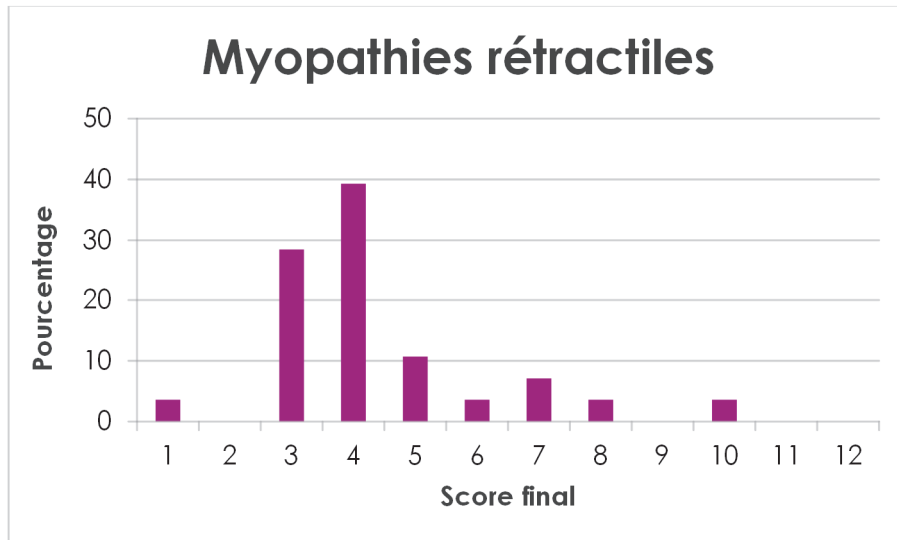
L'efficacité des traitements des myopathies distales et scapulopéronières était inconnue pour 4% (score 0), limitée pour 96% des gènes (score 1). **Figure 21**

L'acceptabilité et la nature des traitements étaient considérées comme acceptable ou présentant peu de risque ou une faible intensité de prise en charge pour 4,1% (score 3), modérément acceptable ou présentant un risque modéré ou une intensité de prise en charge importante pour 67% des gènes (score 2). Pour 25% elle présentait un risque important et moins acceptable et une prise en charge substantielle (score 1). Enfin pour 4,1% le traitement était très risqué peu acceptable ou très intensif (score 0). **Figure 21**

En conclusion, les 24 gènes de myopathies distales et scapulopéronières avaient un score d'actionnabilité réparti entre 3 et 8 avec la moitié à 4. La pénétrance des gènes n'était pas connue à l'exception de 6 gènes où elle est supérieure à 40% de risque pour le patient d'être atteint s'il était porteur d'un variant pathogène. L'efficacité des traitements était négligeable et la prise en charge et l'acceptabilité du traitement était modérément acceptable.

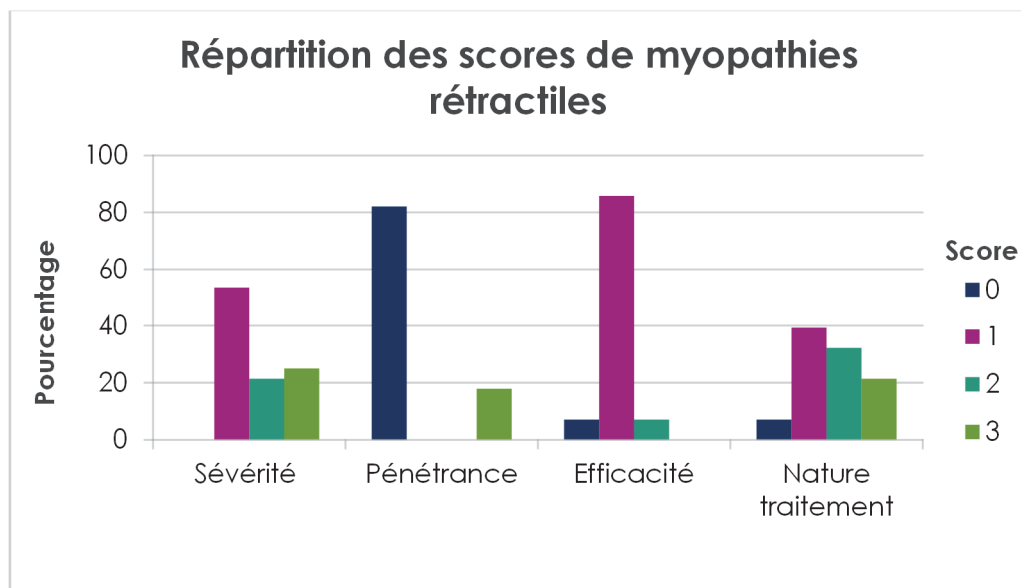
➤ **Myopathies rétractiles** : 28 gènes

La liste des myopathies rétractiles était composée de 28 gènes.



**Figure 22:** Répartition des scores finaux d'actionnabilité dans les myopathies rétractiles

Les scores finaux d'actionnabilité étaient répartis entre 1 et 10 dont 39% avec un score à 4 et 28% avec un score à 3. Un gène avait un score à 10. **Figure 22**



**Figure 23 :** Répartition des scores des quatre indicateurs dans les myopathies rétractiles

La sévérité des myopathies rétractiles était variable. Il y avait 53,6% de gènes avec une morbidité modérée (score 1), 21,4% étaient responsables d'un possible décès ou de morbidité importante (score 2) et 25 % d'un risque élevé de mort subite (score 3). **Figure 23**

La pénétrance des myopathies rétractiles n'était pas connue pour 82% des gènes (score 0) et 18% avaient une pénétrance supérieure à 40% de risque de développer la maladie en cas de variant pathogène retrouvé (score 3). **Figure 23**

L'efficacité des traitements des myopathies distales et scapulopéronières était inconnue pour 7,1% (score 0), limitée pour 85,8% des gènes (score 1) et modérée pour 7,1% (score 2). **Figure 23**

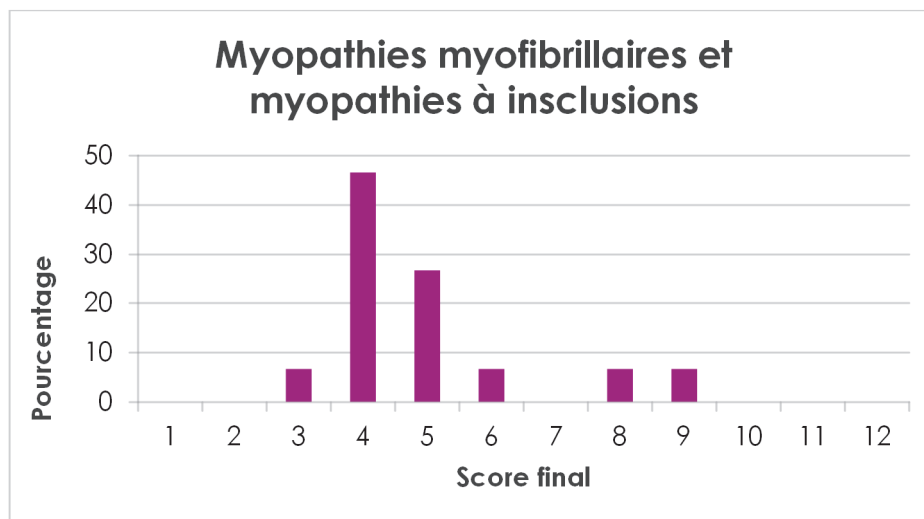
L'acceptabilité et la nature des traitements étaient considérées comme acceptables ou présentant peu de risque ou une faible intensité de prise en charge pour 21,4% (score 3), modérément acceptable ou présentant un risque modéré ou une intensité de prise en charge importante pour 32,2% des gènes (score 2). Pour 39,3% elle présentait un risque important et moins acceptable et une prise en charge substantielle (score 1). Enfin pour 7,1% le traitement était très risqué, peu acceptable ou très intensif (score 0). **Figure 23**

En conclusion, les 28 gènes de myopathies rétractiles avaient un score d'actionnabilité réparti entre 1 et 10 avec un pic à 3 et à 4. Un seul des gènes avait un score à 10. La pénétrance des gènes n'était pas connue à l'exception des 5 gènes pour lesquels elle était supérieure à 40% de risque pour le patient d'être atteint s'il était porteur d'un variant pathogène. L'efficacité des traitements était négligeable et la prise en charge et l'acceptabilité du traitement était hétérogène.



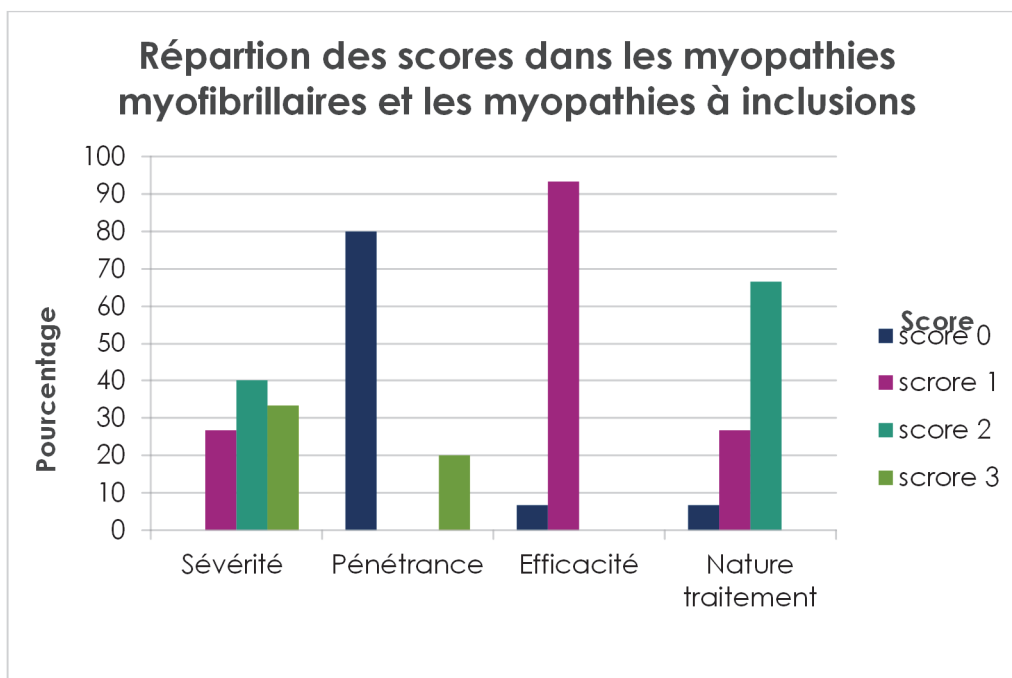
➤ **Myopathies myofibrillaires et Myopathies à inclusions** : 15 gènes

La liste des myopathies myofibrillaires et des myopathies à inclusions était composée de 15 gènes.



**Figure 24 :** Répartition des scores finaux d'actionnabilité dans les myopathies myofibrillaires et les myopathies à inclusions

Les scores finaux d'actionnabilité étaient répartis entre 3 et 9 dont 47% avec un score à 4 et 27% avec un score à 5. Un gène avait un score à 9. **Figure 24**



**Figure 25 :** Répartition des scores des quatre indicateurs dans les myopathies myofibrillaires et les myopathies à inclusions

La sévérité des myopathies myofibrillaires et des myopathies à inclusions était variable. Il y avait 26,7% de gènes avec une morbidité modérée (score 1), 40% étaient responsables d'un possible décès ou de morbidité importante (score 2) et 33,3% d'un risque élevé de mort subite (score 3). **Figure 25**

La pénétrance des myopathies myofibrillaires et celle des myopathies à inclusions n'étaient pas connues pour 80% des gènes (score 0) et 20% avaient une pénétrance > 40% de développer la maladie en cas de variant pathogène retrouvé (score 3). **Figure 25**

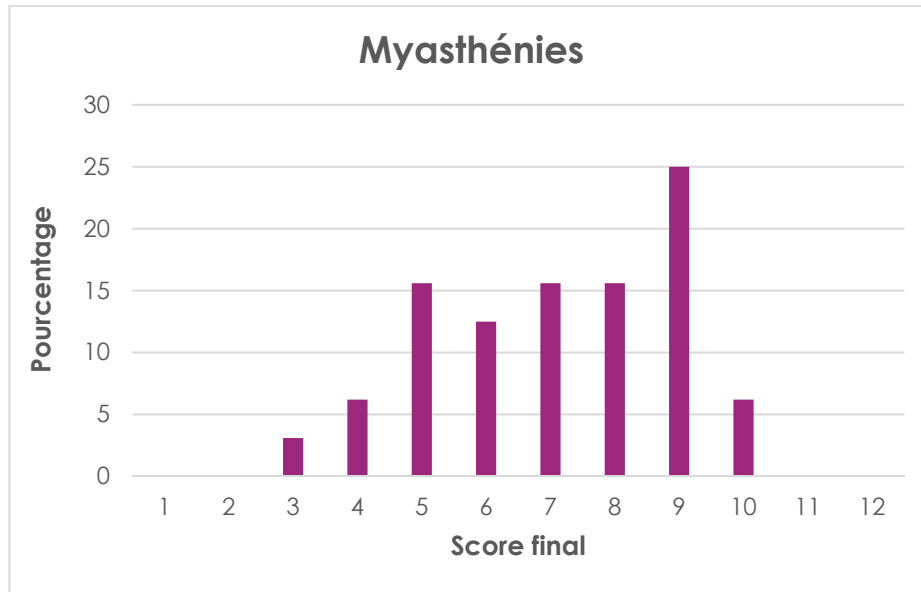
L'efficacité des traitements des myopathies myofibrillaires et des myopathies à inclusions était inconnue pour 6,7% (score 0) et limitée pour 93,3% des gènes (score 1). **Figure 25**

L'acceptabilité et la nature des traitements étaient modérément acceptable ou présentant un risque modéré ou une intensité de prise en charge importante pour 66,6% des gènes (score 2). Pour 26,7% elle présentait un risque important et moins acceptable et une prise en charge substantielle (score 1). Enfin pour 6,7% le traitement était très risqué peu acceptable ou très intensif (score 0). **Figure 25**

En conclusion, les 15 gènes de myopathies myofibrillaires et des myopathies à inclusions avaient un score d'actionnabilité réparti entre 3 et 9 avec un pic à 4 et à 5. Un seul des gènes avait un score à 9. La pénétrance des gènes n'était pas connue à l'exception des 3 gènes pour lesquels elle était supérieure à 40% de risque pour le patient d'être atteint s'il était porteur d'un variant pathogène. L'efficacité des traitements était négligeable et la prise en charge et l'acceptabilité du traitement étaient majoritairement acceptables.

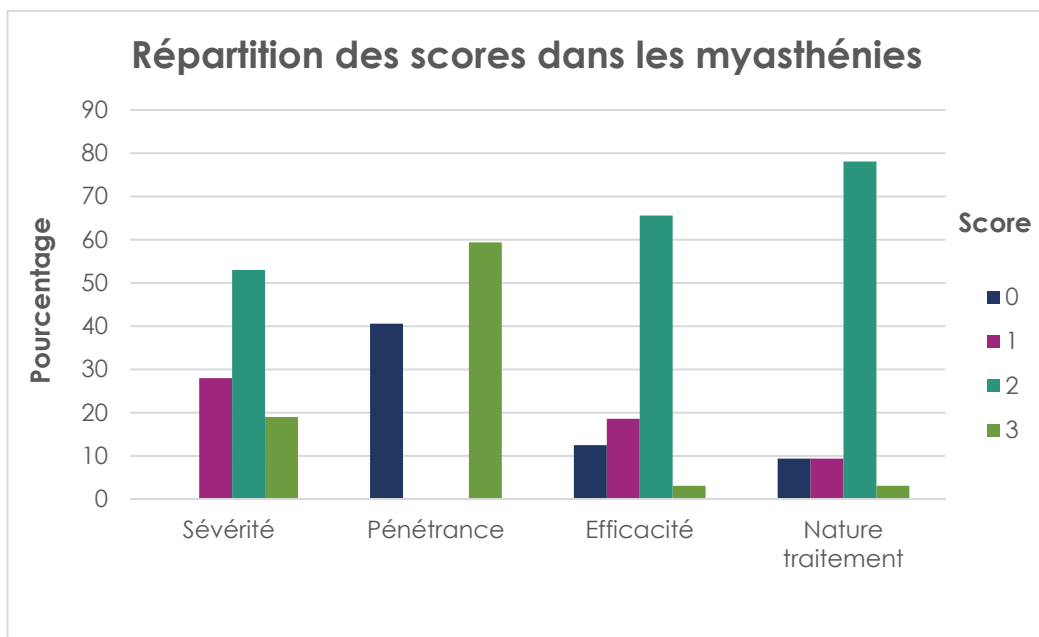
➤ **Myasthénies congénitales : 32 gènes**

La liste des myopathies congénitales était composée de 32 gènes.



**Figure 26 :** Répartition des scores finaux d'actionnabilité dans les myasthénies congénitales

Les scores finaux d'actionnabilité étaient répartis entre 3 et 10 dont 25% avec un score à 9 et 15,6% avec pour les scores 5, 7 et 8 et 12,5% pour le score à 6. Deux gènes avaient un score à 10 soit 6,2%. **Figure 26**



**Figure 27 :** Répartition des scores des quatre indicateurs dans les myasthénies congénitales

La sévérité des myasthénies congénitales était variable. Il y avait 28% de gènes avec une morbidité modérée (score 1), 53% étaient responsables d'un possible décès ou de morbidité importante (score 2) et 19% d'un risque élevé de mort subite (score 3). **Figure 27**

La pénétrance des myasthénies congénitales n'était pas connue pour 40,6% des gènes (score 0) et 59,4% avaient une pénétrance supérieure à > 40% de risque de développer la maladie en cas de variant pathogène retrouvé (score 3). **Figure 27**

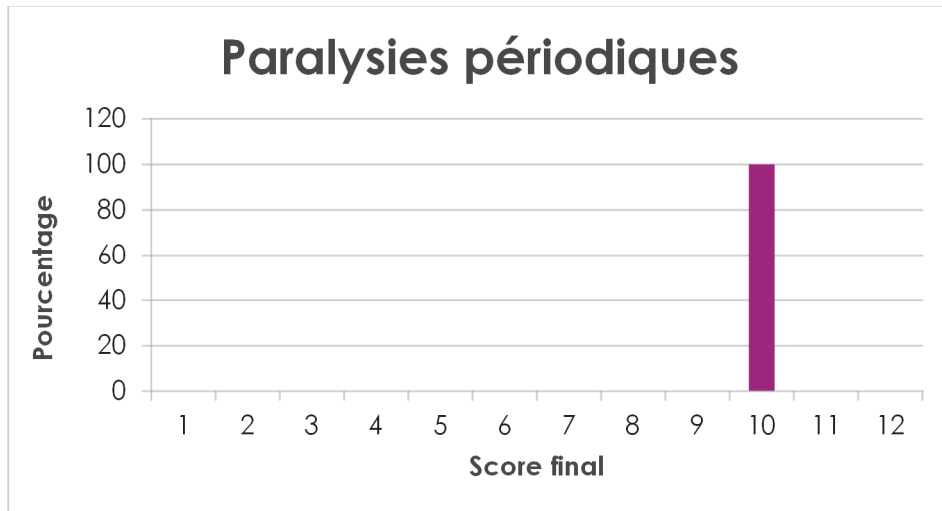
L'efficacité des traitements des myasthénies congénitales était inconnue pour 12,5% des gènes (score 0), limitée pour 18,6% des gènes (score 1), modéré pour 65,6% et réelle dans 3,1% (score 3). **Figure 27**

L'acceptabilité et la nature des traitements étaient considérées comme acceptables ou présentant peu de risque ou une faible intensité de prise en charge pour 3,1% des gènes (score 3). Pour 78,1% elles étaient modérément acceptables avec un risque modéré ou une intensité de prise en charge importante (score 2). Pour 9,4% elle présentait un risque important et moins acceptable et une prise en charge substantielle (score 1). Enfin pour 9,4% le traitement était très risqué peu acceptable ou très intensif (score 0). **Figure 27**

En conclusion, les 32 gènes de myasthénies congénitales avaient un score d'actionnabilité réparti entre 3 et 10 avec un pic à 9 et une répartition homogène entre 5 et 8. Deux gènes avaient un score à 10. La pénétrance des gènes était supérieure à 40% de risque pour le patient d'être atteint s'il était porteur d'un variant pathogène sauf pour 13 gènes où elle était inconnue. L'efficacité des traitements était modérée. La prise en charge et l'acceptabilité du traitement étaient modérément risqués et acceptables.

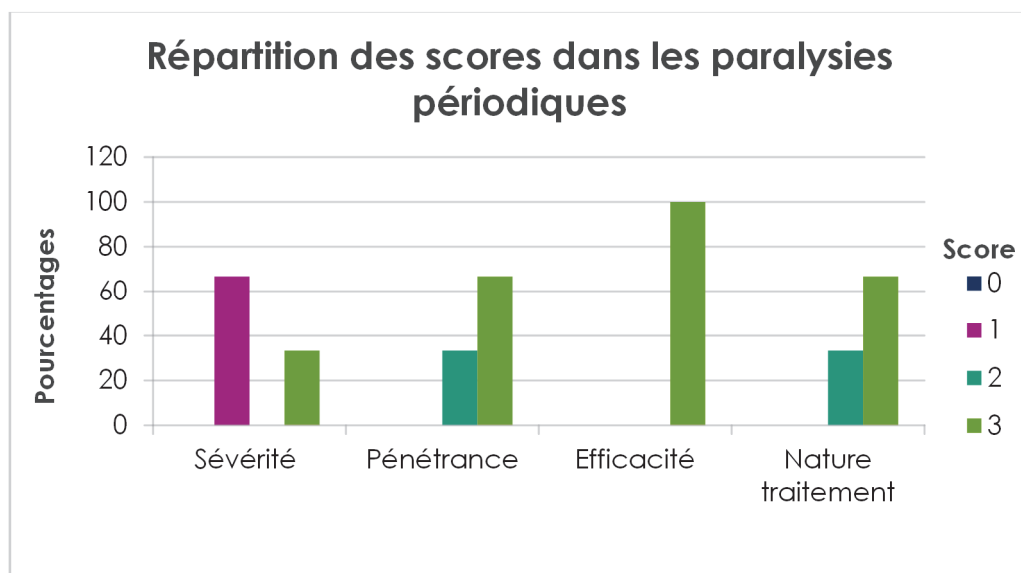
➤ **Paralysies périodiques** : 3 gènes

La liste des paralysies périodiques comportait 3 gènes.



**Figure 28** : Répartition des scores finaux d'actionnabilité dans les paralysies périodiques

Les scores finaux d'actionnabilité des paralysies périodiques étaient de 10 pour l'ensemble des gènes de la liste. **Figure 28**



**Figure 29** : Répartition des scores des quatre indicateurs dans les paralysies périodiques

La sévérité des paralysies périodiques était de 67% de morbidité modérée (score 1) et pour 33% responsable de mort subites (score 3). **Figure 29**

La pénétrance était connue pour l'ensemble des gènes avec 33% de risque d'être atteint pour un porteur de variant pathogène échelonné entre 5 et 33% (score 2) et 67% où la possibilité de développer la maladie était supérieure à 40% (score 3). **Figure 29**

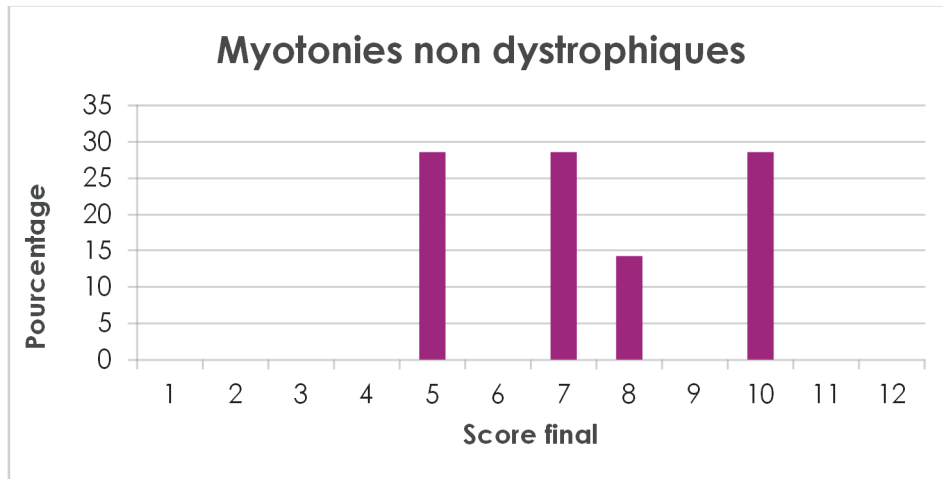
Le traitement était efficace pour l'ensemble des gènes de la liste. **Figure 29**

L'acceptabilité et la nature des traitements étaient considérées comme acceptables ou présentant peu de risque ou une faible intensité de prise en charge pour 67% des gènes (score 3). Pour 33% elles étaient modérément acceptables avec un risque modéré ou une intensité de prise en charge importante (score 2). **Figure 29**

En conclusion, le score d'actionnabilité clinique des gènes de paralysies périodiques était de 10 pour l'ensemble des gènes. La sévérité était faible pour 2 gènes et le troisième possédait un risque de mort subite. La pénétrance était connue pour l'ensemble des gènes. Le traitement était efficace pour l'ensemble des gènes. La prise en charge était acceptable ou modérément risquée et contraignante.

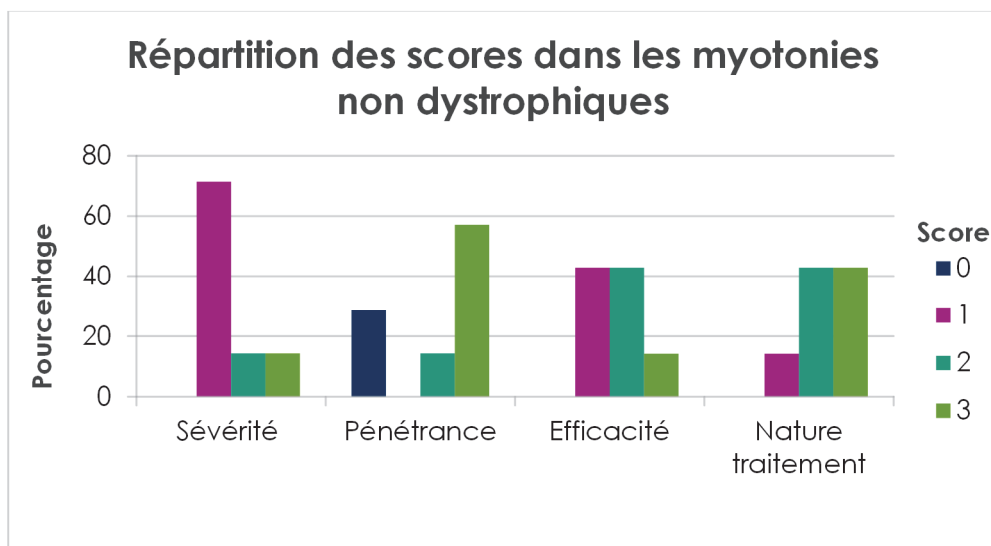
➤ **Myotonies non dystrophiques : 7 gènes**

La liste des gènes de myotonies non dystrophiques était composée de 7 gènes.



**Figure 30 :** Répartition des scores finaux d’actionnabilité dans les myotonies non dystrophiques

Les scores finaux d’actionnabilité étaient répartis entre 5 et 10 avec 28,6% pour les scores de 5, 7 et 10 et 14,2% pour le score à 8. **Figure 30**



**Figure 31 :** Répartition des scores des quatre indicateurs dans les myotonies non dystrophiques

La sévérité des myotonies non dystrophiques était répartie entre 71,4% de gènes avec une morbidité modérée (score 1), 14,3% étaient responsables d'un possible décès ou de morbidité importante (score 2) et 14,3% d'un risque élevé de mort subite (score 3).

**Figure 31**

La pénétrance des myotonies non dystrophiques n'était pas connue pour 28,6% des gènes (score 0), 14,3% des gènes avaient une pénétrance entre 5 et 39% (score 2) et 14,3% avaient une pénétrance supérieure à > 40% de risque de développer la maladie en cas de variant pathogène retrouvé (score 3). **Figure 31**

L'efficacité des traitements des myotonies non dystrophiques était limitée pour 42,9% des gènes (score 1), modérée pour 42,9% et réelle dans 14,2% (score 3). **Figure 31**

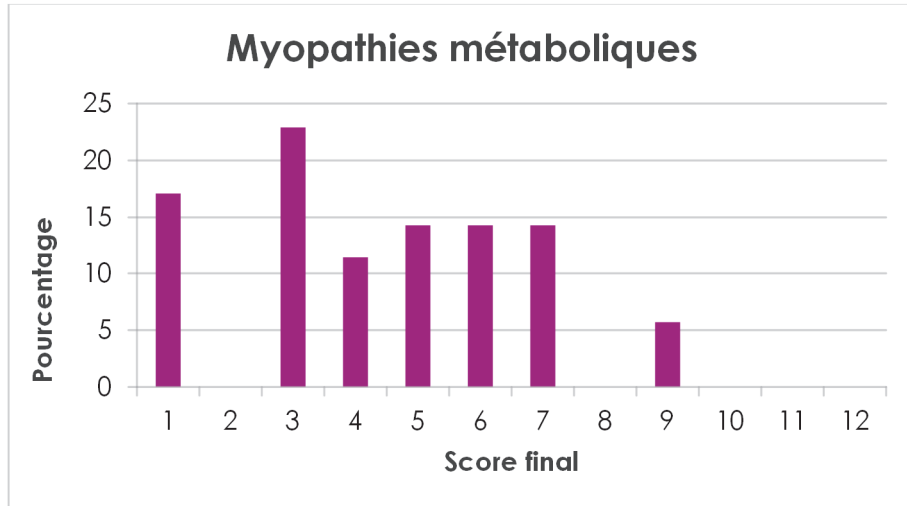
L'acceptabilité et la nature des traitements étaient considérées comme acceptables ou présentant peu de risque ou une faible intensité de prise en charge pour 42,9% des gènes (score 3). Pour 42,9% elles étaient modérément acceptables avec un risque modéré ou une intensité de prise en charge importante (score 2). Pour 14,2% elles présentaient un risque important et moins acceptable et une prise en charge substantielle (score 1). **Figure 31**

En conclusion, les 7 gènes de myotonies non dystrophiques avaient un score d'actionnabilité réparti entre 5 et 10 avec 3 pics similaires à 5, 7 et 10. La pénétrance allait 5% à > 40% pour l'ensemble des gènes sauf pour 2 gènes où elle était inconnue. L'efficacité des traitements était faible ou modérée sauf pour un gène où elle était avérée. La prise en charge et l'acceptabilité du traitement étaient modérément risqués et acceptables.



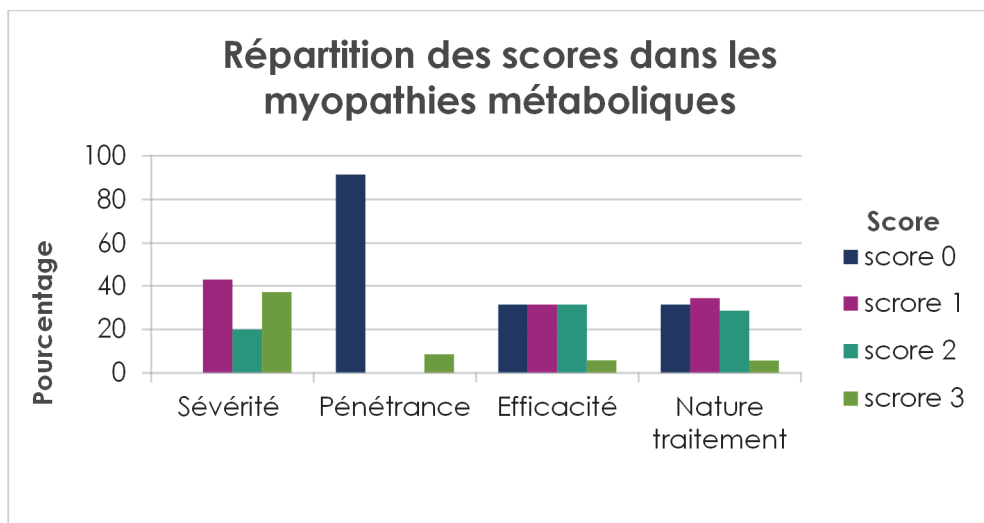
➤ **Myopathies métaboliques : 35 gènes**

La liste des myopathies métaboliques était composée de 35 gènes.



**Figure 32:** Répartition des scores finaux d'actionnabilité dans les myopathies métaboliques

Les scores finaux d'actionnabilité étaient répartis entre 1 et 9 dont 22,9% des gènes avec un score de 3, 17,1% de score à 1, 14,3% pour les scores de 5, 6 et 7 et 11,4% pour le score de 4. Deux des gènes avaient un score à 9 soit 5,7% **Figure 32**



**Figure 33 :** Répartition des scores des quatre indicateurs dans les myopathies métaboliques

La sévérité des myopathies métaboliques était répartie entre 42,9% de gènes avec une morbidité modérée (score 1), 20% étaient responsables d'un possible décès ou de morbidité importante (score 2) et 37,1% d'un risque élevé de mort subite (score 3). **Figure 33**

La pénétrance des myopathies métaboliques n'était pas connue pour 91,4% des gènes (score 0) et 8,6% avaient une pénétrance supérieure à > 40% de risque de développer la maladie en cas de variant pathogène retrouvé (score 3). **Figure 33**

L'efficacité des traitements des myopathies métaboliques était nulle pour 31,4% des gènes (score 0), limitée pour 31,4% des gènes (score 1), modérée pour 31,4% et réelle dans 5,8% (score 3). **Figure 33**

L'acceptabilité et la nature des traitements étaient considérées comme acceptables ou présentant peu de risque ou avec une faible intensité de prise en charge pour 5,7% des gènes (score 3). Pour 28,6% elles étaient modérément acceptables avec un risque modéré ou une intensité de prise en charge importante (score 2). Pour 34,3% elles présentaient un risque important et moins acceptable et une prise en charge substantielle (score 1). Enfin pour 31,4% elle n'était pas acceptable et la prise en charge était très importante. **Figure 33**

En conclusion, les 35 gènes de myopathies métaboliques avaient un score d'actionnabilité réparti entre 1 et 9 avec 1 pic à 3 et la moitié des gènes entre 5 et 7. Deux gènes avaient un score à 9. La pénétrance était inconnue sauf pour 3 gènes où elle était supérieure à 40% de risque pour le patient d'être atteint s'il était porteur d'un variant pathogène. L'efficacité et l'acceptabilité des traitements étaient hétérogènes.

e) **Comparaison des scores d'actionnabilité clinique de 61 couples « gène-pathologie » de myopathies avec le traitement actuel et avec les thérapeutiques futures**

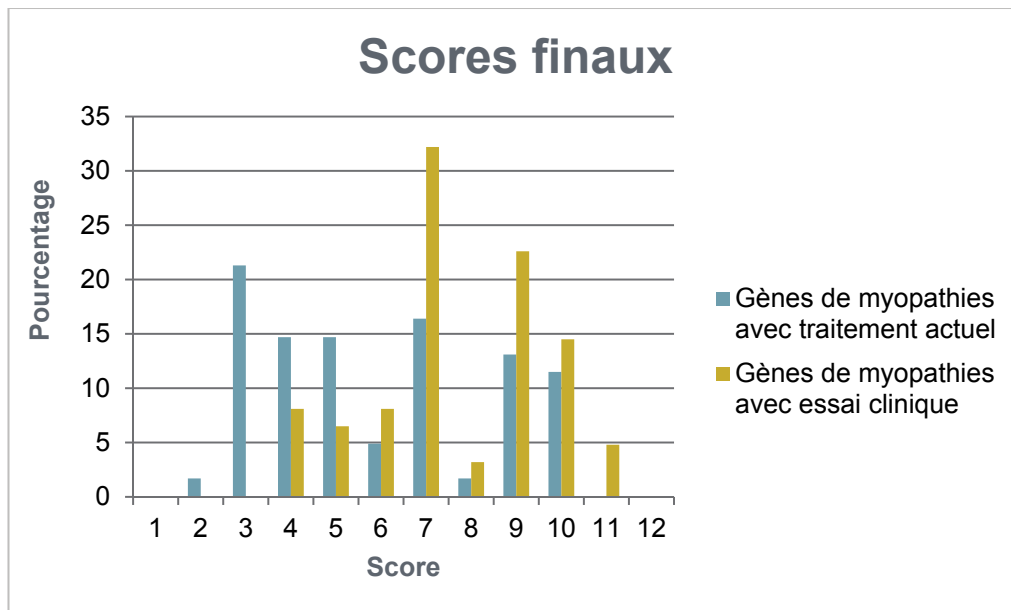
Après avoir étudié en détail les scores d'actionnabilité clinique des gènes constituant les 13 listes de myopathies, nous nous sommes intéressés aux gènes de myopathies qui font l'objet de développement d'approche thérapeutiques ou d'essais cliniques sur des traitements prometteurs.

Nous avons comparé le score d'actionnabilité des traitements proposés actuellement dans 61 couples « gène-pathologie » de myopathies avec le score d'actionnabilité probabiliste qu'ils pourraient avoir avec les thérapeutiques futures.

**Tableau 5 : Intervalle, moyenne et test de Student pour les 62 « gène-pathologies » des myopathies avec traitement actuel et thérapeutique future**

	Traitement actuel (n = 61)		Thérapeutique future (n = 61)		Test de Student
	Intervalle	Moyenne	Intervalle	Moyenne	p-value
Score Final	2 - 10	5,9	4 – 11	7,7	p < 0,0001
Efficacité	0 - 3	1,4	0 – 3	2,4	p < 0,0001
Nature	0 - 3	1,6	1 -3	2,4	p < 0,0001

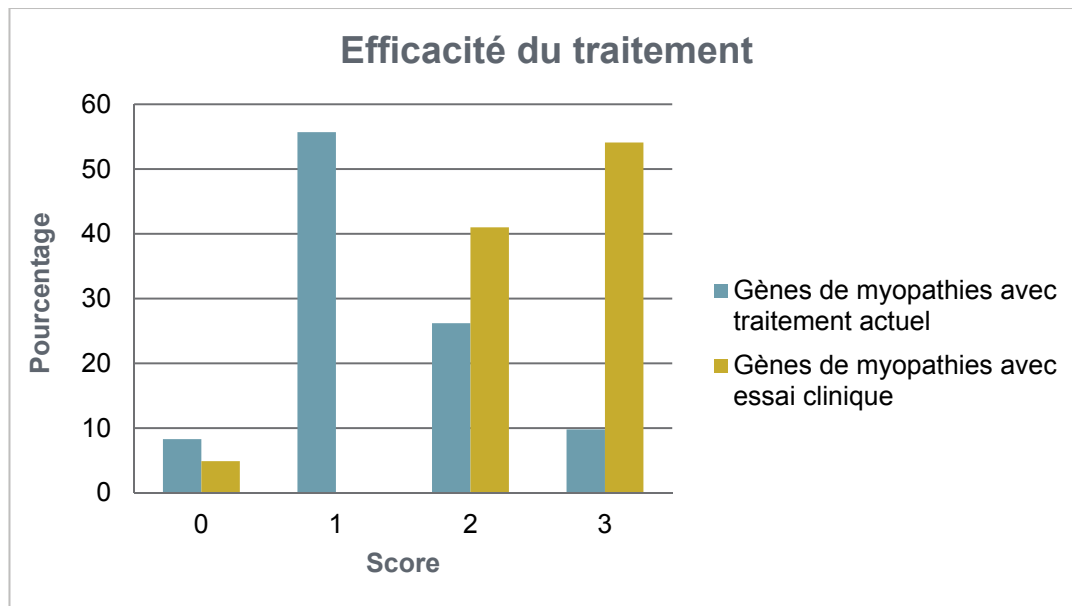
La moyenne des scores finaux d'actionnabilité clinique pour les gènes de myopathies avec le traitement actuel était significativement plus faible (moyenne = 5,9) par rapport aux thérapeutiques futures (moyenne = 7,7) soit p < 0,0001. **Tableau 5**



**Figure 34 :** Comparaison des scores d’actionnabilité des myopathies avec le traitement actuel versus avec les essais thérapeutiques.

Les scores finaux d’actionnabilité des traitements actuels s’étendaient de 2 à 10 avec 51% des scores répartis entre 3, 4, et 5 et 41% entre les scores 7, 9 et 10. **Tableau 5 et Figure 34**  
 Les scores finaux d’actionnabilité pour les thérapeutiques futures s’étendaient de 4 à 11 avec 23% des scores répartis entre les scores 4, 5 et 6 et 74% des scores répartis entre 7, 9, 10 et 11. **Tableau 5 et Figure 34**

L’actionnabilité clinique des couples « gène-pathologie » était plus importante pour les thérapeutiques futures que pour les traitements actuels.



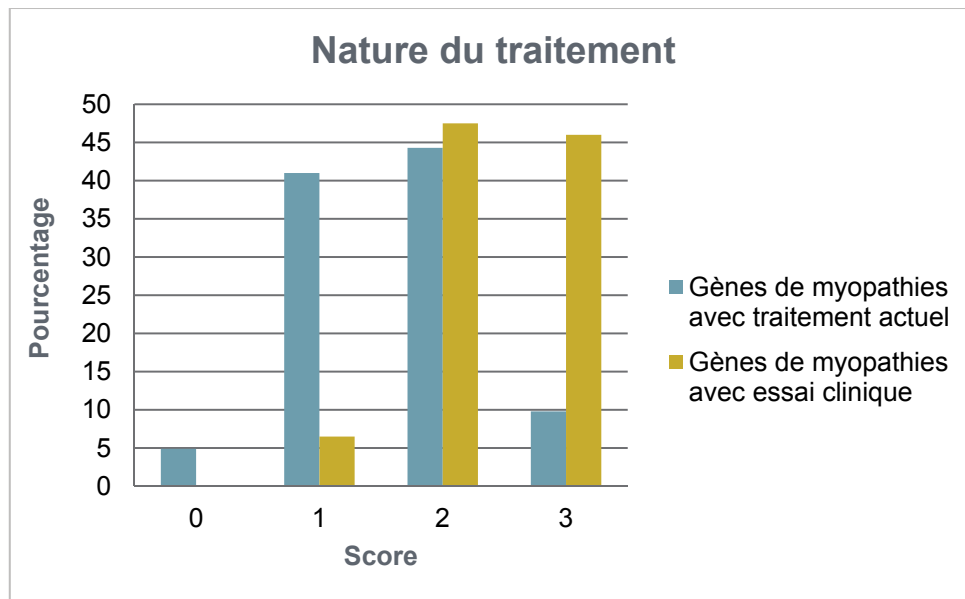
**Figure 35 :** Comparaison du score d'efficacité du traitement du traitement actuel et des thérapeutiques futures.

La moyenne des scores d'efficacité des traitements pour les traitements actuels était significativement plus faible (moyenne = 1,4) par rapport à celle des thérapeutiques futures (moyenne = 2,4) soit  $p < 0,0001$ . **Tableau 5**

Pour 64% des traitements actuels leur efficacité étaient inconnue / nulle ou limité (score 0 – 1). Pour 26,2% ils l'étaient moyennement (score 2) et pour 9,8% ils étaient efficaces. **Figure 35**

Alors que pour les thérapeutiques futures 4,9% des traitements étaient effet inconnu (score 0) 41% l'était modérément (score 2) et 54,1% étaient efficaces. **Figure 35**

L'utilisation prévisionnelle de thérapeutiques futures en cours de développement montrait une amélioration significative de l'efficacité des traitements par rapport aux traitements actuels, même si toutes les informations n'étaient pas encore disponibles pour évaluer correctement ces nouveaux traitements.



**Figure 36 :** Comparaison du score de la nature et de l'acceptabilité du traitement pour le traitement actuel et les thérapeutiques futures.

La moyenne du score nature et acceptabilité du traitement pour le traitement actuel était significativement plus faible (moyenne = 1,6) par rapport aux thérapeutiques futures (moyenne = 2,6) soit  $p < 0,0001$ . **Tableau 5**

L'acceptabilité et la nature des traitements actuels étaient considérées comme acceptables ou présentant peu de risque ou une faible intensité de prise en charge pour 9,8% des gènes (score 3). Pour 26,2% elles étaient modérément acceptables avec un risque modéré ou une intensité de prise en charge importante (score 2). Pour 55,7% elle présentait un risque important et moins acceptable et une prise en charge substantielle (score 1). Enfin pour 8,3% elle n'était pas acceptable et la prise en charge était très importante. **Figure 36**

L'acceptabilité et la nature des thérapeutiques futures dans la mesure des informations disponibles étaient considérées comme acceptables ou présentant peu de risque ou une faible intensité de prise en charge pour 46% des gènes (score 3). Pour 47,5% elles étaient modérément acceptables avec un risque modéré ou une intensité de prise en charge importante (score 2). Pour 6,5% elle présentait un risque important et moins acceptable et une prise en charge substantielle (score 1). **Figure 36**

L'acceptabilité du traitement pour les thérapeutiques futures présentait peu de risque ou un risque modéré et de faible intensité de façon significative par rapport aux traitements actuels.

En conclusion, les 61 couples « gène-pathologie » étudiés présentaient un score d'actionnabilité significativement plus élevé avec les thérapeutiques futures en cours de développement et ce malgré le manque d'informations pour certaines. L'efficacité de ces nouveaux traitements était significativement plus importante et la prise en charge plus acceptable pour les patients que ce qui est proposé actuellement.

#### f) Cas particulier de la dystrophie musculaire de Duchenne

Nous nous sommes intéressés au score d'actionnabilité clinique de la Myopathie de Duchenne.

**Tableau 6 : Score d'actionnabilité clinique du gène DMD dans la dystrophie musculaire de Duchenne traitement actuel et thérapeutiques futures.**

Gène	Sévérité	Pénétrance	Efficacité	Nature	Score final
<b>DMD traitement actuel</b>	2	3	1	2	8
<b>DMD thérapeutique future</b>	2	3	3	3	11

Actuellement la myopathie de Duchenne est une dystrophie musculaire sévère avec un risque de morbi-mortalité important (score sévérité à 2). La pénétrance de cette maladie était complète (score à 3). L'efficacité des traitements actuels était limitée (score à 1) et la prise en charge était intensive (score à 2). Le score final d'actionnabilité pour la dystrophie musculaire de Duchenne était de 8. **Tableau 6**

Plusieurs essais thérapeutiques prometteurs sont en cours. Soit en changeant le gène défectueux, c'est le projet microdystrophine du généthon.(29) Soit en rétablissant la fabrication d'une forme dystrophine normale en modifiant ARN messager, par translecture du codon-stop avec ATALUREN, ou par le saut d'exon en utilisant des oligonucléotides anti-sens. Le scoring de l'actionnabilité avec ces nouvelles thérapeutiques était de 11. L'efficacité était considérée comme importante (score à 3) et la nature et la prise en charge étaient considérées comme médicalement acceptables (score à 3). **Tableau 6**

L'actionnabilité du gène *DMD* dans les dystrophies musculaires de Duchenne avait un score d'actionnabilité identique à celui des gènes faisant partie de la liste des gènes actionnables publiée par l'ACMG à l'exception de l'efficacité du traitement mais compensé avec les thérapies futures. **Tableau 4 et 6**

**g) Comparaison globale de l'actionnabilité clinique des gènes d'encéphalopathie épileptique néonatale, des myopathies et des gènes faisant partie de la liste des gènes actionnables publiée par l'ACMG**

Pour finaliser cette évaluation nous avons comparé les scores moyens des 300 couples « gène-pathologie » des myopathies et des dix gènes d'encéphalopathies épileptiques néonatales. Puis nous avons étudié la répartition des scores des quatre indicateurs et du score final pour les myopathies, les encéphalopathies épileptiques néonatales et les gènes faisant partie de la liste des gènes actionnables publiée par l'ACMG.

**Tableau 7 : Intervalle, moyenne et test de Student pour les gènes d'encéphalopathies épileptiques néonatales et les gènes de myopathies**

	Epilepsies (n= 10)		Myopathies (n= 300)		Test de Student
	Intervalle	Moyenne	Intervalle	Moyenne	p-value
Score Final	8 - 11	10,0	1 – 10	5,0	p < 0,0001
Sévérité	1 - 3	2,3	1 – 3	2,0	p = 0,9
Pénétrance	3	3	0 – 3	1,0	p < 0,0001
Efficacité	1 - 3	2,0	0 – 3	1,0	p = 0,0001
Nature	2 - 3	2,7	0 – 3	1,5	p < 0,0001

La moyenne des scores finaux d'actionnabilité clinique pour les gènes d'encéphalopathies épileptiques néonatales était de 10,0 et celle des gènes de myopathies de 5,0. Les scores d'actionnabilité des encéphalopathies épileptiques néonatales étaient significativement plus importants par rapport à ceux des myopathies (p = 0,9). **Tableau 7**



Le moyenne du score de sévérité était de 2,3 pour les d'encéphalopathies épileptiques néonatale et de 2,0 pour les myopathies. Il n'y avait pas de différence significative sur la sévérité des pathologies des deux groupes ( $p = 0,9$ ). **Tableau 7**

Le score moyen de la pénétrance pour les encéphalopathies épileptiques néonatales était de 3 et de 1,0 pour les myopathies. La pénétrance était significativement plus importante dans les encéphalopathies épileptiques néonatale que dans les myopathies avec  $p < 0,0001$ .

#### **Tableau 7**

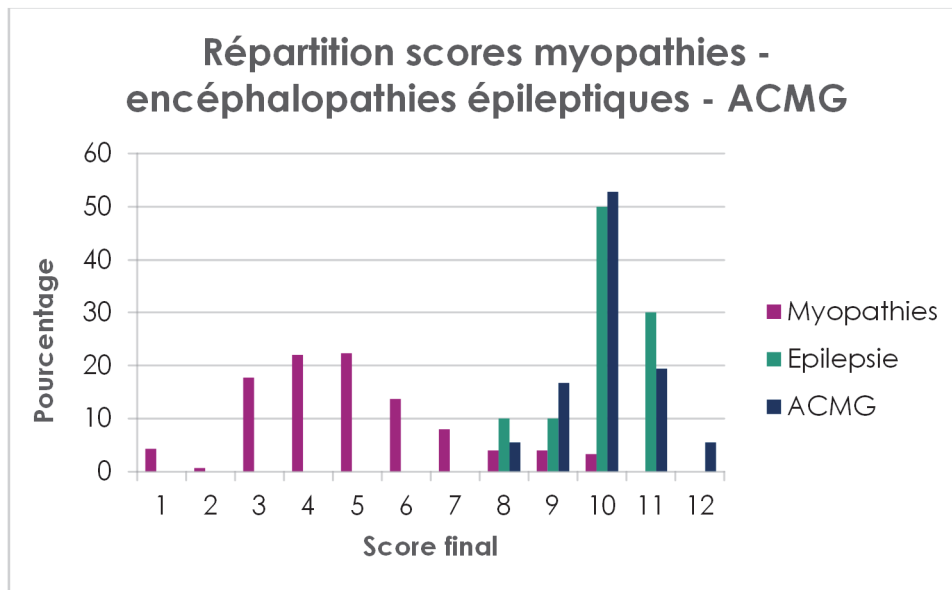
Le score moyen d'efficacité du traitement était de 2,0 pour les encéphalopathies épileptiques néonatales et de 1,0 pour les myopathies. L'efficacité du traitement était significativement plus importante dans les encéphalopathies épileptiques néonatales que dans les myopathies avec  $p < 0,0001$ . **Tableau 7**

Le score moyen de la nature et de l'acceptabilité du traitement était de 2,7 pour les encéphalopathies épileptiques néonatales et de 1,5 pour les myopathies. L'acceptabilité et la nature du traitement était significativement plus importante dans les encéphalopathies épileptiques néonatales que dans les myopathies avec  $p < 0,0001$ . **Tableau 7**

En conclusion, nous retrouvions des scores d'actionnabilité plus élevés dans les encéphalopathies épileptiques néonatales que pour les myopathies. Le degré de sévérité des pathologies des deux groupes était sensiblement identique (2.3 et 2). La pénétrance était plus importante dans les encéphalopathies épileptiques néonatales. L'efficacité du traitement, sa nature et son acceptabilité étaient plus important dans les encéphalopathies épileptiques néonatales que dans les myopathies.

Pour finir nous avons choisi de regrouper l'ensemble des résultats de scoring obtenus précédemment pour les encéphalopathies épileptiques, les myopathies et les gènes faisant partie de la liste des gènes actionnables publiée par l'ACMG afin d'obtenir une vue d'ensemble et de les comparer.

De ce fait, nous avons étudié la répartition des scores des quatre indicateurs et du score final pour les myopathies, les encéphalopathies épileptiques néonatales et les gènes faisant partie de la liste des gènes actionnables publiée par l'ACMG.

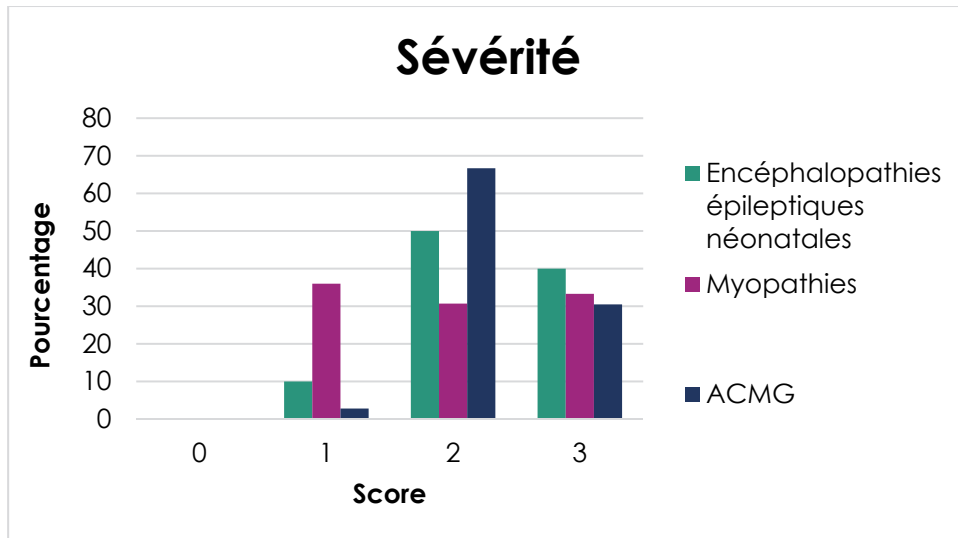


**Figure 37 :** Comparaison des scores d’actionnabilité finaux des gènes de myopathies, d’encéphalopathies épileptiques néonatales et gènes faisant partie de la liste des gènes actionnables publiée par l’ACMG

L’analyse de la répartition des scores d’actionnabilités a montré une répartition identique entre les encéphalopathies épileptiques néonatales et les gènes faisant partie de la liste des gènes actionnables publiée par l’ACMG avec des scores compris entre 8 et 12 et deux pics importants à 10 et 11. **Figure 37**

A l’inverse les scores d’actionnabilité des myopathies étaient plus faibles et plus dispersés entre 1 et 10 avec deux pics à 4 et 5.

L’actionnabilité clinique était similaire pour les gènes d’encéphalopathies épileptiques néonatales et les gènes faisant partie de la liste des gènes actionnables publiée par l’ACMG. Leur actionnabilité était plus importante par rapport aux gènes de myopathies.

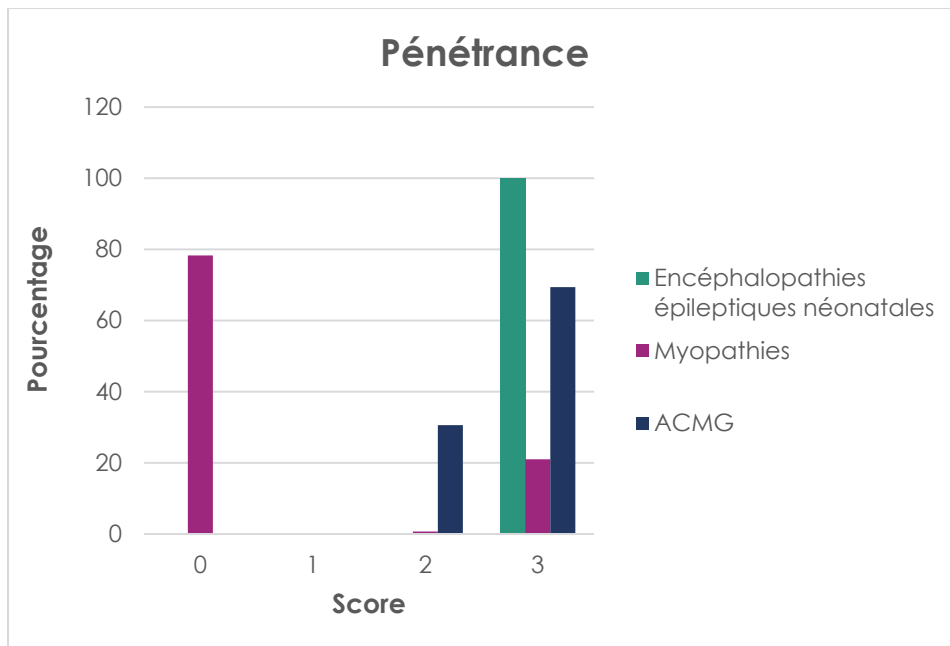


**Figure 38 :** Comparaison du score de sévérité pour les gènes de myopathies, d'encéphalopathies épileptiques néonatales et ACMG

Le score de sévérité des encéphalopathies épileptiques néonatales et des pathologies des gènes faisant partie de la liste des gènes actionnables publiée par l'ACMG étaient à 90 et 97% dû à une morbi-mortalité ou de mort subite importante (score 2 et 3). **Figure 38**

Alors que les scores de sévérité des myopathies étaient répartis de façon homogène entre morbidité modérée (score 1), morbi-mortalité importante (score 2) et mort subite élevée (score3). **Figure 38**

La sévérité des encéphalopathies épileptiques néonatales et des pathologies ACMG était importante pour la quasi-totalité des gènes étudiés alors qu'elle était seulement de 64% pour les gènes de myopathies.

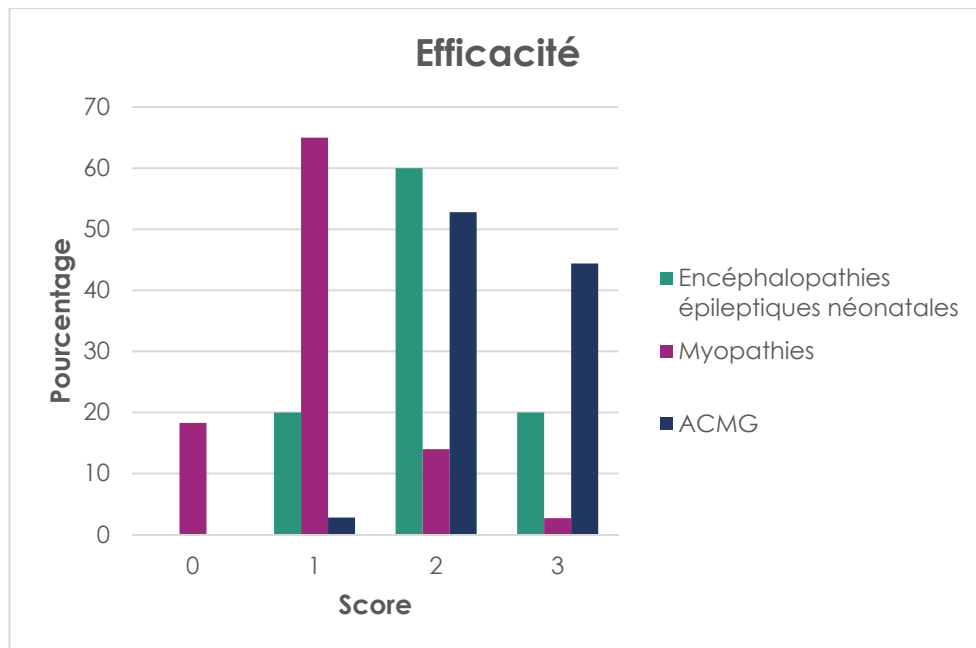


**Figure 39** : Comparaison du score de pénétrance pour les gènes de myopathies, d'encéphalopathies épileptiques néonatales et ACMG

La pénétrance était connue pour l'ensemble des gènes encéphalopathies épileptiques néonatales et des gènes faisant partie de la liste des gènes actionnables publiée par l'ACMG alors que pour 78% des gènes de myopathies il n'existait aucune information à ce sujet (score 0). La pénétrance présentait un risque supérieur à 40% d'être atteint de la maladie en cas de variant pathogène dans le gène, pour l'ensemble des gènes d'encéphalopathies épileptiques néonatales, 69% pour les gènes faisant partie de la liste des gènes actionnables publiée par l'ACMG et 21% pour les gènes de myopathies (score 3). **Figure 39**

La pénétrance était de 5 à 39% de risque pour 31% des gènes faisant partie de la liste des gènes actionnables publiée par l'ACMG et 1% des gènes de myopathies (score 2). **Figure 39**

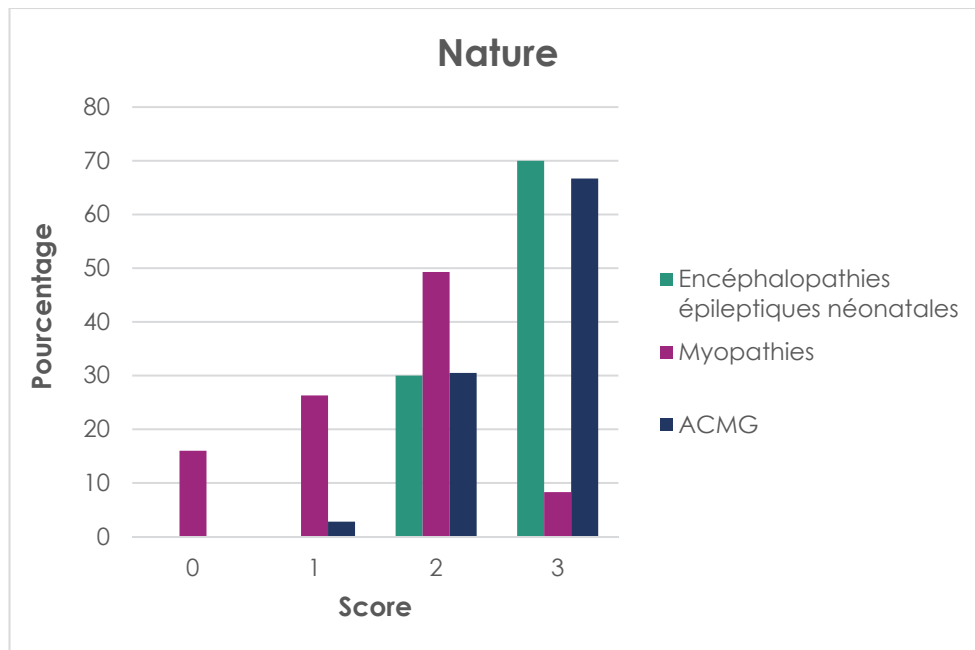
La pénétrance était connue et importante pour la plupart des gènes d'encéphalopathies épileptiques néonatales et des gènes faisant partie de la liste des gènes actionnables publiée par l'ACMG, alors que c'était seulement le cas pour 20% des gènes de myopathies.



**Figure 40 :** Comparaison des scores d'efficacité des traitements pour les gènes de myopathies, d'encéphalopathies épileptiques néonatales et ACMG

L'efficacité des traitements était inconnue pour 18% des gènes de myopathies (score 0), négligeable pour 65% des myopathies (score 1), moyennement efficace pour 60% des gènes d'encéphalopathies épileptiques néonatales, 53% des gènes faisant partie de la liste des gènes actionnables publiée par l'ACMG et 14% des gènes de myopathies et réellement efficace pour 20% des gènes d'encéphalopathies épileptiques néonatales 44% des gènes faisant partie de la liste des gènes actionnables publiée par l'ACMG et 3% des gènes de myopathies (score3). **Figure 40**

Les traitements montraient une efficacité principalement modérée ou réelle pour les gènes d'encéphalopathies épileptiques néonatales et les gènes faisant partie de la liste des gènes actionnables publiée par l'ACMG. L'efficacité des traitements des myopathies était majoritairement limitée.



**Figure 41 :** Comparaison du score sur la nature et l’acceptabilité des traitements pour les gènes de myopathies, d’encéphalopathies épileptiques néonatales et ACMG.

La nature des traitements était peu acceptable pour 16% des myopathies (score 0) ; avec un risque important ou très intensif pour 26% des myopathies et 3% des pathologies des gènes faisant partie de la liste des gènes actionnables publiée par l’ACMG (score 1) ; étaient modérément risqués ou intensifs pour 30% des encéphalopathies épileptiques néonatales, 49% des myopathies et 30% des gènes faisant partie de la liste des gènes actionnables publiée par l’ACMG et enfin acceptable et peu intensif pour 70% des encéphalopathies épileptiques néonatale, 8% des myopathies et 67% des gènes faisant partie de la liste des gènes actionnables publiée par l’ACMG. **Figure 41**

L’acceptabilité du traitement et l’intensité acceptable principalement pour les gènes d’encéphalopathies épileptiques néonatales, les gènes faisant partie de la liste des gènes actionnables publiée par l’ACMG et la moitié des gènes de myopathies.

**En conclusion** de cette étude sur la répartition des scores pour les quatre indicateurs de la classification ClinGen portant sur la comparaison des 10 gènes des encéphalopathies épileptiques néonatales, des 300 couples « gène-pathologie » de myopathies et des 36 gènes faisant partie de la liste des gènes actionnables publiée par l’ACMG, nous avons trouvé que l’actionnabilité clinique des encéphalopathies épileptiques néonatales et celle

des gènes faisant partie de la liste des gènes actionnables publiée par l'ACMG étaient similaires et importantes par rapport à l'actionnabilité clinique des myopathies.

**Pour l'indicateur sévérité de la pathologie :** la sévérité des encéphalopathies épileptiques néonatales et celle des pathologies des gènes faisant partie de la liste des gènes actionnables publiée par l'ACMG étaient importantes alors qu'un tiers des myopathies avaient une sévérité moindre.

**Pour l'indicateur pénétrance de la maladie :** la pénétrance pour les gènes d'encéphalopathies épileptiques néonatales et celle des gènes faisant partie de la liste des gènes actionnables publiée par l'ACMG étaient connues contrairement à la plupart des gènes de myopathies.

**Pour l'indicateur efficacité des traitements :** l'efficacité des traitements était meilleure pour les gènes d'encéphalopathies épileptiques néonatales et pour les gènes faisant partie de la liste des gènes actionnables publiée par l'ACMG par rapport aux myopathies, où peu d'effets ont été retrouvés.

**Pour l'indicateur nature et acceptabilité des traitements :** l'acceptabilité du traitement et son intensité étaient plutôt acceptables et peu risqués ou modérément acceptables et risquées pour la plupart des gènes. Un peu moins de la moitié des traitements des myopathies étaient risqués ou très intensifs.

### III Discussion

L'utilisation du NGS comme outil diagnostique a fait émerger de nouveaux concepts comme les notions de « **gène actionnable** » et « **actionnabilité clinique** » définis en 2013 par l'ACMG.(1) Pour encadrer la notion d'actionnabilité ClinGen a proposé, en 2016, une classification semi-quantitative permettant de donner une indication sur le potentiel d'actionnabilité des gènes. (19) En 2018, le groupe de travail **ClinGen's Actionability working Group** a publié le scoring de 127 gènes associés à 78 pathologies dont **36 des couples « gène-pathologie »** faisaient partis de la **liste de gènes actionnables publiée par l'ACMG.**(20) Nous avons constaté que seulement 2 gènes d'encéphalopathies épileptiques néonatales et 15 gènes de myopathies avaient été pour l'instant scorés avec cette classification sur les 116 pathologies étudiées.(25)

En partant de ce constat, nous nous sommes intéressés à l'actionnabilité de dix gènes d'encéphalopathies épileptiques néonatales et des 300 couples « gène-pathologie » de myopathies.

#### **1) Difficultés rencontrées avec la classification ClinGen**

Nous avons rencontré quelques difficultés dans l'utilisation de la classification semi-quantitative d'actionnabilité clinique proposée par ClinGen. Il faut rappeler que c'est une approche standardisée qui permet de hiérarchiser les gènes présentant un intérêt clinique et de faciliter les progrès dans le domaine de la recherche.(34) Cette mesure semi-quantitative est amenée à évoluer grâce à l'apport de l'ensemble de la communauté internationale et doit être considérée comme un point de départ dans la standardisation de l'actionnabilité clinique.(34) Cette classification comporte quatre indicateurs. Nous avons relevé ci-dessous différentes constatations que nous avons faites pour chacun de ces indicateurs.



➤ **Indicateur de sévérité :**

Pour évaluer la sévérité des pathologies nous avons toujours des informations disponibles d'autant plus que pour les myopathies des listes de « gène-pathologie » ont été établies, avec la coordination effectuée par notre laboratoire. Elles étaient disponibles avec des références bibliographiques y compris pour les formes très rares.(14)

➤ **Indicateur de pénétrance :**

Nous avons rencontré un manque d'information sur les données de pénétrance des gènes de myopathies dans la littérature. Nous avons 78% des gènes de myopathie pour lesquels aucune information sur la pénétrance n'était disponible à l'inverse de l'ensemble des gènes d'encéphalopathies épileptiques néonatales et des gènes faisant partie de la liste de gènes actionnables publiée par l'ACMG pour qui elle était disponible. **Figure 39**

Ce **manque d'information sur la pénétrance** est un handicap pour le scoring des myopathies étant donné qu'en fonction du pourcentage de risque d'être atteint nous perdions entre 1 et 3 points de scoring final. Cette perte d'information était visible sur les résultats finaux puisque le score final moyen d'actionnabilité des myopathies était de 5 alors que ceux des gènes faisant partie de la liste des gènes actionnables publiée par l'ACMG et des encéphalopathies épileptiques néonatales étaient de 10.

**Tableaux 4 et 7**

Avec le plan national maladies rares 2, la France s'est dotée d'une **Banque Nationale de Données Maladies Rares** (BNDMR).(35) La BNDMR permet, via l'application BaMaRa, aux centres de référence d'inclure les patients atteints de maladies rares afin de créer des bases de données.(35) A terme, la constitution de ces bases de données doit permettre de réaliser des études populationnelles de qualité pour des pathologies ayant une faible couverture populationnelle.(35) La filière FILNEMUS contribuant à la BNDMR, si les bases sont correctement renseignées il sera alors possible de connaître de façon plus précise la pénétrance pour les myopathies. Il est donc important que les patients atteints de myopathies soient référencés dans les centres de référence.

➤ **Indicateur efficacité des thérapeutiques :**

L'offre thérapeutique actuelle pour les myopathies est limitée, avec 83% de traitements inconnus ou inefficaces. **Figure 40** Ce qui n'était pas le cas pour les encéphalopathies épileptiques néonatales et les gènes faisant partie de la liste des gènes actionnables publiée par l'ACMG. **Figure 40** Le score de l'indicateur d'efficacité du traitement se retrouve impacté dans les myopathies avec un score moyen d'efficacité à 1 pour les myopathies contre 2 pour les épilepsies et 2,4 pour les gènes faisant partie de la liste des gènes actionnables publiée par l'ACMG. **Tableaux 4 et 7**

Nous savions qu'il existait peu de traitements efficaces pour la prise en charge des myopathies, nous l'avons ici objectivé à travers notre travail de scoring. **Figure 6** C'est la raison principale pour laquelle actuellement très peu de gènes de myopathies peuvent être considérés comme actionnables. Il est important de préciser que l'existence d'un traitement ou d'une prise en charge ne signifie pas forcément que le gène est actionnable

➤ **Indicateur la nature de l'intervention et prise en charge :**

Nous avons suffisamment d'information pour évaluer la nature et l'acceptabilité des traitements. Nous avons constaté qu'en plus d'être inefficaces les traitements des myopathies étaient souvent risqués ou très contraignants dans 42% des myopathies et modérément risqués ou fortement intensifs pour 49% alors que les traitements des encéphalopathies épileptiques néonatales et des gènes faisant partie de la liste des gènes actionnables publiée par l'ACMG avaient des traitements moins lourds et plus acceptables. **Figure 41**

## 2) Actionnabilité et encéphalopathies épileptiques néonatales

Nous avons voulu vérifier l'hypothèse que les dix gènes d'encéphalopathies avaient un score d'actionnabilité clinique plutôt élevé en raison de la gravité des formes d'encéphalopathies épileptiques néonatales que nous avons retenue, et de l'existence de traitements pharmacologiques efficaces sur les crises d'épilepsies.

La sévérité clinique des encéphalopathies épileptiques néonatales des dix gènes que nous avons sélectionnés était responsable de morbi-mortalité importante ou d'un risque élevé de mort subite. **Figure 2** Nous avons donc bien confirmé la gravité des gènes sélectionnés.

En ce qui concerne l'efficacité des traitements nous avons également montré que les traitements avaient une efficacité sur les crises d'épilepsie mais à nuancer pour leur action sur le développement psychomoteur pour certains des gènes (*KCNQ2*, *KCNT1*, *SCN8A* et *ARX*).<sup>(36–38)</sup> A noter que les traitements étaient considérés comme présentant peu de risque pour les patients et d'intensité acceptable. **Figure 2**

Nous avons aussi constaté que la pénétrance était connue et élevée pour l'ensemble des gènes d'encéphalopathies épileptiques néonatales. **Figure 2**

L'ensemble des résultats obtenus pour les quatre indicateurs a donné des scores finaux d'actionnabilité clinique entre 8 et 10. **Figure 1** Les scores d'actionnabilité obtenus étaient identiques à ceux des gènes faisant partie de la liste des gènes actionnables publiée par l'ACMG. **Tableau 3**

Nous avons montré que les **dix gènes d'encéphalopathies épileptiques néonatales que nous avons sélectionnés présentent des critères d'actionnabilité importants**. Il faut préciser que dans cette liste, seul *ALDH7A1* a été scoré par ClinGen et est considéré comme actionnable.<sup>(25)</sup> Pourtant, dans la pratique courante les encéphalopathies épileptiques néonatales sont considérées comme des **urgences diagnostiques**, puisque le délai de mise en place du traitement influence le pronostic neurodéveloppemental de l'enfant mais il n'existe pas d'offre de **diagnostic moléculaire rapide**.<sup>(39)</sup> Nous avons pensé qu'il serait intéressant de proposer un screening rapide de ces dix gènes par séquençage à haut débit dès lors qu'une encéphalopathie épileptique néonatale est suspectée. Nous avons choisi la

technologie AmpliSeq proposée par Thermofisher pour développer notre panel d'urgence. La technique Ampliseq permet par une étape de PCR multiplex de diminuer le temps technique de séquençage à 48H-72H Elle est également adaptée au séquenceur à haut débit 5S de Thermofisher que nous possédons au laboratoire. Le design de notre panel est finalisé et les essais sont en cours au laboratoire. Nous espérons bientôt proposer un diagnostic rapide, en moins d'une semaine, par séquençage à haut débit en cas de suspicion d'encéphalopathie épileptique néonatale.

### 3) Actionnabilité et myopathies

Nous avons également vérifié une seconde hypothèse démontrant que peu de gènes de myopathies sont pour le moment actionnables car il existe très peu de traitements efficaces. L'absence d'actionnabilité pour les gènes de myopathies est une notion évidente dans la communauté médicale mais elle n'a jamais été objectivée par une évaluation méthodologique.

Afin d'étudier le niveau d'actionnabilité des 300 couples « gène-pathologie » définis par la filière FILNEMUS nous avons, dans un premier temps, regardé l'ensemble des scores obtenus pour les 13 catégories de myopathies et nous les avons comparé à ceux obtenus pour les gènes faisant partie de la liste des gènes actionnables publiée par l'ACMG dans l'article de Webber et al.(20) Dans un deuxième temps, nous avons regardé en détail chacune des treize catégories de myopathies afin de déterminer lesquelles avaient un potentiel d'actionnabilité.

L'ensemble des myopathies présentait une hétérogénéité au niveau de la sévérité de l'atteinte. Contrairement aux gènes faisant partie de la liste des gènes actionnables publiée par l'ACMG seulement 64% des gènes avaient une morbi-mortalité ou un risque de mort subite important. **Figure 4** La moyenne de sévérité des myopathies était de 2 contre 2,3 pour les gènes faisant partie de la liste des gènes actionnables publiée par l'ACMG. **Tableau 4** Ceci s'explique par le fait que certaines catégories de myopathies ont une atteinte moins sévère et un début plus tardif à l'âge adulte. Par exemple une partie des dystrophies musculaires

des ceintures présente une symptomatologie sévère dès l'enfance souvent associée à une cardiomyopathie et / ou une insuffisance respiratoire c'est le cas pour les gènes *LMS2*, *PLEC* et *TTN*. Leur score de sévérité sera élevé. Pour une autre partie des LGMD les premiers signes débutent à l'âge adulte et sont lentement progressifs, comme pour les gènes *DES*, *COL6A1* et *VCP* par exemple. Leur score de sévérité sera alors plus faible. **Figure 9**

Une partie des faibles scores finaux d'actionnabilité des myopathies s'explique avec ces formes moins sévères ayant une pénétrance inconnue et aucun traitement efficace. Le score final est alors beaucoup plus faible que celui des gènes faisant partie de la liste des gènes actionnables publiée par l'ACMG. **Figure 3** Ces myopathies d'évolution moins sévères et de début plus tardif ne représentent pas une urgence diagnostique contrairement aux myopathies sévères d'expression infantile.

Pour l'indicateur de pénétrance, comme mentionné plus haut, nous avons manqué d'informations pour les gènes de myopathies. **Figure 5 et Tableau 4** Les scores obtenus pour la pénétrance des myopathies étant de 0 pour la majorité des gènes de myopathie, le score d'actionnabilité final était impacté. Ceci explique également le score final d'actionnabilité plus faible que celui des gènes faisant partie de la liste des gènes actionnables publiée par l'ACMG. **Figure 3** Beaucoup de myopathies sont de transmission autosomique récessive et ont probablement une pénétrance complète. Mais nous n'avons pas d'information chiffrée disponible. L'utilisation des données collectées par BNDMR permettra dans quelques années de scorer plus facilement ces gènes.

Pour l'indicateur d'efficacité des traitements, très peu de traitements existent pour les myopathies ce qui expliquait que 83% présentaient une efficacité nulle ou limitée. **Figure 6** Le score moyen d'efficacité était de 1 alors qu'il était de 2,4 pour les gènes faisant partie de la liste des gènes actionnables publiée par l'ACMG. **Tableau 4** En plus d'être inefficaces, les traitements étaient à haut risque ou intensifs pour la moitié des gènes de myopathies et acceptables et moins contraignants pour l'autre moitié. **Figure 7** Les traitements des myopathies expliquent également le score final d'actionnabilité plus faible que celui des gènes faisant partie de la liste des gènes actionnables publiée par l'ACMG. **Figure 3**

Le score moyen final d'actionnabilité clinique des 300 couples « gène-pathologie » des myopathies était de 5 alors que celui des gènes faisant partie de la liste des gènes actionnables publiée par l'ACMG était de 10. **Figure 3 et Tableau 4**

Les différences constatées sur les quatre indicateurs expliquent cette différence sur le score final. Nous avons confirmé notre hypothèse de départ. **La plupart des gènes de myopathies ne sont pas actionnables pour le moment, selon les critères objectifs recommandés par ClinGen.**

Pour tous ces gènes où les connaissances et les technologies actuelles ne permettent pas de proposer un traitement efficace, pour autant il faut continuer les réflexions pour proposer d'autres approches. Dans ce cadre, comme pour d'autres maladies génétiques de présentation clinique sévère, une réflexion internationale a été engagée concernant le **diagnostic préconceptionnel des maladies neuromusculaires génétiques autosomiques récessives et récessives liées à l'X**. Depuis plusieurs années, le diagnostic préconceptionnel (DPC) est proposé dans certains pays pour des groupes ciblés de population à risque de transmettre une maladie génétique de transmission autosomique récessive comme par exemple la maladie de Tay-Sachs dans les populations juives Ashkénazes, ou la bêta-thalassémie dans la population méditerranéenne.(40)

Avec l'arrivée du NGS, le DPC permet maintenant de déterminer par un test génétique le risque pour un couple, sans antécédents personnels ou familiaux, d'avoir un enfant atteint d'une maladie génétique autosomique récessive, non plus pour une mais un ensemble de maladies.(40)

Certaines sociétés commerciales proposent jusqu'à l'étude de 200 maladies.(40) Des initiatives pour l'élaboration de cadres structurés du DPC ont été mises en place sur le plan international, mais n'impliquent que peu la France à ce jour.(40) Un DPC peut être discuté notamment pour des maladies autosomiques récessives ou liées à l'X sévères, entraînant un décès en période néonatale ou précoce dans la petite enfance, ou responsables de situations majeures de handicap.(40)

En France, **aucun cadre n'existe pour le moment pour le DPC** mais une réflexion sur celui-ci serait justifiée, en lien avec les initiatives internationales, et pourrait concerner en particulier certaines myopathies sévères. En effet, de nombreuses myopathies sont de transmission autosomique récessive, avec pour certaines un début précoce, sans traitement efficace

disponible, et avec une évolution létale comme par exemple certaines arthrogryposes fœtales et néonatales.

Comme ceci a été souligné lors de certaines conférences internationales sur le sujet, la réflexion sur le DPC portera largement sur des questions d'éthique, mais aussi des aspects socio-économiques de faisabilité, de formation des professionnels de santé et de la population générale. L'Australie a commencé à mener des études sur le sujet auprès des couples en désir d'enfant.(41,42) En Europe, les Pays-Bas sont déjà impliqués dans cette réflexion.(40)

Mais tous les gènes de myopathies ne sont pas concernés. En effet il existe certaines catégories de myopathies où les scores d'actionnabilité étaient plus importants et où l'offre thérapeutique actuelle présente de réels bénéfices pour les patients.

Le groupe des **myasthénies congénitales** par exemple, présentait une hétérogénéité clinique au niveau de sa sévérité. Les traitements proposés dans la prise en charge des myasthénies congénitales sont des molécules qui ciblent le mécanisme défectueux aux niveaux des jonctions neuromusculaires.(43) Même si ces traitements ne sont pas complètement efficaces ils permettent d'améliorer le quotidien des patients de façon acceptable sans trop de contraintes pour 68,7% des gènes. **Figure 27** La pénétrance est également connue pour 59,4% des gènes de myasthénies congénitales. **Figure 27** Les quatre indicateurs du score d'actionnabilité étaient donc plus importants pour une partie des gènes de myasthénies ce qui donnait un score final d'actionnabilité plus important pour cette catégorie de myopathie avec 25 % avec un score à 9 et 6,2% à 10. **Figure 26** Les myasthénies congénitales présentent des gènes avec une actionnabilité clinique.

Une autre catégorie de myopathies nous a intéressé, c'est le groupe des **paralysies périodiques**. En effet, les paralysies périodiques présentaient une sévérité modérée pour 67% des gènes et un risque de mort subite pour 33% des gènes. **Figure 29** Leur pénétrance était connue pour l'ensemble des gènes. **Figure 29** Les traitements proposés étaient efficaces, acceptables et peu contraignants pour les 3 gènes de la liste. **Figure 29** Les scores finaux d'actionnabilité des paralysies périodiques étaient de 10. **Figure 28** Les gènes de paralysies périodiques avaient un score d'actionnabilité identique à ceux des gènes faisant

partie de la liste des gènes actionnables publiée par l'ACMG ce qui en fait de nouveaux gènes avec une actionnabilité clinique. **Figure 3**

Le groupe des **myotonies non dystrophiques** nous a également intéressé. L'indicateur de sévérité des myotonies non dystrophiques était modéré pour 71,4% des gènes et 28,6% de morbi-mortalité importante ou de mort subite. **Figure 31** La pénétrance des gènes de myotonies non dystrophiques était connue pour 67,6% des gènes. **Figure 31** Pour 57,1% des gènes il existait un traitement avec une efficacité réelle et pour 85,8% ces traitements étaient acceptables peu intensifs. **Figure 31** Le score final d'actionnabilité clinique était de 10 pour 28,6% des gènes de myotonies non dystrophiques. **Figure 30** Ces gènes avait un score proche de ceux des gènes faisant partie de la liste des gènes actionnables publiée par l'ACMG ce qui en fait de nouveaux gènes avec une actionnabilité clinique. **Figure 3**

Enfin, une dernière catégorie de myopathies a attiré notre attention. C'est le groupe des **myopathies métaboliques**. L'indicateur de sévérité des myopathies métaboliques était hétérogène. **Figure 33** La pénétrance n'était pas connue sauf pour 8,6% des gènes. **Figure 33** L'indicateur de sévérité montrait le traitement modérément efficace pour 31,4% des gènes et réellement efficace pour 5,8% des gènes. **Figure 33** L'acceptabilité du traitement était très variable. **Figure 33** Les scores finaux d'actionnabilité des gènes de myopathies métaboliques étaient situés entre 3 et 7 sauf pour deux gènes où le score était de 9. **Figure 32** En comparaison avec les scores des gènes faisant partie de la liste des gènes actionnables publiée par l'ACMG les gènes des myopathies métaboliques ne sont donc pas actionnables à l'exception de deux gènes. **Figures 3 et 32**

Ces deux gènes sont :

- *GAA* responsable de la maladie de Pompe qui est traité par enzymothérapie substitutive(44)
- *ACADVL* responsable d'un déficit en Acyl-Coa déshydrogénase qui est traité avec des hygiéno-diététiques. (45)

Ils font partis des quinze gènes de myopathies déjà scorés par ClinGen.(25) Le gène *GAA* est à l'origine de la maladie de Pompe qui appartient à la famille des glycosés musculaires.(27) Ces maladies d'origine génétique sont dues à l'atteinte du métabolisme du glycogène qui entraîne une accumulation de celui-ci dans les cellules musculaires perturbant ainsi les fonctions musculaires.(27) Les gènes donnant les glycosés musculaires à



l'exception de *GAA*, ne sont pas pour le moment actionnables. Toutefois, le développement des enzymothérapies substitutives et des thérapies géniques en font des gènes à fort potentiel d'actionnabilité dans les années à venir.(27)

#### 4) Actionnabilité et essais cliniques

Tout comme pour le gène *GAA* impliqué dans la maladie de Pompe, nous avons relevé **61 couples « gène-pathologie » avec un fort potentiel d'actionnabilité** car ils sont concernés par des projets de recherche ou d'essais cliniques sur des traitements prometteurs.

Nous avons donc comparé le score d'actionnabilité clinique des 61 couples « gène-pathologie » avec le traitement actuel et leur score probabiliste avec les thérapeutiques futures.

Nous avons montré que la moyenne de l'indicateur d'efficacité du traitement était significativement plus élevée avec les thérapeutiques futures (2,4) qu'avec le traitement actuel (1,4). **Figure 35 et Tableau 5** Il en était de même pour l'indicateur de nature et d'acceptabilité du traitement. Les nouvelles thérapeutiques étaient moins risquées et moins contraignantes pour 93,5% des couples « gène-pathologie » étudiés. **Figure 36 et Tableau 5**

Le score final d'actionnabilité de ces 61 couples « gène-pathologie » que nous avons obtenus étaient significativement plus élevé avec les thérapeutiques futures par rapport aux traitements actuels (score moyen respectivement de 7,7 contre 5,9). **Figure 34 et Tableau 5**

Nous avons montré que même avec un scoring probabiliste du fait de l'absence de certaines informations sur l'efficacité, la tolérance de ces nouveaux médicaments, certains gènes de myopathies ont un **potentiel d'actionnabilité futur qu'il ne faut pas négliger**.

En effet, l'amélioration des connaissances concernant le mécanisme physiopathologique de ces myopathies a permis de développer des thérapies ciblées comme dans le cas de la maladie de Pompe.(27) Les progrès dans le domaine de la thérapie génique offrent de nouvelles perspectives pour les années à venir et devraient révolutionner la prise en charge des patients atteints de maladies génétiques comme les myopathies. L'AFM-Téléthon a recensé en Juin 2019 sur son site internet les dernières informations sur les thérapies

géniques à l'essai ou avec un potentiel d'efficacité très prometteur pour les gènes de myopathies.

Nous avons relevé **12 gènes de myopathies** parmi nos 61 couples « gène-pathologie » pour lesquels il existe des **essais en cours soit avec des oligonucléotides antisens** qui permettent un saut d'exon (*CHRNA1*, *DYSF*) soit des vecteurs viraux type **AAV9 portant une séquence codante normale** du gène impliqué (*MTM1*, *CAPN3*, *SGCG*, *SGCA*, *SGCB*, *FKRP*, *GAA*, *ACADVL*, *ISCU* et *GOLGA2*). En plus de ces gènes nous pouvons inclure le gène *DMD*, impliqué la myopathie de Duchenne, qui ne figure pas dans la liste FILNEMUS des 199 gènes de myopathies (en raison d'une stratégie diagnostique spécifique), mais qui bénéficie de nombreux essais cliniques et notamment d'essai avec thérapie génique de saut d'exon.(29)

Ces dernières années, nous avons beaucoup entendu parler de CRISPR/Cas9 (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats) a ouvert de nouvelles perspectives thérapeutiques. Il s'agit d'une technique qui permet d'éditer le génome, inspirée de mécanismes physiologiques existants chez des procaryotes: un ARN guide va reconnaître une séquence bien précise du génome (CRISPR), puis en association à cet ARN guide, une endonucléase d'ADN (Cas9) va couper l'ADN à deux endroits précis.(46) Le fait de couper l'ADN viral des phages et des plasmides confère aux bactéries une résistance face à ces agents infectieux.(46) Chez l'homme elle pourrait permettre de couper la partie d'un gène défectueux et de la remplacer par une séquence d'ADN fonctionnelle.(46) Cette technique est très prometteuse et de nombreux laboratoires de recherche développent de nouvelles stratégies thérapeutiques sur cette base.(46)

Nous souhaitons **ouvrir la discussion sur les gènes actionnables ou avec un potentiel d'actionnabilité dans les années à venir**, pour qu'un diagnostic rapide de ces gènes soit possible afin que les patients puissent bénéficier des essais thérapeutiques avant que la maladie ne soit trop évoluée. Il est important que les patients puissent bénéficier de la meilleure prise en charge.

## 5) L'actionnabilité en France et perspectives d'avenir

Le travail de scoring que nous avons réalisé avec la classification ClinGen, nous a permis de montrer que :

- Les **dix gènes d'encéphalopathies épileptiques néonatales** avaient des scores d'actionnabilité clinique identiques aux gènes faisant partie de la liste des gènes actionnables publiée par l'ACMG ce qui en fait de **nouveaux gènes actionnables**

### Figure 37

- Les **300 couples « gène-pathologie » des myopathies** avaient des scores moins élevés que ceux des gènes faisant partie de la liste des gènes actionnables publiée par l'ACMG, ils ne sont **donc pas actionnables pour le moment à l'exception de quelques gènes comme par exemple GAA**. Figure 37

A travers l'exposé de nos résultats que nous avons présenté précédemment, différentes questions autour de l'actionnabilité clinique, du dépistage préconceptionnel, et des découvertes non sollicitées du séquençage à haut débit se posent. Quelle est la position actuelle de la France ? Comment gérer les découvertes non sollicitées ? Quel est le point de vue des français et celui du législateur ? Comment organiser le diagnostic et le dépistage des gènes actionnables dans les années à venir dans notre pays ? Pour conclure notre discussion nous allons proposer quelques pistes de réflexion.

### a) Plan France Médecine Génomique

La parution en 2015 du « **Plan France Médecine Génomique 2025** » prévoyait le séquençage de 235 000 génomes à l'horizon 2025.(7) Dans la mesure 8 « Intégrer les dimensions éthiques liées à la collecte, la conservation et le traitement des données cliniques et génomiques et garantir un parcours sécurisé et de qualité », il est précisé que le séquençage du génome entraîne un apport massif de données autres que celles strictement liées au motif de prescription et pose la question des découvertes non sollicitées.(7) La question des situations de diagnostic présymptomatique pour des maladies où il existe des mesures de prévention ou de traitement possible est également posée. Dans ces situations comment communiquer cette information au patient tout en respectant le droit de ne pas savoir s'il le souhaite.(7) La mesure 8 prévoit également la réanalyse des données sur le long terme en fonction de l'avancées des connaissances.(7) La question des gènes actionnables n'y est pas abordée.

## b) Etude FIND

En France, deux études sont encore en cours au sujet des découvertes non sollicitées générées par le séquençage à haut débit lors de la réalisation d'exome diagnostique. Ce sont **les études FIND et PADAP**.(47) L'étude FIND, instiguée par le CHU de Dijon, se termine cette année et prévoyait le séquençage d'au moins 250 patients et leurs parents. L'objectif était d'évaluer les attentes de ceux-ci par rapport à la possibilité d'avoir accès aux données secondaires (56 gènes ACMG actionnables) et d'identifier les modalités d'information et d'accompagnement proposées aux patients afin qu'elles soient adaptées et efficaces.(47) En prémices de cette étude, le CHU de Dijon a mené une étude rétrospective sur 700 exomes qu'ils ont réanalysés afin de rechercher des variants dans 244 gènes actionnables et 59 variants pharmacogénétiques.(48) Au total, sur la relecture des 700 exomes, ils ont trouvé 26 patients avec un variant pathogène ou probablement pathogène dans un gène actionnable et 29 patients porteur hétérozygote des variants pour des pathologies autosomiques récessives nécessitant un conseil génétique (ex: *CFTR* pour la mucoviscidose).(48) Une dernière étude coordonnée également par le CHU de Dijon est parue en juin 2019, dans celle-ci c'est l'aspect psychologique et éthique du rendu des résultats des découvertes non sollicitées qui a été étudié.(49) Ils ont interrogé des patients atteints de maladie rare et leur famille mais également des patients atteints de pathologies listées par l'ACMG comme actionnables.(49) Ce qui en est ressorti, c'est que le vécu personnel est décisif dans le choix d'accepter ou non le rendu des données non sollicitées puisque huit participants étaient favorables (principalement des personnes atteintes de maladie rares) alors que onze personnes étaient défavorables du fait des conséquences psychologiques que cela peut entraîner.(49)

Ces différentes études, vont pouvoir servir de base de travail pour réfléchir sur le rendu des données incidentales et notamment celles qui concernent des gènes actionnables. Le rendu des données non sollicitées, sera discuté dans les prochaines lois de bioéthiques qui seront votées dans les prochains mois.

### c) Actualité du CCNE

En mai 2019, le **Comité Consultatif National d’Ethique (CCNE)** a publié son **avis N°130**, sur le thème des données massives et de la santé.(50) Dans cet avis, il aborde la question de la gestion des découvertes non sollicitées générées lors de l’analyse des données issues de séquençage à haut débit.(50) Le CCNE souligne que les découvertes non sollicitées vont devenir de plus en plus fréquentes avec l’utilisation du NGS à des fins de diagnostic ou de recherche.(50) Il précise également que ces données peuvent être intéressantes lorsqu’elles concernent un gène actionnable, mais qu’elles peuvent poser problème lorsqu’elles sont de signification indéterminée nécessitant une relecture ultérieure de ces variants.(50) Le CCNE rappelle que selon les principes de bonnes pratiques admises en France, une personne est prévenue des découvertes non sollicitées s’il s’agit d’un gène actionnable. La fréquence de ces découvertes est de 1 à 3% mais continue de s’accroître avec les années. La question du désarroi engendré par le rendu de ces résultats que ce soit pour le patient mais également pour les parents s’il s’agit de leur enfant et celle du respect du patient sur son droit à ne pas savoir ont également été abordées. Le CCNE rappelle la nécessité de **former les professionnels à interpréter et gérer ces découvertes dans le but de mieux accompagner les patients**. Il relève qu’il est impératif que la question de la restitution de ces données soit abordée en amont de la prescription d’un examen de NGS.(50)

Malgré un avis favorable du CCNE concernant le rendu des découvertes non sollicitées, le législateur n’a pas donné son accord pour le rendu de ces résultats. En France, il est interdit pour le moment de rendre les découvertes non sollicitées même si elle concerne un gène actionnable.

#### d) Lobbying sur cette thématique dans les gènes actionnables

Plusieurs groupes d'experts français se sont prononcés sur les découvertes non sollicitées et le bénéfice que les patients pourraient en tirer. La **Société Française de Médecine Prédictive et Préventive (SFMP)** a publié en 2018 des recommandations sur le rendu des données non sollicitées concernant des gènes impliqués dans des cancers lors d'un examen de séquençage à haut débit. La SFMP a classé 60 gènes de cancérologie selon leur actionnabilité en trois catégories : catégorie 1 le rendu de résultat est recommandé, catégorie 2 le rendu est discutable et catégorie 3 le rendu n'est pas recommandé.(2)

La SFMP n'est pas la seule à avoir **proposé des recommandations au niveau français**. En 2019, un groupe d'experts généticiens français a publié une revue de la littérature concernant le rendu de résultats des découvertes non sollicitées à travers le monde.(51)

Un travail en faveur l'évolution des pratiques commencé de la part de la communauté médicale afin de faire avancer le législateur français sur les gènes actionnables.

Notre approche est un peu différente de celle exposée ci-dessus puisque notre intérêt était de montrer l'actionnabilité des gènes d'encéphalopathies épileptiques néonatales afin de proposer un diagnostic en urgence en cas de suspicion diagnostique chez un nouveau-né. Pour les myopathies, nous voulions évaluer de manière objective l'actionnabilité des gènes impliqués, en intégrant le contexte évolutif des progrès de la recherche dans le domaine des approches thérapeutiques dans cette thématique

## V Conclusion

Cette étude apporte des connaissances nouvelles sur l'actionnabilité clinique de dix gènes d'encéphalopathies épileptiques néonatales et de 199 gènes de myopathies.

Ce travail nous a permis de montrer l'actionnabilité ou non jusque-là supposée de ces gènes, en utilisant pour la première fois une évaluation objective, basée sur la classification semi-quantitative Clinical Genome Resource.

Nous avons démontré que les 10 gènes d'encéphalopathies épileptiques néonatales, que nous avons sélectionnés, étaient actionnables avec les mêmes scores d'actionnabilité clinique que ceux des gènes spécifiés initialement comme actionnables par l'American College of Medical Genetics and Genomics. Face à l'urgence de prise en charge des encéphalopathies épileptiques néonatales, il est donc nécessaire de pouvoir proposer un circuit de diagnostic rapide par séquençage à haut débit pour ces dix gènes du fait de leur actionnabilité.

Nous avons objectivé que la plupart des 300 couples « gène-pathologie » des myopathies de la liste FILNEMUS, n'étaient pas actionnables. De nouvelles approches thérapeutiques comme les thérapies géniques sont en cours de développement et sont très prometteuses. En prenant en compte ces nouvelles approches thérapeutiques, nous avons pu montrer que les gènes de myopathies concernés devenaient actionnables.

Cependant, tous les gènes de myopathies ne pourront pas bénéficier d'approches thérapeutiques spécifiques dans les années à venir. Il est nécessaire de réfléchir à d'autres approches à proposer pour ces pathologies, dont certaines sont en cours d'évaluation ou même mises en place dans d'autres pays, comme par exemple le diagnostic préconceptionnel.

Il est important de souligner l'évolutivité du scoring établi. L'actionnabilité clinique des gènes n'est pas un concept figé, et est amenée à évoluer dans les prochaines années avec l'avancée des recherches.

Les approches objectives d'évaluation de l'actionnabilité clinique qui sont dorénavant disponibles constituent un outil important pour la priorisation de certains diagnostics génétiques, avec notamment la mise en place de circuits rapides, ainsi que pour les réflexions stratégiques de prise en charge.

## VI Bibliographie

1. Green RC, Berg JS, Grody WW, Kalia SS, Korf BR, Martin CL, et al. ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing. *Genet Med.* juill 2013;15(7):565- 74.
2. Pujol P, Vande Perre P, Faivre L, Sanlaville D, Corsini C, Baertschi B, et al. Guidelines for reporting secondary findings of genome sequencing in cancer genes: the SFMPP recommendations. *Eur J Hum Genet.* 2018;26(12):1732- 42.
3. Krahn M, Lévy N, Bartoli M. Le séquençage de nouvelle génération ( *Next-Generation Sequencing* , ou NGS) appliqué au diagnostic de maladies monogéniques hétérogènes: Notions essentielles pour le dialogue entre cliniciens et généticiens. *Les Cahiers de Myologie.* juin 2016;(13):31- 3.
4. Gorokhova S, Biancalana V, Lévy N, Laporte J, Bartoli M, Krahn M. Clinical massively parallel sequencing for the diagnosis of myopathies. *Rev Neurol (Paris).* juill 2015;171(6- 7):558- 71.
5. Buermans HPJ, den Dunnen JT. Next generation sequencing technology: Advances and applications. *Biochim Biophys Acta.* oct 2014;1842(10):1932- 41.
6. Krahn M, Collège national des enseignants et praticiens de génétique. *Génétique médicale: enseignement thématique.* 2016.
7. Yves Lévy. France Médecine Génomique 2025 [Internet]. Disponible sur: [https://www.gouvernement.fr/sites/default/files/document/document/2016/06/22.06.2016\\_remise\\_du\\_rapport\\_dyves\\_levy\\_-\\_france\\_medecine\\_genomique\\_2025.pdf](https://www.gouvernement.fr/sites/default/files/document/document/2016/06/22.06.2016_remise_du_rapport_dyves_levy_-_france_medecine_genomique_2025.pdf)
8. Direction générale de l'offre de soins (DGOS), Bureau Communication (SR5). Ministère des Solidarités et de la Santé: Médecine France Génomique 2025 [Internet]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/recherche-et-innovation/france-genomique>
9. Petersen B-S, Fredrich B, Hoepfner MP, Ellinghaus D, Franke A. Opportunities and challenges of whole-genome and -exome sequencing. *BMC Genet.* 14 2017;18(1):14.
10. Strande NT, Riggs ER, Buchanan AH, Ceyhan-Birsoy O, DiStefano M, Dwight SS, et al. Evaluating the Clinical Validity of Gene-Disease Associations: An Evidence-Based Framework Developed by the Clinical Genome Resource. *Am J Hum Genet.* 1 juin 2017;100(6):895- 906.
11. Genomics England PanelApp [Internet]. Disponible sur: <https://panelapp.genomicsengland.co.uk>
12. Krahn M, Cerino M, Campana-Salort E, Cossée M. [Towards a national standardisation of NGS studies in the diagnosis of myopathies]. *Med Sci (Paris).* nov 2017;33 Hors série n°1:30- 3.
13. Perrin A, Latour P, Procaccio V, Jardel C, Cérimo M, Bonne G, et al. [Towards an harmonization of diagnosis by NGS of neuromuscular diseases - Actions of the Molecular Genetics sub-group of FILNEMUS]. *Med Sci (Paris).* nov 2018;34 Hors série n°2:20- 2.
14. Krahn M, Biancalana V, Cerino M, Perrin A, Michel-Calemard L, Nectoux J, et al. A National French consensus on gene lists for the diagnosis of myopathies using next-generation sequencing. *Eur J Hum Genet.* mars 2019;27(3):349- 52.



15. Hunter JE, Irving SA, Biesecker LG, Buchanan A, Jensen B, Lee K, et al. A standardized, evidence-based protocol to assess clinical actionability of genetic disorders associated with genomic variation. *Genet Med.* 2016;18(12):1258- 68.
16. ACMG Board of Directors. ACMG policy statement: updated recommendations regarding analysis and reporting of secondary findings in clinical genome-scale sequencing. *Genet Med.* janv 2015;17(1):68- 9.
17. Kalia SS, Adelman K, Bale SJ, Chung WK, Eng C, Evans JP, et al. Recommendations for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing, 2016 update (ACMG SF v2.0): a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet Med.* 2017;19(2):249- 55.
18. ACMG Board of Directors. The use of ACMG secondary findings recommendations for general population screening: a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med.* 25 avr 2019;
19. Berg JS, Foreman AKM, O'Daniel JM, Booker JK, Boshe L, Carey T, et al. A semiquantitative metric for evaluating clinical actionability of incidental or secondary findings from genome-scale sequencing. *Genet Med.* 2016;18(5):467- 75.
20. Webber EM, Hunter JE, Biesecker LG, Buchanan AH, Clarke EV, Currey E, et al. Evidence-based assessments of clinical actionability in the context of secondary findings: Updates from ClinGen's Actionability Working Group. *Hum Mutat.* 2018;39(11):1677- 85.
21. Épilepsies de l'enfant et de l'adulte [Internet]. Collège des Enseignants de Neurologie. 2016. Disponible sur: <https://www.cen-neurologie.fr/deuxieme-cycle%20/epilepsies-lenfant-ladulte>
22. Pisani F, Percesepe A, Spagnoli C. Genetic diagnosis in neonatal-onset epilepsies: Back to the future. *Eur J Paediatr Neurol.* mai 2018;22(3):354- 7.
23. Axeen EJT, Olson HE. Neonatal epilepsy genetics. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2018;23(3):197- 203.
24. Chabro B., Dulac O., Mancini J., Ponsot G. Neurologie Pédiatrique. Pédiatrie. Lavoisier MSP; 2009.
25. ClinGen Actionability Reports [Internet]. Disponible sur: <https://actionability.clinicalgenome.org/ac/>
26. Myopathies ou Maladies Neuromusculaire, [Internet]. AFM Téléthon. Disponible sur: <https://www.afm-telethon.fr/glossaire/myopathies-ou-maladies-neuromusculaires-6674>
27. Avancées dans les Glycogénoses Musculaires, Savoir et Comprendre, Avancées de la Recherche. [Internet]. AFM Téléthon. 2019. Disponible sur: [https://www.afm-telethon.fr/sites/default/files/flipbooks/avancees\\_dans\\_les\\_glycogenoses\\_musculaires/files/html5/index.html](https://www.afm-telethon.fr/sites/default/files/flipbooks/avancees_dans_les_glycogenoses_musculaires/files/html5/index.html)
28. Biothérapies: des traitements innovants au bénéfice du plus grand nombre. [Internet]. AFM Téléthon. 2019. Disponible sur: <https://www.afm-telethon.fr/guerir/biotherapies-935>
29. Avancées dans Dystrophies Musculaires de Duchenne et Becker, Savoir et Comprendre, Avancées de la recherche. [Internet]. AFM Téléthon. 2019. Disponible sur: [https://www.afm-telethon.fr/sites/default/files/flipbooks/avancees\\_dans\\_les\\_dystrophies\\_musculaires\\_de\\_duchenne\\_et\\_de\\_becker/files/html5/index.html](https://www.afm-telethon.fr/sites/default/files/flipbooks/avancees_dans_les_dystrophies_musculaires_de_duchenne_et_de_becker/files/html5/index.html)

30. Sarepta Therapeutics Receives Complete Response Letter from the US Food and Drug Administration for Golodirsén New Drug Application [Internet]. 2019. Disponible sur: <https://investorrelations.sarepta.com/news-releases/news-release-details/sarepta-therapeutics-receives-complete-response-letter-us-food>
31. Avancées dans l’Amyotrophie Spinale liée à SMN1, Savoir et Comprendre, Avancées de la recherche. [Internet]. AFM Téléthon. 2019. Disponible sur: [https://www.afm-telathon.fr/sites/default/files/flipbooks/avancees\\_dans\\_les\\_amyotrophies\\_spinales\\_proximales/files/html5/index.html](https://www.afm-telathon.fr/sites/default/files/flipbooks/avancees_dans_les_amyotrophies_spinales_proximales/files/html5/index.html)
32. Prise en charge respiratoire et maladies neuromusculaires, Savoir et Comprendre, Repères. [Internet]. AFM Téléthon. 2014. Disponible sur: [https://www.afm-telathon.fr/sites/default/files/flipbooks/prise\\_en\\_charge\\_respiratoire\\_et\\_maladies\\_neuromusculaires\\_1010/files/html5/index.html](https://www.afm-telathon.fr/sites/default/files/flipbooks/prise_en_charge_respiratoire_et_maladies_neuromusculaires_1010/files/html5/index.html)
33. Prise en charge orthopédique et maladie neuromusculaire, Savoir et Comprendre, Repères. [Internet]. AFM Téléthon. 2018. Disponible sur: [https://www.afm-telathon.fr/sites/default/files/flipbooks/prise\\_en\\_charge\\_orthopedique\\_et\\_maladies\\_neuromusculaires\\_1109/files/html5/index.html](https://www.afm-telathon.fr/sites/default/files/flipbooks/prise_en_charge_orthopedique_et_maladies_neuromusculaires_1109/files/html5/index.html)
34. ClinGen Pediatric Actionability Workgroup Protocol: Generation of Summary Reports and Semi-Quantitative Metric Scoring [Internet]. ClinGen; 2019. Disponible sur: <https://clinicalgenome.org/docs/clingen-pediatric-actionability-workgroup-protocol/>
35. Banque Nationale de Données des Maladies Rares. [Internet]. Disponible sur: <http://www.bndmr.fr>
36. Miceli F, Soldovieri MV, Joshi N, Weckhuysen S, Cooper E, Tagliatalata M. KCNQ2-Related Disorders. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Stephens K, et al., éditeurs. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cité 12 sept 2019]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK32534/>
37. Gertler T, Bearden D, Bhattacharjee A, Carvill G. KCNT1-Related Epilepsy. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Stephens K, et al., éditeurs. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cité 12 sept 2019]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK525917/>
38. Hammer MF, Wagnon JL, Mefford HC, Meisler MH. SCN8A-Related Epilepsy with Encephalopathy. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Stephens K, et al., éditeurs. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cité 12 sept 2019]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK379665/>
39. Cornet M-C, Sands TT, Cilio MR. Neonatal epilepsies: Clinical management. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2018;23(3):204- 12.
40. Molster CM, Lister K, Metternick-Jones S, Baynam G, Clarke AJ, Straub V, et al. Outcomes of an International Workshop on Preconception Expanded Carrier Screening: Some Considerations for Governments. *Front Public Health.* 2017;5:25.
41. Ong R, Howting D, Rea A, Christian H, Charman P, Molster C, et al. Measuring the impact of genetic knowledge on intentions and attitudes of the community towards expanded preconception carrier screening. *J Med Genet.* nov 2018;55(11):744- 52.

42. Delatycki MB, Laing NG, Moore SJ, Emery J, Archibald AD, Massie J, et al. Preconception and antenatal carrier screening for genetic conditions: The critical role of general practitioners. *Aust J Gen Pract.* 2019;48(3):106- 10.
43. Avancées dans les Myasthénies Congénitales, Savoir et Comprendre, Avancées de la Recherche. [Internet]. 2019. Disponible sur: [https://www.afm-telethon.fr/sites/default/files/flipbooks/avancees\\_dans\\_les\\_syndromes\\_myastheniques\\_congenitaux/files/docs/all.pdf](https://www.afm-telethon.fr/sites/default/files/flipbooks/avancees_dans_les_syndromes_myastheniques_congenitaux/files/docs/all.pdf)
44. Leslie N, Bailey L. Pompe Disease. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Stephens K, et al., éditeurs. *GeneReviews*<sup>®</sup> [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cité 14 sept 2019]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1261/>
45. Leslie ND, Valencia CA, Strauss AW, Zhang K. Very Long-Chain Acyl-Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Stephens K, et al., éditeurs. *GeneReviews*<sup>®</sup> [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cité 14 sept 2019]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK6816/>
46. CRISPR/CAS9 [Internet]. Disponible sur: <https://www.afm-telethon.fr/glossaire/crispcas9-90754>
47. Financements et contrat de recherche pour l'étude du déploiement du SHD en diagnostic [Internet]. Disponible sur: <http://www.gimi-institute.org/recherche/activites-de-linstitut/projets-de-recherche.html>
48. Thauvin-Robinet C, Thevenon J, Nambot S, Delanne J, Kuentz P, Bruel A-L, et al. Secondary actionable findings identified by exome sequencing: expected impact on the organisation of care from the study of 700 consecutive tests. *Eur J Hum Genet.* août 2019;27(8):1197- 214.
49. Houdayer F, Putois O, Babonneau ML, Chaumet H, Joly L, Juif C, et al. Secondary findings from next generation sequencing: Psychological and ethical issues. Family and patient perspectives. *Eur J Med Genet.* 29 juin 2019;103711.
50. Avis N°130 du Comité Consultatif National d'Éthique. Données massives et santé : Etat des lieux, prospective et nouvelles questions éthiques [Internet]. 2019. Disponible sur: [https://www.ccne-ethique.fr/sites/default/files/publications/avis\\_130.pdf](https://www.ccne-ethique.fr/sites/default/files/publications/avis_130.pdf)
51. Delanne J, Nambot S, Chassagne A, Putois O, Pelissier A, Peyron C, et al. Secondary findings from whole-exome/genome sequencing evaluating stakeholder perspectives. A review of the literature. *Eur J Med Genet.* juin 2019;62(6):103529.

## VII Annexes

### 1) Annexe 1: Liste de genes PAGEM

#### Liste gènes pour PAGEM 2018 (116 gènes)

<i>ADSL</i>	<i>GRIN1</i>	<i>PRDM8</i>
<i>ALDH4A1</i>	<i>GRIN2A</i>	<i>PRICKLE1</i>
<i>ALDH7A1</i>	<i>GRIN2B</i>	<i>PRRT2</i>
<i>ALG13</i>	<i>GRIN2D</i>	<i>QARS</i>
<i>AP3B2</i>	<i>HCN1</i>	<i>RORB</i>
<i>ARHGEF9</i>	<i>HDAC4</i>	<i>SCARB2</i>
<i>ARX</i>	<i>HNRNPU</i>	<i>SCN1A</i>
<i>ATIC</i>	<i>IQSEC2</i>	<i>SCN1B</i>
<i>ATP1A3</i>	<i>KCNA2</i>	<i>SCN2A</i>
<i>BRAT1</i>	<i>KCNB1</i>	<i>SCN8A</i>
<i>BTD</i>	<i>KCNC1</i>	<i>SIK1</i>
<i>CACNA1A</i>	<i>KCNH1</i>	<i>SLC1A2</i>
<i>CAD</i>	<i>KCNJ10</i>	<i>SLC12A5</i>
<i>CASK</i>	<i>KCNQ2</i>	<i>SLC13A5</i>
<i>CDKL5</i>	<i>KCNQ3</i>	<i>SLC19A3</i>
<i>CHD2</i>	<i>KCNT1</i>	<i>SLC25A22</i>
<i>CHRNA2</i>	<i>KCTD7</i>	<i>SLC2A1</i>
<i>CHRNA4</i>	<i>LG11</i>	<i>SLC35A2</i>
<i>CHRN2</i>	<i>MBD5</i>	<i>SLC6A1</i>
<i>CPA6</i>	<i>MECP2</i>	<i>SLC9A6</i>
<i>CSTB</i>	<i>MEF2C</i>	<i>SPTAN1</i>
<i>DEPDC5</i>	<i>MOCS1</i>	<i>ST3GAL3</i>
<i>DNM1</i>	<i>MOCS2</i>	<i>ST3GAL5</i>
<i>DYRK1A</i>	<i>MTOR</i>	<i>STAMBP</i>
<i>EEF1A2</i>	<i>NEDD4L</i>	<i>STX1B</i>
<i>EPM2A</i>	<i>NHLRC1</i>	<i>STXBP1</i>
<i>FARS2</i>	<i>NPRL2</i>	<i>SYN1</i>
<i>FHF1</i>	<i>NPRL3</i>	<i>SYNGAP1</i>
<i>FOLR1</i>	<i>NR2F1</i>	<i>SYNJ1</i>
<i>FOXP1</i>	<i>PACS2</i>	<i>SZT2</i>
<i>FRRS1L</i>	<i>PCDH19</i>	<i>TBC1D24</i>
<i>GABBR2</i>	<i>PIGA</i>	<i>TCF4</i>
<i>GABRA1</i>	<i>PIGG</i>	<i>UBA5</i>
<i>GABRB1</i>	<i>PIGN</i>	<i>UBE3A</i>
<i>GABRB2</i>	<i>PIGO</i>	<i>WDR45</i>
<i>GABRB3</i>	<i>PIGQ</i>	<i>WWOX</i>
<i>GABRG2</i>	<i>PLCB1</i>	
<i>GEPH</i>	<i>PNKP</i>	
<i>GNAO1</i>	<i>PNPO</i>	
<i>GOSR2</i>	<i>POLG</i>	

## 2) Annexe 2: Liste de 59 gènes actionnables publiés par l'ACMG

### ACMG STATEMENT

KALIA et al | Updated secondary findings recommendations

**Table 1** ACMG SF v2.0 genes and associated phenotypes recommended for return of secondary findings in clinical sequencing

Phenotype	MIM disorder	PMID Gene Reviews entry	Typical age of onset	Gene	MIM gene	Inheritance <sup>a</sup>	Variants to report <sup>b</sup>
Hereditary breast and ovarian cancer	604370 612555	20301425	Adult	<i>BRCA1</i> <i>BRCA2</i>	113705 600185	AD	KP and EP
Li-Fraumeni syndrome	151623	20301488	Child/adult	<i>TP53</i>	191170	AD	KP and EP
Peutz-Jeghers syndrome	175200	20301443	Child/adult	<i>STK11</i>	602216	AD	KP and EP
Lynch syndrome	120435	20301390	Adult	<i>MLH1</i> <i>MSH2</i> <i>MSH6</i> <i>PMS2</i>	120436 609309 600678 600259	AD	KP and EP
Familial adenomatous polyposis	175100	20301519	Child/adult	<i>APC</i>	611731	AD	KP and EP
<i>MYH</i> -associated polyposis; adenomas, multiple colorectal, <i>FAP</i> type 2; colorectal adenomatous polyposis, autosomal recessive, with pilomatricomas	608456 132600	23035301	Adult	<i>MUTYH</i>	604933	AR <sup>c</sup>	KP and EP
Juvenile polyposis	174900	20301642	Child/adult	<i>BMPR1A</i> <i>SMAD4</i>	601299 600993	AD	KP and EP
Von Hippel–Lindau syndrome	193300	20301636	Child/adult	<i>VHL</i>	608537	AD	KP and EP
Multiple endocrine neoplasia type 1	131100	20301710	Child/adult	<i>MEN1</i>	613733	AD	KP and EP
Multiple endocrine neoplasia type 2	171400 162300	20301434	Child/adult	<i>RET</i>	164761	AD	KP
Familial medullary thyroid cancer <sup>d</sup>	1552401	20301434	Child/adult	<i>RET</i>	164761	AD	KP
<i>PTEN</i> hamartoma tumor syndrome	153480	20301661	Child/adult	<i>PTEN</i>	601728	AD	KP and EP
Retinoblastoma	180200	20301625	Child	<i>RB1</i>	614041	AD	KP and EP
Hereditary paraganglioma-pheochromocytoma syndrome	168000 (PGL1) 601650 (PGL2) 605373 (PGL3) 115310 (PGL4)	20301715	Child/adult	<i>SDHD</i> <i>SDHAF2</i> <i>SDHC</i> <i>SDHB</i>	602690 613019 602413 185470	AD	KP and EP KP KP and EP
Tuberous sclerosis complex	191100 613254	20301399	Child	<i>TSC1</i> <i>TSC2</i>	605284 191092	AD	KP and EP
WT1-related Wilms tumor	194070	20301471	Child	<i>WT1</i>	607102	AD	KP and EP
Neurofibromatosis type 2	101100	20301380	Child/adult	<i>NF2</i>	607379	AD	KP and EP
Ehlers-Danlos syndrome, vascular type	130050	20301667	Child/adult	<i>COL3A1</i>	120180	AD	KP and EP
Marfan syndrome, Loays-Dietz syndromes, and familial thoracic aortic aneurysms and dissections	154700 609192 608967 610168 610380 613795 611788	20301510 20301312 20301299	Child/adult	<i>FBN1</i> <i>TGFBR1</i> <i>TGFBR2</i> <i>SMAD3</i> <i>ACTA2</i> <i>MYH11</i>	134797 190181 190182 603109 102620 160745	AD	KP and EP
Hypertrophic cardiomyopathy, dilated cardiomyopathy	115197 192600 601494 613690 115196 608751 612098 600858 301500 608758 115200	20301725	Child/adult	<i>MYBPC3</i> <i>MYH7</i> <i>TNNT2</i> <i>TNNI3</i> <i>TPM1</i> <i>MYL3</i> <i>ACTC1</i> <i>PRKAG2</i> <i>GLA</i> <i>MYL2</i> <i>LMNA</i>	600958 160760 191045 191044 191010 160790 102540 602743 300644 160781 150330	AD        XL AD	KP and EP KP KP and EP KP        KP and EP (hemi, het, hom) KP KP and EP
Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia	604772			<i>RYR2</i>	180902	AD	KP

Table 1. Continued on next page

Table 1 Continued

Phenotype	MIM disorder	PMID Gene Reviews entry	Typical age of onset	Gene	MIM gene	Inheritance <sup>a</sup>	Variants to report <sup>b</sup>
Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy	609040	20301310	Child/adult	<i>PKP2</i>	602861	AD	KP and EP KP KP and EP
	604400			<i>DSP</i>	125647		
	610476			<i>DSC2</i>	125645		
	607450			<i>TMEM43</i>	612048		
	610193			<i>DSG2</i>	125671		
Romano-Ward long-QT syndrome types 1, 2, and 3, Brugada syndrome	192500	20301308	Child/adult	<i>KCNQ1</i>	607542	AD	KP and EP
	613688			<i>KCNH2</i>	152427		
	603830			<i>SCN5A</i>	600163		
	601144						
Familial hypercholesterolemia	143890	No GeneReviews entry	Child/adult	<i>LDLR</i>	606945	SD	KP and EP KP
	603776			<i>APOB</i>	107730	SD	
				<i>PCSK9</i>	607786	AD	
Wilson disease	277900	20301685	Child	<i>ATP7B</i>	606882	AR <sup>c</sup>	KP and EP
Ornithine transcarbamylase deficiency	311250	24006547	Newborn (male), child (female)	<i>OTC</i>	300461	XL	KP and EP (hemi, het, hom)
Malignant hyperthermia susceptibility	145600	20301325	Child/adult	<i>RYR1</i>	180901	AD	KP
				<i>CACNA1S</i>	114208		

<sup>a</sup>Some conditions that may demonstrate semidominant inheritance have been indicated as autosomal-dominant (AD) for the sake of simplicity. Others have been labeled as X-linked (XL). <sup>b</sup>KP: known pathogenic, sequence variation is previously reported and is a recognized cause of the disorder; EP: expected pathogenic, sequence variation is previously unreported and is of the type that is expected to cause the disorder. Note: The recommendation to not report expected pathogenic variants for some genes is due to the recognition that truncating variants, the primary type of expected pathogenic variants, are not an established cause of some diseases on the list. <sup>c</sup>We recommend searching only for individuals with biallelic mutations.

## SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.





Avec l'utilisation du séquençage à haut débit, le concept de « gènes actionnables » a émergé. Il s'agit de gènes impliqués dans des pathologies pour lesquelles il existe un traitement et/ou une prise en charge spécifique, qui pourra être initié en cas de diagnostic génétique précis. L'American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) a rédigé en ANNEE des recommandations initiales sur le principe d'actionnabilité et a publié une liste de 59 gènes actionnables. Plus récemment, Clinical Genome Resource (ClinGen) a proposé une classification semi-quantitative permettant d'évaluer l'actionnabilité clinique des gènes au travers de quatre indicateurs. Sur cette base, nous avons souhaité évaluer de manière objective l'actionnabilité clinique de gènes impliqués dans deux thématiques d'intérêt de notre laboratoire, les encéphalopathies épileptiques néonatales et les myopathies, pour lesquelles peu de données obtenues de manière méthodologique existent à ce jour.

Cette approche systématisée permettra par la suite de prendre en compte les données obtenues pour des choix stratégiques, notamment de développement de circuits spécifiques de diagnostic génétique rapide, et de réflexion sur les évolutions d'approches thérapeutiques et de prise en charge des pathologies concernées.

Nous avons scoré l'actionnabilité clinique de 10 gènes d'encéphalopathies épileptiques néonatales, ainsi que de 300 couples « gène-pathologie » de myopathies et du gène *DMD* impliqué dans la myopathie de Duchêne, en utilisant la classification ClinGen. Nous avons également comparé les scores obtenus avec ceux de 36 gènes actionnables appartenant à la liste ACMG et publiés dans une étude de Webber *et al.*

Nous avons démontré que les 10 gènes d'encéphalopathies épileptiques néonatales, que nous avons sélectionnés, étaient actionnables avec les mêmes scores d'actionnabilité clinique que ceux des gènes spécifiés initialement comme actionnables par l'ACMG. Nous avons objectivé que la plupart des 300 couples « gène-pathologie » des myopathies de la liste FILNEMUS, n'étaient pas actionnables. En prenant en compte les nouvelles approches thérapeutiques proposées en recherche pour certains gènes, nous avons pu montrer que les gènes de myopathies concernés devenaient alors actionnables.

L'actionnabilité des dix gènes d'encéphalopathies épileptiques néonatales va nous permettre de développer un circuit de diagnostic rapide par séquençage à haut débit afin de proposer un traitement adapté le plus tôt possible. Les données obtenues concernant l'actionnabilité clinique des couples « gène-pathologie » de myopathies constituent une ressource de réflexion concernant les évolutions de prise en charge des pathologies concernées.

En conclusion, l'actionnabilité clinique des gènes n'est pas un concept figé, et est amenée à évoluer dans les prochaines années avec l'avancée des recherches. Le développement récent d'outils méthodologiques de détermination de l'actionnabilité clinique pourra être intégré dans les choix stratégiques d'approches diagnostiques et de prise en charge des patients atteints de maladies génétiques.

**Mots-clés** : actionnabilité, gène actionnable, classification semi-quantitative ClinGen, myopathies, Liste FILNEMUS, encéphalopathies épileptiques néonatales