

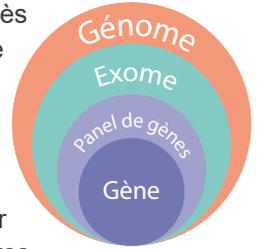


Le séquençage d'exome dans les maladies d'origine génétique

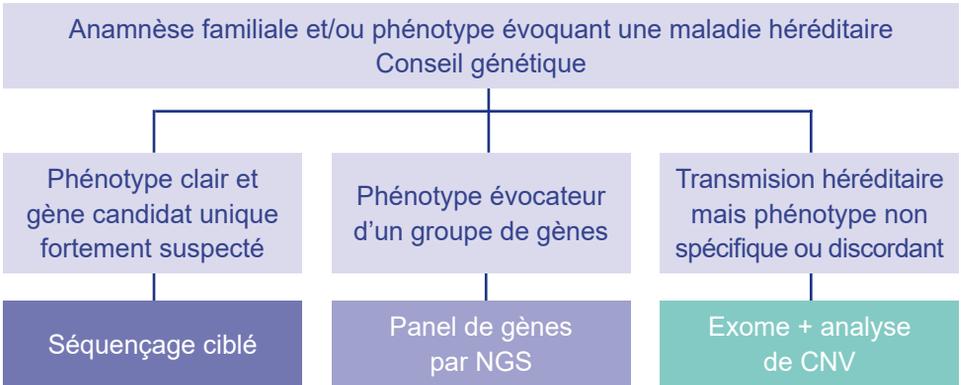
**Le binôme Biologiste / Clinicien
au service du patient**

Le séquençage d'exome en pratique diagnostique

Les maladies d'origine génétique regroupent des pathologies très variées. L'identification de la variation causale aide à poser le diagnostic clinique, à donner un pronostic, à améliorer la prise en charge du patient, à offrir un conseil génétique et, parfois, à adapter la prise en charge thérapeutique.



L'approche conventionnelle du séquençage étape par étape (gène par gène ou panel par panel), qui suit des arbres décisionnels parfois complexes, laisse progressivement **la place au séquençage d'exome en première intention, dans des indications de plus en plus nombreuses** ¹⁻².



L'analyse d'exome permet de séquencer, en une seule étape, l'ensemble des régions codantes du génome humain (contenant plus de 85 % des mutations pathogènes), ceci à **un coût maîtrisé**.

En première intention, le séquençage d'exome permet :



Un gain de temps en comparaison de la réalisation d'une succession de panels de gènes,



De proposer un test diagnostique pour les patients dont la présentation clinique n'a pas permis au clinicien d'identifier le gène ou le panel de gènes à tester,



Un rétrophénotypage dans les présentations cliniques atypiques,



Un meilleur rendement diagnostique comparativement au panel de gènes.

Le séquençage d'exome par Eurofins Biomnis

4 semaines

Au laboratoire

- Une prise en charge du test sur notre site de Lyon en France
- Une équipe de biologistes, techniciens et bioinformaticiens dédiée
- Un accompagnement biopathologique continu, de la mise en oeuvre du test à l'interprétation des résultats.

Le séquençage

- couverture de l'exome entier :
~22 000 gènes et cible de 37.5 Mégabases
- ~98 % des bases couvertes au-delà de 30X*
- > 99 % de sensibilité**

A l'issue du processus analytique

- Une interprétation portant sur 30 000 variants en moyenne en concertation avec le clinicien
- Une mise à disposition des données brutes (fastQ, VCF, BAM et rapport qualité) via une interface sécurisée
- L'émission d'un compte rendu de résultats détaillé sous un délai optimisé de 4 semaines

Pourquoi Eurofins Biomnis ?



- Laboratoire de biologie médicale spécialisée
- Accréditation ISO 15189
- Autorisation à la réalisation d'examens de génétique constitutionnelle
- Biologistes agréés
- Maîtrise des techniques de séquençage en pratique diagnostique

Le binôme Biologiste / Clinicien au service du patient

L'interprétation des variants est l'un des challenges du séquençage de l'exome.

Afin d'impliquer activement les cliniciens et biologistes partenaires qui le souhaitent dans l'interprétation des données, Eurofins Biomnis met à leur disposition l'interface bioinformatique sécurisée, **SeqOne**.

*cible Refseq CDS +/- 2 paires de base

**données calculées à partir des SNV des échantillons du NIST002, pour 40 millions de paires de reads générées.

SeqOne, pour un rendement diagnostique optimal

Grâce à cette plateforme, **une interprétation conjointe avec Eurofins Biomnis ou autonome est possible**. Ce fonctionnement permet d'assurer **un rendement diagnostique optimal** (expérience du laboratoire et littérature³).

ACMG	YWB	Gene	Transcript	NA Mutation	AA Mutation	Impact	Effect	Transmission	Databases	Pop. freq.	Sample Freq.
Path	Path	SLC22A22	NM_024098.5	c.3103_T>M	p.A2720V>Ter544	High	frameshift variant	[AR]	dbSNP	5%	2/3 66.67%
Path	Path	SLC22A22	NM_024098.5	c.3103_G>A	p.R317K	Modest	missense variant	[AR]	dbSNP	41 x 10 ⁻⁴	2/3 66.67%
Path	Path	GCLN	NM_020338.3	c.1027+16G>A		High	splice donor variant	[AR]	dbSNP	11 x 10 ⁻⁴	2/3 66.67%
Path	Path	MCFP1	NM_024098.2	c.1016A>G	p.R312R	Modest	missense variant	[AR]	dbSNP	5%	2/3 66.67%
Path	Path	PSL3	NM_020393.2	c.142C>A	p.P16R	Modest	missense variant	[H<_AR][AR][AR][AR]	dbSNP	5%	1/3 33.33%
Path	Path	SFT2	NM_013284.3	c.482G>A	p.R128I	Modest	missense variant	[AR]	dbSNP	14 x 10 ⁻⁴	2/3 66.67%
Path	Path	ALMS1	NM_013131.4	c.1023T>A>C	p.S343P	Modest	missense variant	[AR]	dbSNP	5%	2/3 66.67%
Path	Path	PCH1	NM_024021.5	c.2017C>G	p.R1012I	Modest	missense variant	[AR]	dbSNP	12 x 10 ⁻⁴	2/3 66.67%
Path	Path	WDR91	NM_021294F1.1	c.45+1_45+1G>C		High	splice donor variant	[SLR]	dbSNP	5%	1/3 33.33%
Path	Path	GDF9	NM_013021.4	c.238G>T	p.R79Ter	High	stop gained	5%	dbSNP	14 x 10 ⁻⁴	2/3 66.67%
Path	Path	ARHGAP3	NM_014284.4	c.2630G>T	p.T112I	Modest	missense variant	[AR]	dbSNP	44 x 10 ⁻⁴	1/3 33.33%

Les données restent accessibles par le clinicien et disponibles à tout moment, ce qui permet :

- une ré-analyse éventuelle,
- une utilisation des données dans le cadre de travaux de recherche.

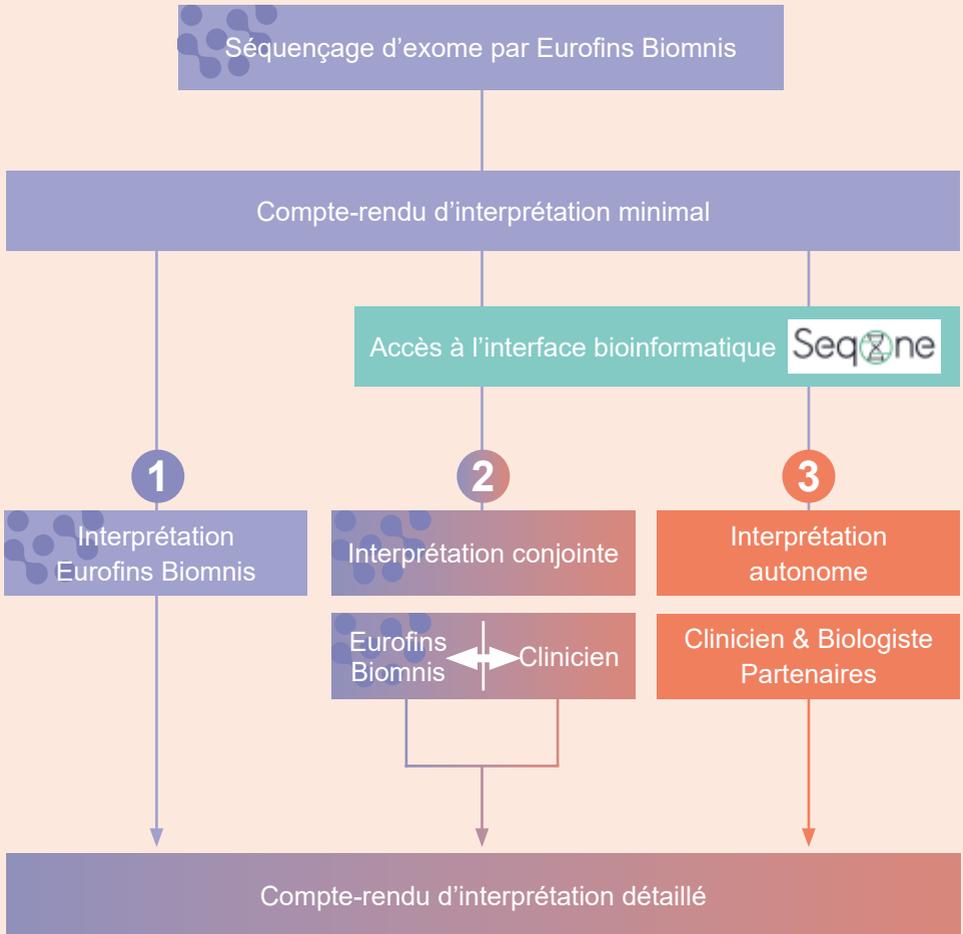
Les modules complémentaires de l'exome Eurofins Biomnis :

- **Détection des CNV**
- **Détection des variants mitochondriaux**, même à faible hétéroplasmie
- **Détection des variants pathogènes** dans le VNTR de *MUC1*
- **Détection des disomies uniparentales** (pour les exomes en trio)
- **Analyse pharmacogénétique**
- **Typage HLA**



Réalisez vos exomes avec Eurofins Biomnis

3 options / solutions d'interprétation



Références

1. Exome sequencing has higher diagnostic yield compared to simulated disease-specific panels in children with suspected monogenic disorders. Oliver James Dillon et al. European Society of Human Genetics, Feb 18, 2018.

2. Meta-analysis and multidisciplinary consensus statement: exome sequencing is a first-tier clinical diagnostic test for

individuals with neurodevelopmental disorders. Srivastava S et al. Genet Med. 2019 Nov;21(11):2413-2421. doi: 10.1038/s41436-019-0554-6. Epub 2019 Jun 11.

3. Paediatric genomics: diagnosing rare disease in children. Wright CF et al. Nat Rev Genet. 2018 May;19(5):253-268. doi: 10.1038/nrg.2017.116. Epub 2018 Feb 5.



En pratique

Séquençage d'exome & Accès à l'interface d'interprétation		
Niveau d'interprétation	Compte-rendu détaillé	Compte-rendu minimal
Délai	<ul style="list-style-type: none"> ● 4 semaines hors éventuels examens complémentaires 	2 semaines
Indications	<ul style="list-style-type: none"> ● Déficience intellectuelle, troubles neurodéveloppementaux, ● Désordres syndromiques, ● Tableaux cliniques ne permettant pas de s'orienter vers le test d'un gène ou un panel de gènes, ou résultat négatif de ces premiers tests, ● Atteinte d'organes (rein, cœur, ...). 	
Prélèvement	Solo : 5 mL de sang total EDTA ou ADN extrait Duo / Trio : 5mL de sang total EDTA ou ADN extrait par apparenté	
Conservation & transport	Température ambiante	
Technique	Séquençage d'exome + pipeline bioinformatique	
Documents requis	Bon de demande d'analyse B34-INTFR disponible sur www.eurofins-biomnis.com > Référentiel > Code analyse EXOME	
Prix	Nous contacter	
Test complémentaire	Etude des apparentés par séquençage Sanger : 5 mL de sang total sur EDTA ou ADN par apparenté	

Pour en savoir plus, contactez...

Eurofins Biomnis

Division Internationale

17/19 avenue Tony Garnier

BP 7322 - 69357 LYON Cedex 07 - FRANCE

E-mail : international@biomnis.eurofinseu.com

www.eurofins-biomnis.com



Biomnis