



BIO MED · j 2021

LES JOURNÉES POUR L'AVENIR DE LA BIOLOGIE MÉDICALE

16 & 17 septembre - ASIEM, Paris

www.congres-biomedj.fr

Séquençage de l'exome et du génome : comment la génomique a révolutionné le diagnostic des maladies rares

François Lecoquierre

Service de Génétique Médicale, CHU de Rouen

Inserm U1245 - Genomics and personalized medicine in cancers and neurological disorders



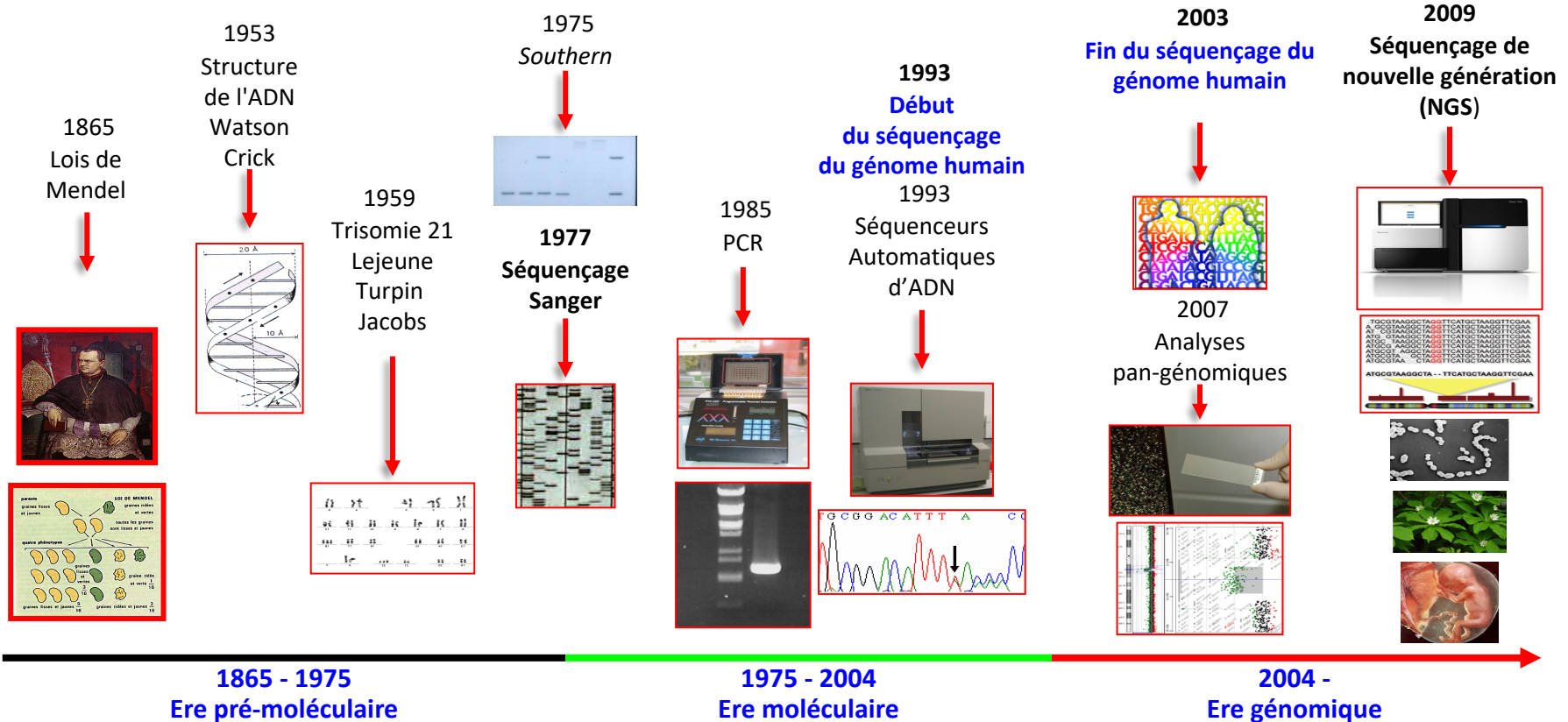
Inserm
La science pour la santé
From science to health



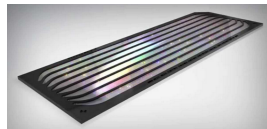
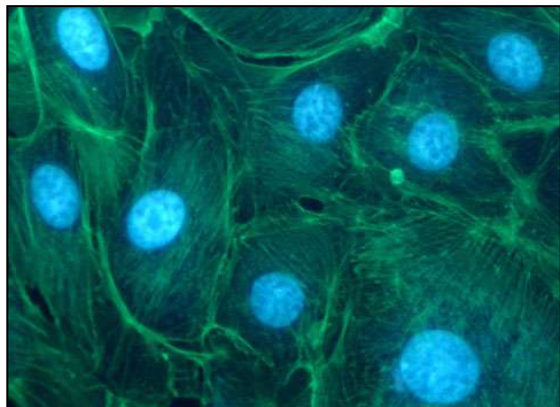
Introduction historique



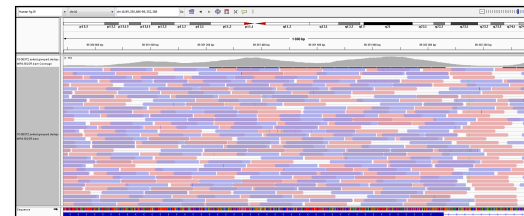
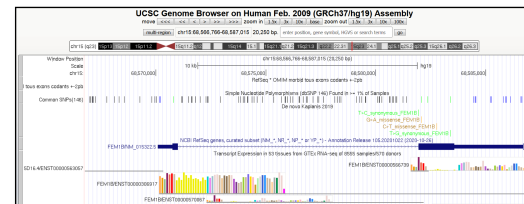
© Pr Thierry Frebourg



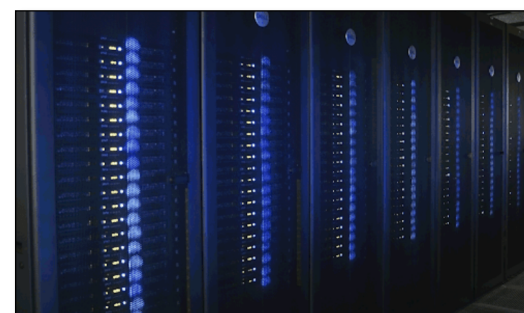
Qu'est ce que la génomique ?



Séquençage haut débit

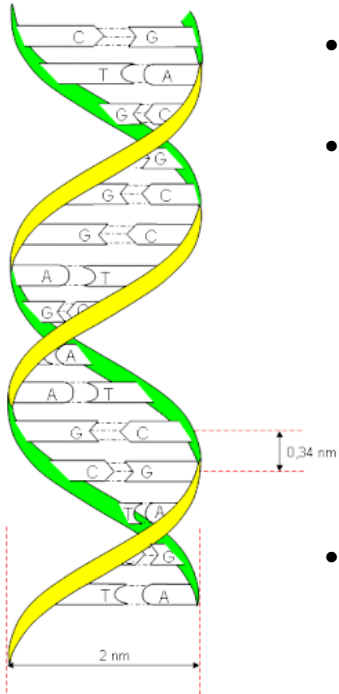


Techniques génomiques

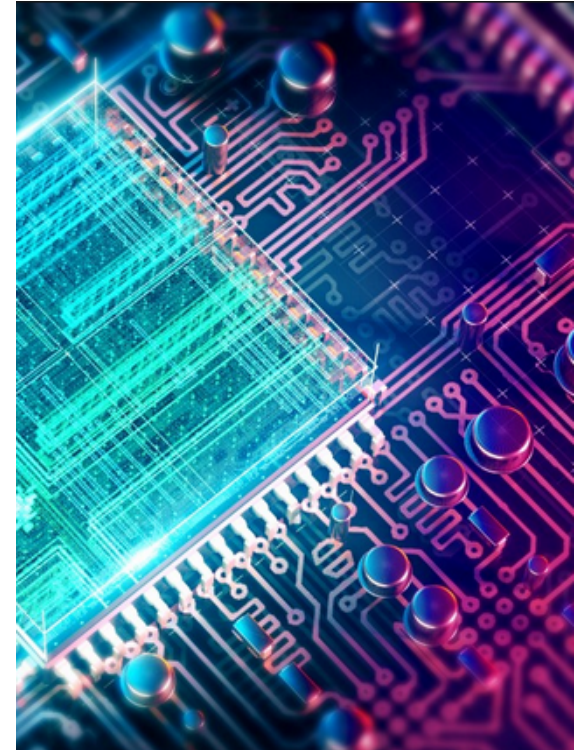


« Numérisation » des génomes

Pourquoi ça marche?



- Encodage de l'information
 - 4 lettres ATGC
- Fixité et reproductibilité
 - Le génome d'un individu est identique entre ses cellules
 - Stable au cours du temps et entre générations
 - Lié à la stabilité de l'ADN
- Limites du modèle
 - Différences entre cellules
 - Méthylation
 - Remodelage permanent



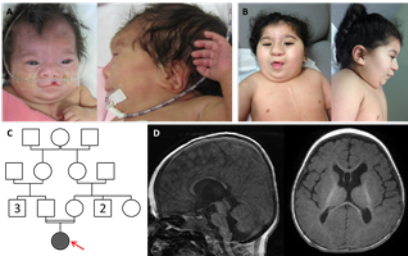
Quelques applications de la génomique



À différentes échelles :

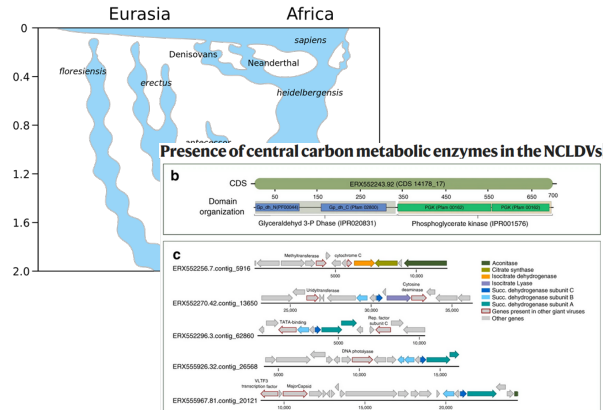
Individu

- Étude de bases moléculaires des traits phénotypiques
- Médecine génomique



Espèce

- Histoire évolutive, migrations
- Caractérisation biologique



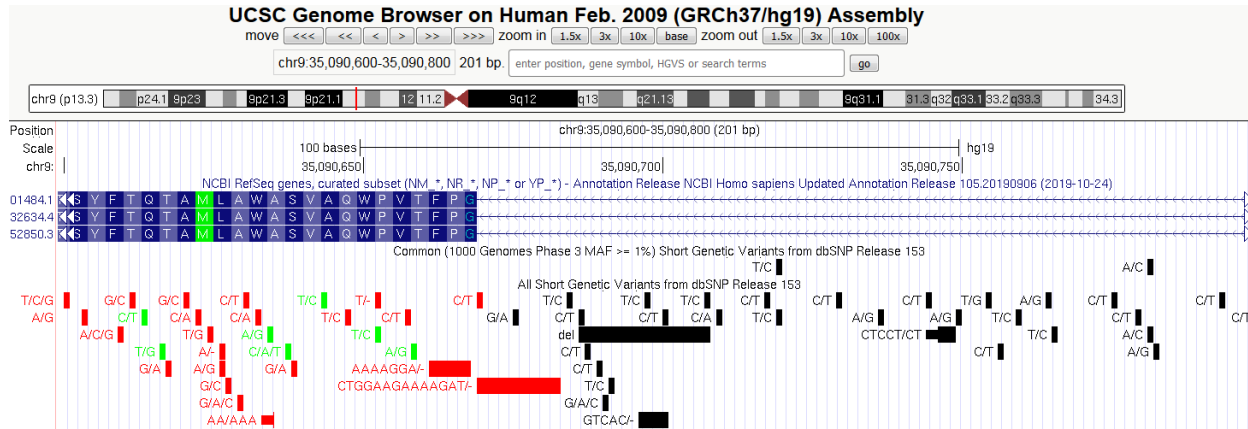
Écosystème

- Métagénomique



- ✓ Introduction génomique
 - Polymorphisme humain
 - Outils pour la génomique humaine
 - Génomique médicale et maladies rares
 - Conclusions

- Génome humain = 3,2 milliards de paires de bases
 - ~3-5 millions de variations ponctuelles
 - De l'ordre d'une variation / 1000pb



→ Substitutions

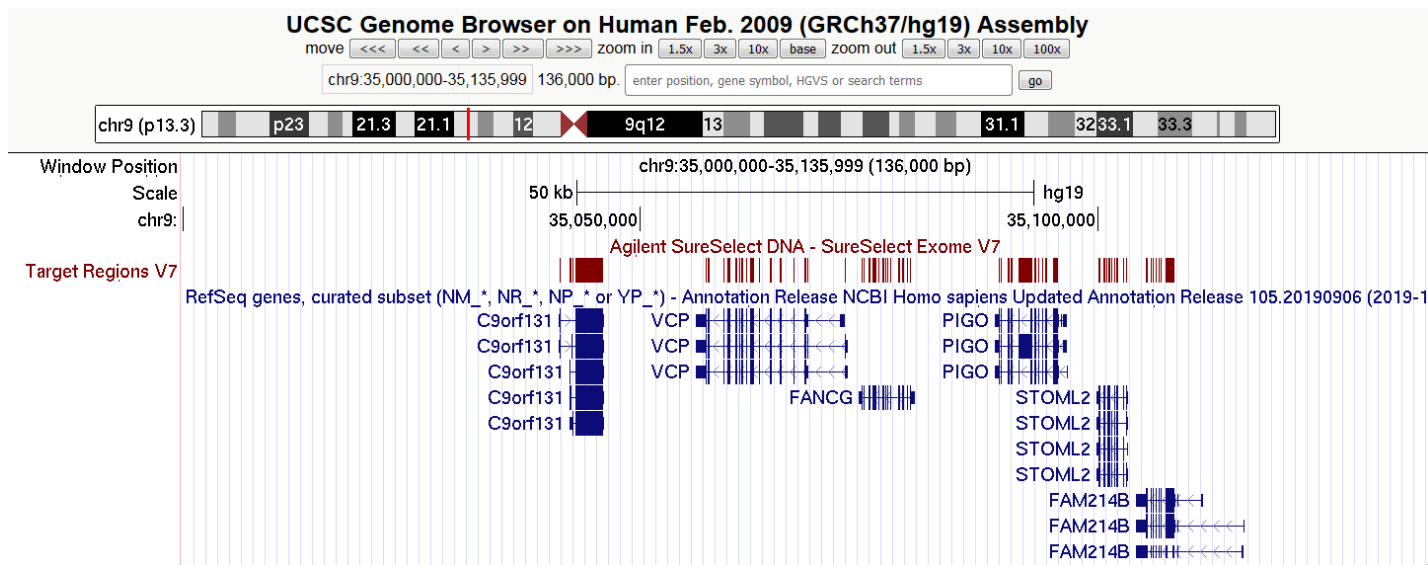
→ Insertions/Deletions

dbSNP 151
660,773,127 variants
1 / 4,84 pb

Variabilité d'un exome individuel




- Exome ~35 millions de paires de bases
- ~1% du génome
- ~ 20,000 variations ponctuelles
- ~ 800 variations rares <1%



gnomAD v3.1.1

Search

gnomAD



genome aggregation database

gnomAD v2.1.1

Search by gene, region, or variant

Please note that gnomAD v2.1.1 and v3.1.1 have substantially different but overlapping sample compositions and are on different genome builds. For more information, see ["Should I switch to the latest version of gnomAD?"](#)

Insertion (1 base): 1-55516888-G-GA(GRCh37)

Copy variant ID

Dataset gnomAD v2.1.1

Filter	Exomes	Genomes	Total
	Pass	Pass	
Allele Count	121	156	277
Allele Number	128230	31382	159612
Allele Frequency	0.0009436	0.004971	0.001735
Popmax Filtering AF (95% confidence)	0.01338	0.01542	
Number of homozygotes	2	0	2

External Resources

- dbSNP (rs527413419)
- UCSC

Feedback

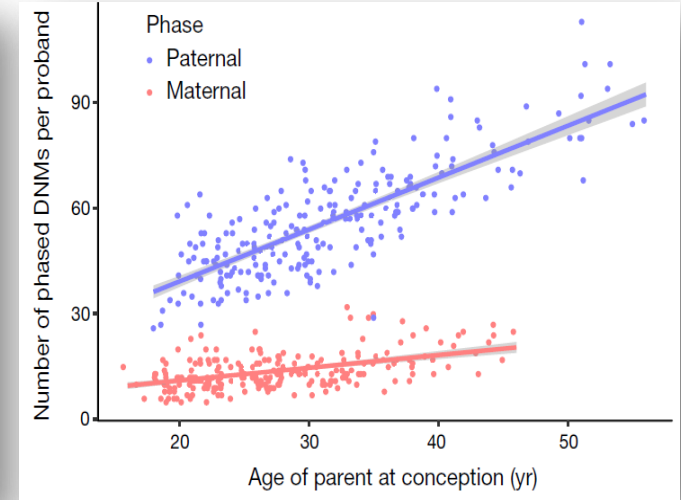
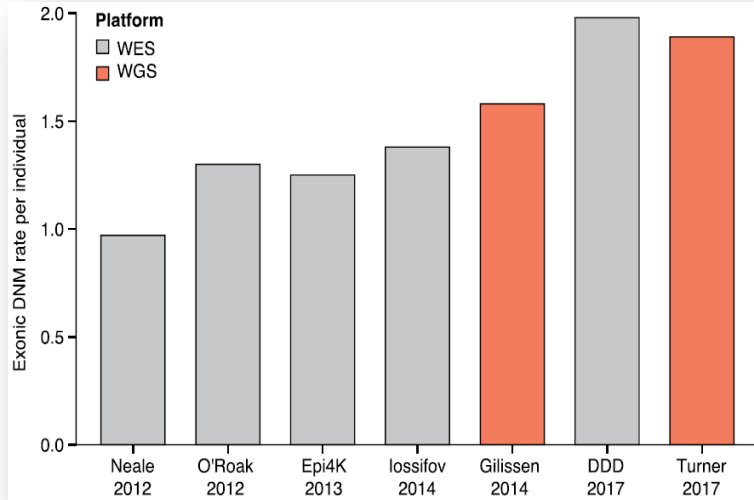
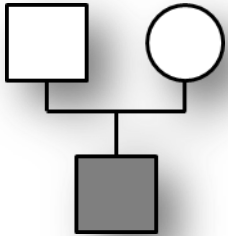
[Report an issue with this variant](#)

Population Frequencies

Population	Allele Count	Allele Number	Number of Homozygotes	Allele Frequency
African/African-American	251	14784	2	0.01698
Latino/Admixed American	18	25174	0	0.0007150
Other	3	5074	0	0.0005912
European (non-Finnish)	5	62976	0	0.00007940
Ashkenazi Jewish	0	8378	0	0.000
East Asian	0	11986	0	0.000
European (Finnish)	0	8856	0	0.000
South Asian	0	22384	0	0.000
XX	147	71928	1	0.002044
XY	130	87684	1	0.001483
Total	277	159612	2	0.001735

Include: ☒ Exomes ☒ Genomes

Mutations de novo



Jónsson et al. *Nature* 2017
Wilfert et al. *Genome Med* 2017

→ 1 à 2 mutations de novo / exome
→ 50 à 100 mutations de novo / génome

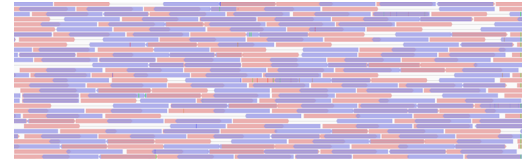
- ✓ Introduction génomique
- ✓ Polymorphisme humain
- Outils pour la génomique humaine
- Génomique médicale et maladies rares
- Conclusions

- NGS = next generation sequencing
- SHD = séquençage haut débit
- Séquençage de seconde génération
- Séquençage massivement parallèle

ADN préparé



Séquences



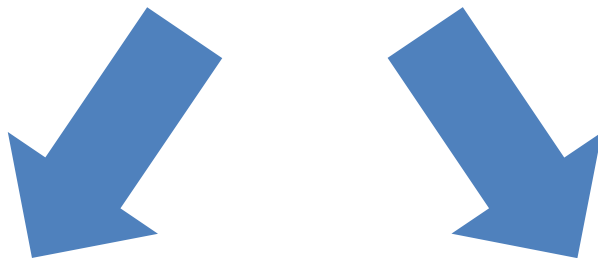
De très nombreuses applications



Table 1 Applications of next-generation DNA sequencing

Method	Sequencing to determine	Example
DNA-Seq	A genome sequence	57
Targeted DNA-Seq	A subset of a genome (for example, an exome)	28
Methyl-Seq	Sites of DNA methylation, genome-wide	34
Targeted methyl-Seq	DNA methylation in a subset of the genome	129
DNase-Seq, Sono-Seq and FAIRE-Seq	Active regulatory chromatin (that is, nucleosome-depleted)	113
MAINE-Seq	Histone-bound DNA (nucleosome positioning)	130
ChIP-Seq	Protein-DNA interactions (using chromatin immunoprecipitation)	131
RIP-Seq, CLIP-Seq, HITS-CLIP	Protein-RNA interactions	46

RNA-Seq	RNA (that is, the transcriptome)	39
FRT-Seq	Amplification-free, strand-specific transcriptome sequencing	119
NET-Seq	Nascent transcription	41
Hi-C	Three-dimensional genome structure	71
Chia-PET	Long-range interactions mediated by a protein	73
Ribo-Seq	Ribosome-protected mRNA fragments (that is, active translation)	48
TRAP	Genetically targeted purification of poly-somal mRNAs	132
PARS	Parallel analysis of RNA structure	42
Synthetic saturation mutagenesis	Functional consequences of genetic variation	93
Immuno-Seq	The B-cell and T-cell repertoires	86
Deep protein mutagenesis	Protein binding activity of synthetic peptide libraries or variants	95
PhIT-Seq	Relative fitness of cells containing disruptive insertions in diverse genes	92



Séquençage ciblé

- Panel
- Exome

Séquençage non ciblé

- Génome

Wet lab

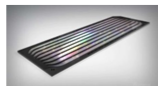
Dry lab



ADN
génomique
purifié

- Fragmentation
- Ligation des adaptateurs
- Enrichissement
- Multiplexage

Préparation des échantillons



- Wash and scan
- Séquençage
paired end

Séquençage

- Démultiplexage
- Alignement
- Détection des variations
- Annotation des variations
- Contrôles qualité

Traitement des données

- Priorisation des variations
- Interprétation des variations
- Confirmations
- Ségrégation
- Rapport

Analyse

Libraries

Données brutes

Données traitées

Workflow NGS



Wet lab

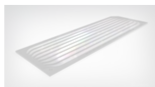
Dry lab



ADN
génomique
purifié

- Fragmentation
- Ligation des adaptateurs
- Enrichissement
- Multiplexage

Préparation des échantillons



- Wash and scan
- Séquençage
paired end

Séquençage

- Démultiplexage
- Alignement
- Détection des variations
- Annotation des variations
- Contrôles qualité

Traitement des données

- Priorisation des variations
- Interprétation des variations
- Confirmations
- Ségrégation
- Rapport

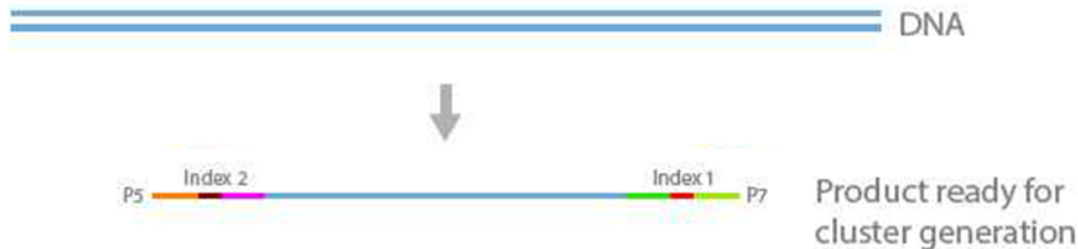
Analyse

Libraries

Données brutes

Données traitées

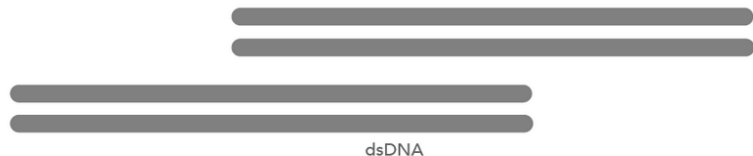
- Objectif :
 - Transformer de l'ADN brut en une librairie prête à être séquencée
- Les molécules que l'on séquence sont :
 1. Mises en forme pour le format du séquenceur (=librairies)
 - Fragmentées (~300pb)
 - Indexées avec un barcode spécifique de chaque patient
 - Ont des primers spécifiques nécessaires aux réactions de séquençage
 2. Dans le cadre d'un panel/exome : correspondent aux régions cibles



Préparation des bibliothèques



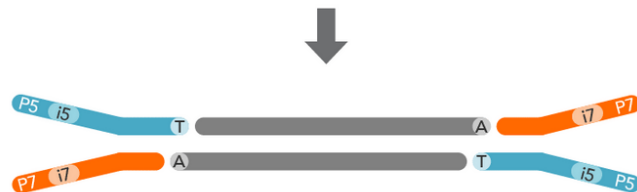
Fragmentation



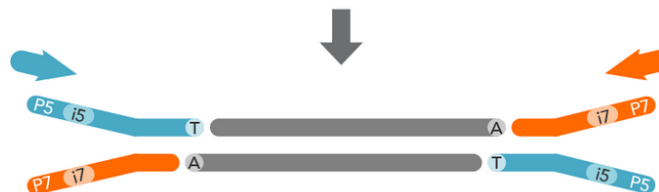
End repair and A-tailing

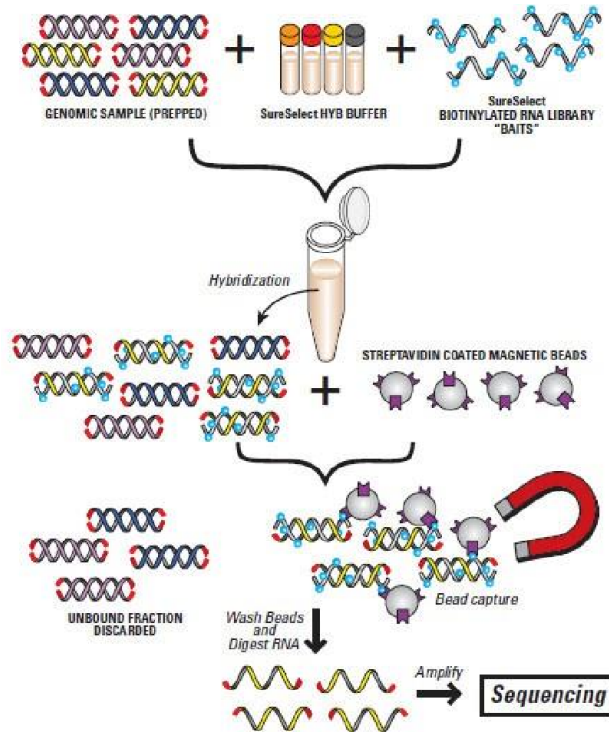


Ligation



PCR amplification





- Librairie de sondes d'ADN biotinylées
- Hybridation
- Capture par billes magnétiques coatées avec streptavidine
- Lavage des fragments non capturées

Workflow NGS



Wet lab

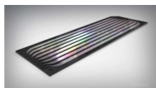
Dry lab



ADN
génomique
purifié

- Fragmentation
- Ligation des adaptateurs
- Enrichissement
- Multiplexage

Préparation des échantillons



- Wash and scan
- Séquençage
paired end

Séquençage

- Démultiplexage
- Alignement
- Détection des variations
- Annotation des variations
- Contrôles qualité

Traitement des données

- Priorisation des variations
- Interprétation des variations
- Confirmations
- Ségrégation
- Rapport

Analyse

Libraries

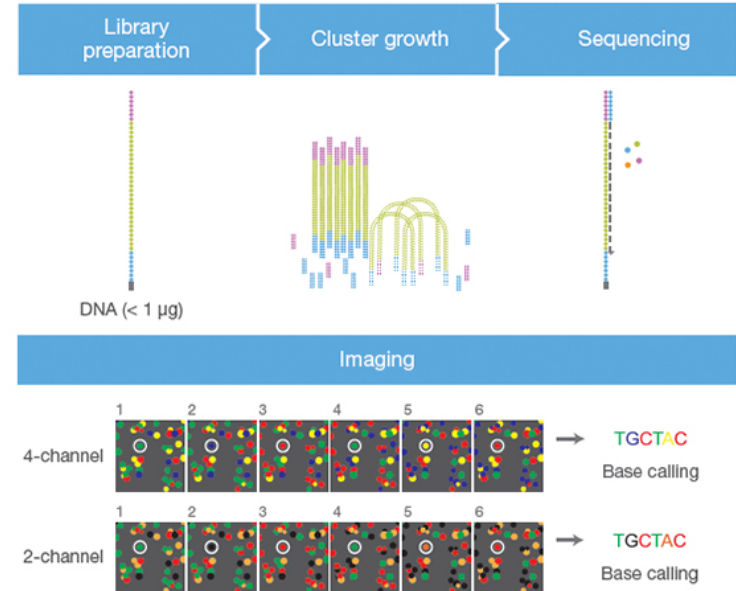
Données brutes

Données traitées

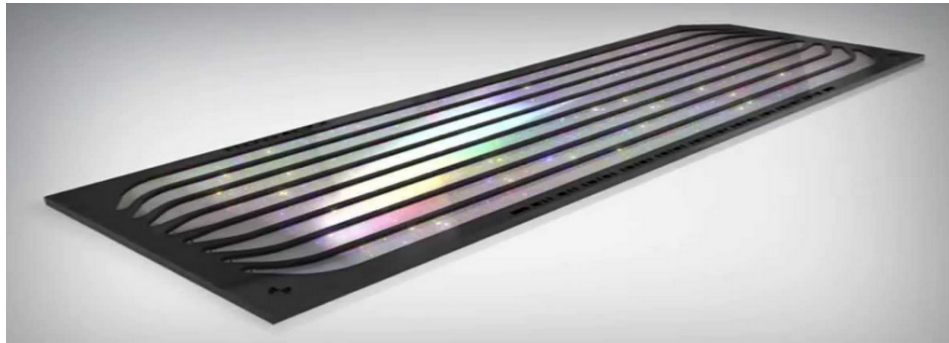
Une technologie de séquençage dominante



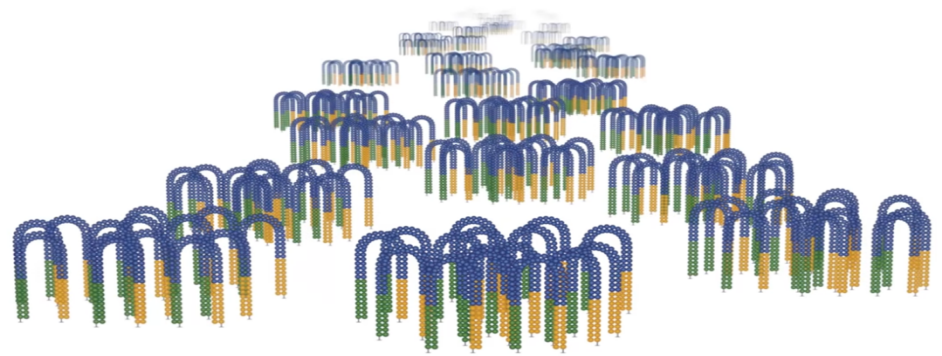
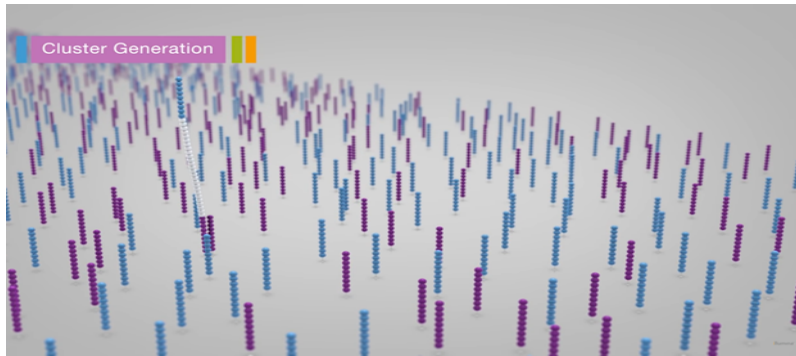
Illumina



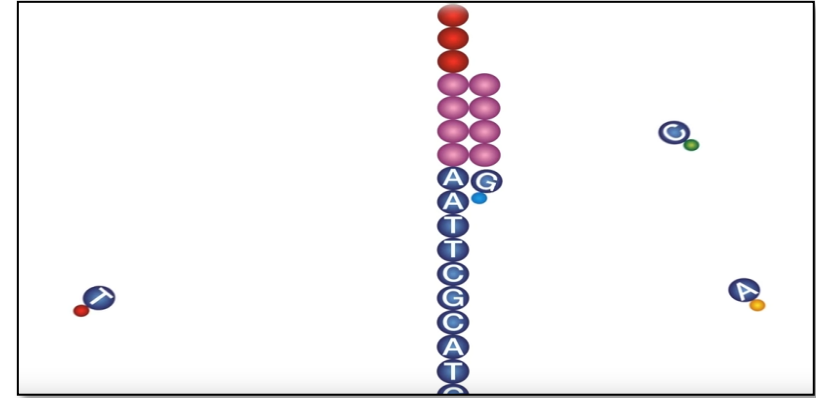
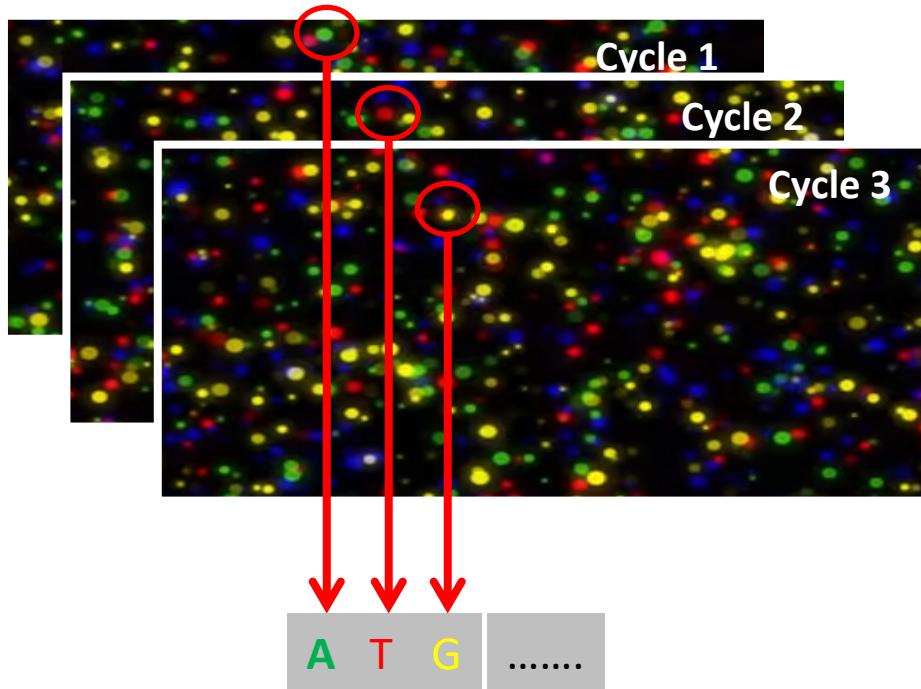
- Étape automatisée réalisée par le séquenceur
- Objectifs
 - Amplifier des molécules d'ADN uniques pour les rendre détectables par le laser :
1 molécule → Un cluster
 - Pour amplifier en parallèle des millions de molécules, nécessité d'une compartimentalisation



- La puce (flowcell) est recouverte d'amorces de PCR universelles
- Une molécule se fixe
- Pas d'amorces en solution : la PCR est spatialement confinée → Génération d'un « cluster » issu de la même molécule

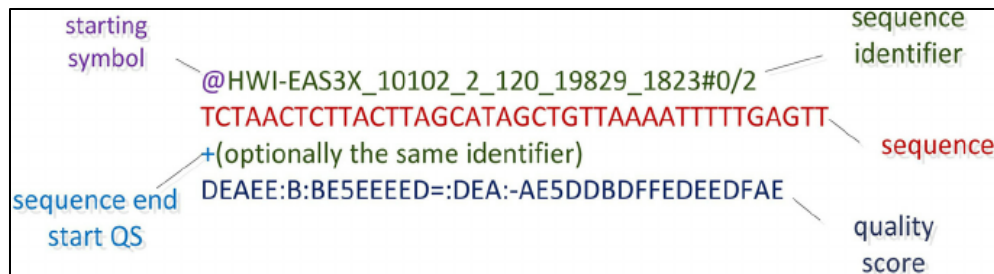


Wash and scan



- Une fois que les clusters sont générés
- Fonctionnement cyclique
- Séquence d'un nucléotide par cycle
- 150 cycles si reads de 150pb
- Le séquenceur injecte les 4 nucléotides ATGC marqués
- Un nucléotide qui se fixe et émet un signal fluorescent

- Fichiers d'images
- Fichiers .bcl
- Fichiers FASTQ
 - Fichiers texte
 - Un bloc par cluster lu (x plusieurs millions)



```
@HWI-EAS3X_10102_2_120_19829_1823#0/2
TCTAACTCTTACTTAGCATAGCTGTTAAAATTTTGAGTT
+(optionally the same identifier)
DEAEE:B:BE5EEEEED=:DEA:-AE5DDBDFFFEDEEDFAE
```

The diagram illustrates the structure of a FASTQ record with the following labels:

- starting symbol**: Points to the '@' character.
- sequence identifier**: Points to the identifier string '@HWI-EAS3X_10102_2_120_19829_1823#0/2'.
- sequence**: Points to the nucleotide sequence 'TCTAACTCTTACTTAGCATAGCTGTTAAAATTTTGAGTT'.
- +(optionally the same identifier)**: Points to the optional identifier line '+ (optionally the same identifier)'.
- sequence end start QS**: Points to the start of the quality score line 'DEAEE:B:BE5EEEEED=:DEA:-AE5DDBDFFFEDEEDFAE'.
- quality score**: Points to the quality score string 'DEAEE:B:BE5EEEEED=:DEA:-AE5DDBDFFFEDEEDFAE'.

Workflow NGS



Wet lab

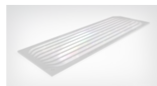
Dry lab



ADN
génomique
purifié

- Fragmentation
- Ligation des adaptateurs
- Enrichissement
- Multiplexage

Préparation des échantillons



- Wash and scan
- Séquençage
paired end

Séquençage

- Démultiplexage
- Alignement
- Détection des variations
- Annotation des variations
- Contrôles qualité

Traitement des données

- Priorisation des variations
- Interprétation des variations
- Confirmations
- Ségrégation
- Rapport

Analyse



Librairies



Données brutes



Données traitées

- Objectif
 - Passer des données brutes :
 - Millions de séquences courtes de nucléotides et leur qualité
 - à des données médicalement exploitables :
 - Variations génétiques annotées
- Suite de processus informatiques : « pipeline »
- Typiquement outils académiques open source sous linux
- Alternativement, solutions commerciales fonctionnant par cloud computing





Démultiplexage

.fastq

Lectures non alignées



Alignement

.bam

Fichier d'alignement



Variant calling

.vcf

Variations

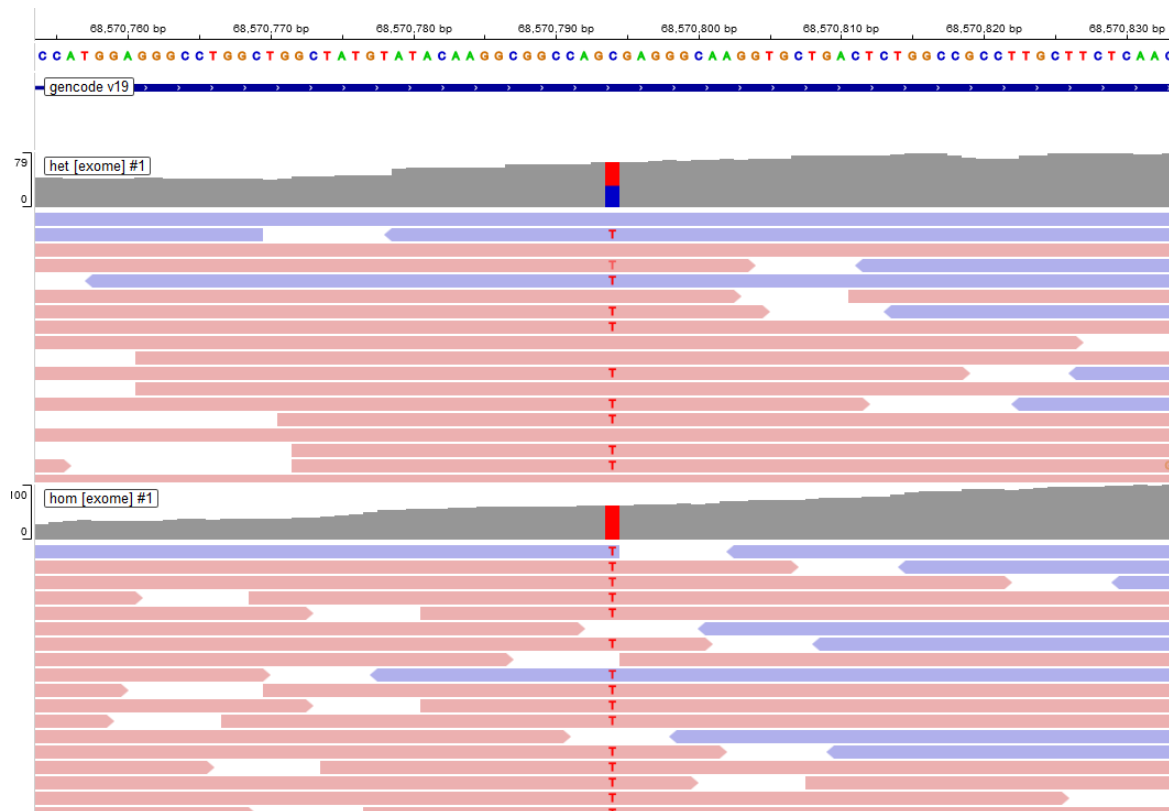


Annotation

Variants annotés

Variations annotées

Alignement et détection des variations



Sample 1
Hétérozygote

Sample 2
Homozygote

Workflow NGS



Wet lab

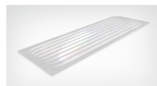
Dry lab



ADN
génomique
purifié

- Fragmentation
- Ligation des adaptateurs
- Enrichissement
- Multiplexage

Préparation des échantillons



- Wash and scan
- Séquençage
paired end

Séquençage

- Démultiplexage
- Alignement
- Détection des variations
- Annotation des variations
- Contrôles qualité

Traitement des données

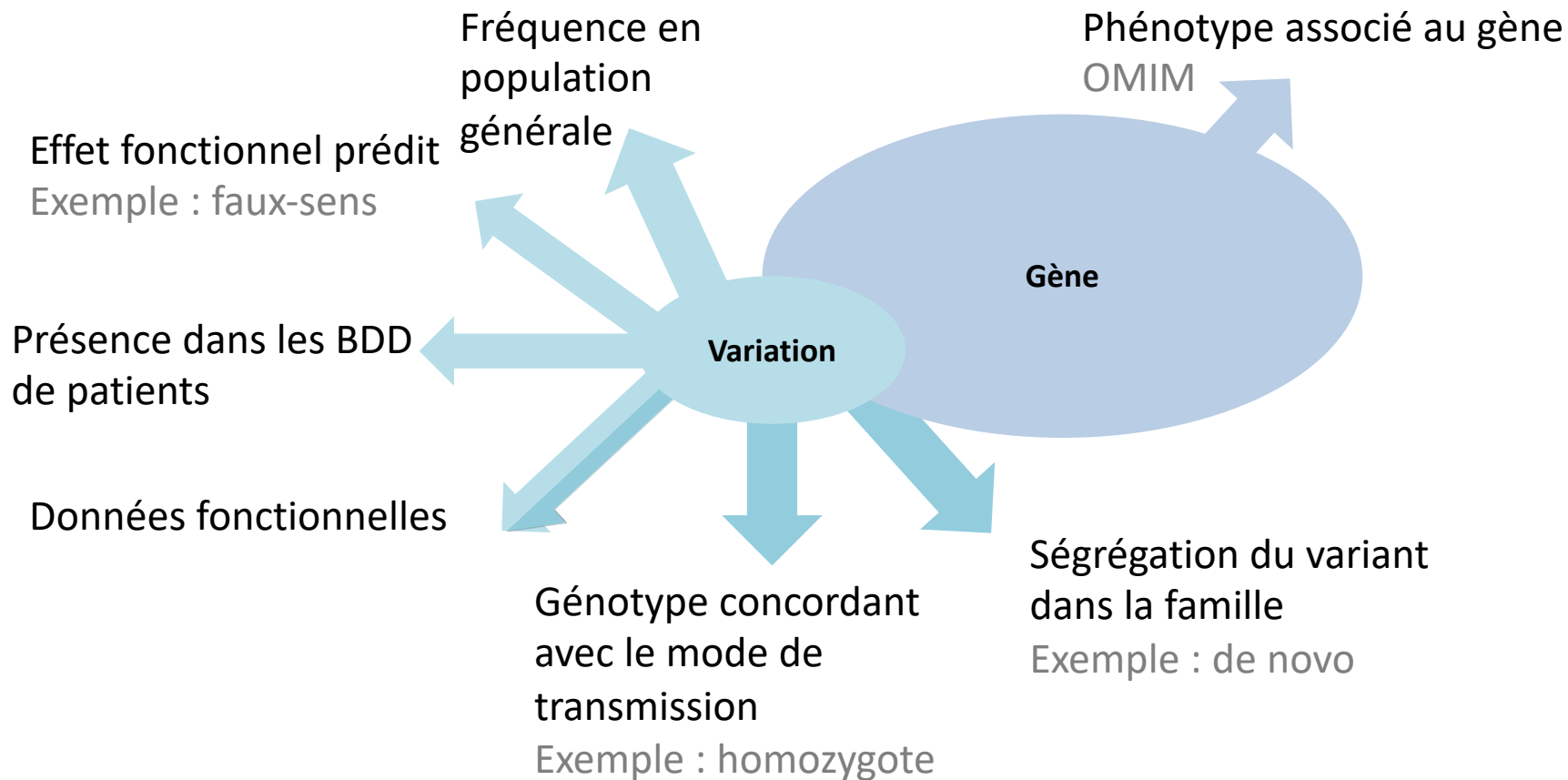
- Priorisation des variations
- Interprétation des variations
- Confirmations
- Ségrégation
- Rapport

Analyse

Libraries

Données brutes

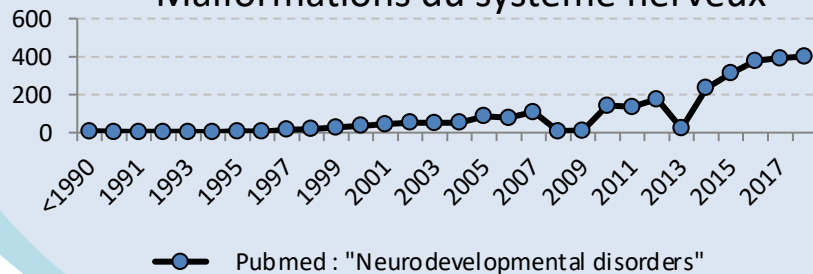
Données traitées



- ✓ Introduction génomique
- ✓ Polymorphisme humain
- ✓ Outils pour la génomique humaine
- **Génomique médicale et maladies rares**
- **Conclusions**

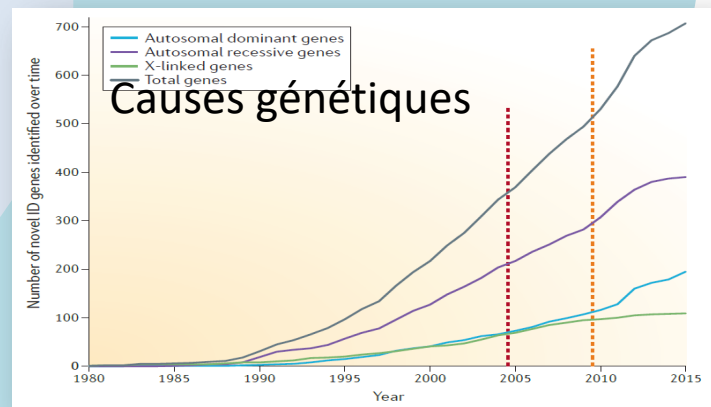
« Maladies neurodéveloppementales »

- Retard de développement
- Déficience intellectuelle
- Épilepsie
- Autisme
- Malformations du système nerveux

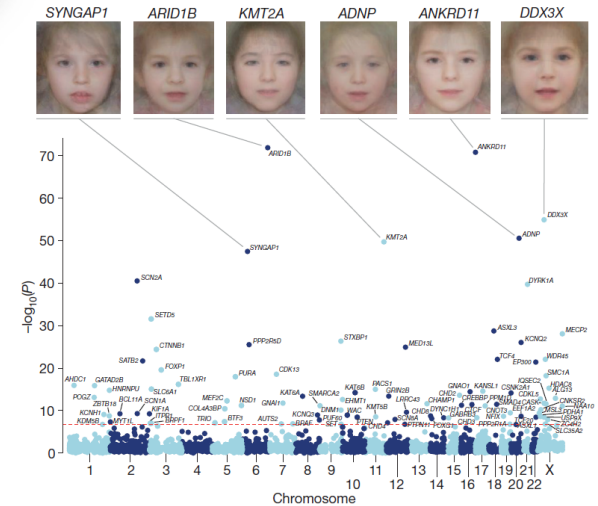
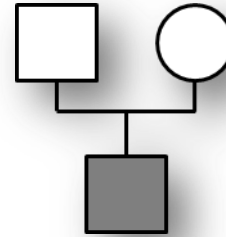


« Maladies du développement »

Malformations congénitales



Mutations de novo dans les maladies du développement

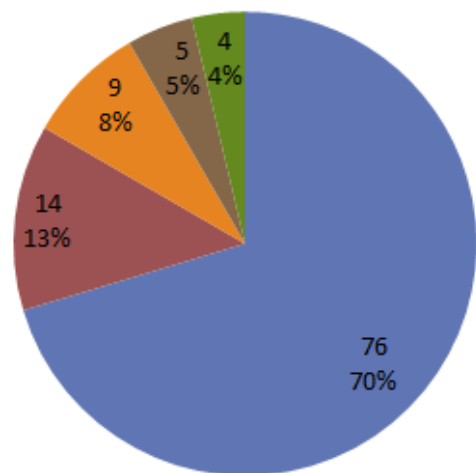


- 42% des patients seraient porteurs d'une variation de novo pathogène dans l'exome
- Liste des gènes touchés de plus en plus précise
- Certains modèles de mutabilité du génome permettent d'identifier ces gènes cibles

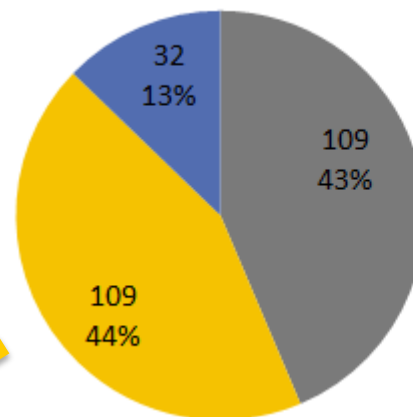
Transition vers le diagnostic



250 exomes rendus à Rouen
109 diagnostics



- De novo
- Autosomique récessif
- Autosomique dominant hérité
- Lié à l'X hérité
- Incertain



- Négatif
- Positif
- Non concluant

- ✓ Introduction génomique
- ✓ Polymorphisme humain
- ✓ Outils pour la génomique humaine
- ✓ Génomique médicale et maladies rares
- **Conclusions**

- Innovation technique et scientifique majeure
- Augmentation importante de la connaissance des maladies rares
- Révolution pour le diagnostique dans les maladies rares
 - Plus de la moitié des patients avec maladie du développement accèdent à un diagnostic génétique

Séquençage du génome complet :
Cout et nécessité d'infrastructures lourdes

Interprétation des données toujours un défi

Accès difficile à certains types de
variations

Séquençage du génome complet :
Cout et nécessité d'infrastructures lourdes

FRANCE MÉDECINE
GÉNOMIQUE 2025
caviesan



- Intégration de la médecine génomique dans le **parcours de soins courant**
- Mettre en place d'une **filière nationale de médecine génomique**
- **Placer la France dans le peloton de tête** des grands pays engagés dans la médecine personnalisée

Interprétation des données toujours un défi

Article

Predicting Splicing from Primary Sequence with Deep Learning

Kishore Jaganathan,^{1,6} Sofia Kyriazopoulou,¹ David Knowles,³ Yang I. Li,³ Jack A. Kosmicki,¹ Efsthios Kanterakis,¹ Hong Gao,¹ Amirali K.

¹Illumina Artificial Intelligence Laboratory, Illumina, Inc.

²Department of Psychiatry, University of California, San Francisco

³Department of Genetics, Stanford University, Stanford, CA

⁴Broad Institute of MIT and Harvard, Cambridge, MA

⁵Department of Biochemistry and Biophysics, University of Colorado

⁶These authors contributed equally

⁷Lead Contact

*Correspondence: kfarh@illumina.com

<https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.12.015>

Cell

SpliceAI

nature
genetics

ARTICLES

<https://doi.org/10.1038/s41588-018-0167-z>

Predicting the clinical impact of human mutation with deep neural networks

Lakshman Sundaram^{1,2,3,6}, Hong Gao^{1,6}, Samskruthi Reddy Padmanabhan¹, Yanjun Li³, Jack A. Kosmicki^{1,4}, Nondas Fritzelis¹, Jörg Hakenberg¹, Jinbo Xu⁵, Serafim Batzoglou¹, Xiaolin Li³ and Kyle Kai-How Fan^{1,6}

PrimateAI

Deepvariant

Published: 24 September 2018

A universal SNP and small-indel variant caller using deep neural networks

Ryan Poplin, Pi-Chuan Chang, David Alexander, Scott Schwartz, Thomas Colthurst, Alexander Ku, Dan Newburger, Jojo Dijamco, Nam Nguyen, Pegah T Afshar, Sam S Gross, Lizzie Dorfman, Cory Y McLean & Mark A DePristo ✉

Nature Biotechnology **36**, 983–987 (2018) | [Cite this article](#)

25k Accesses | **165** Citations | **320** Altmetric | [Metrics](#)

Accès difficile à certains types de variations

➤ Perspectives intéressantes : Long read genome sequencing

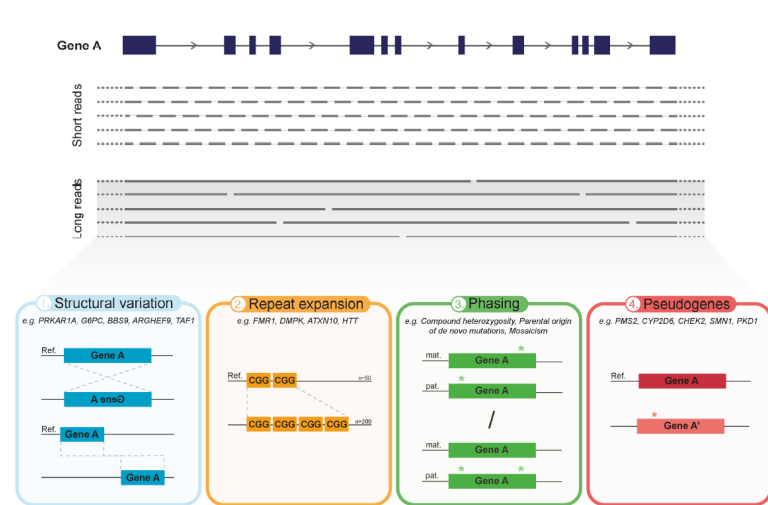
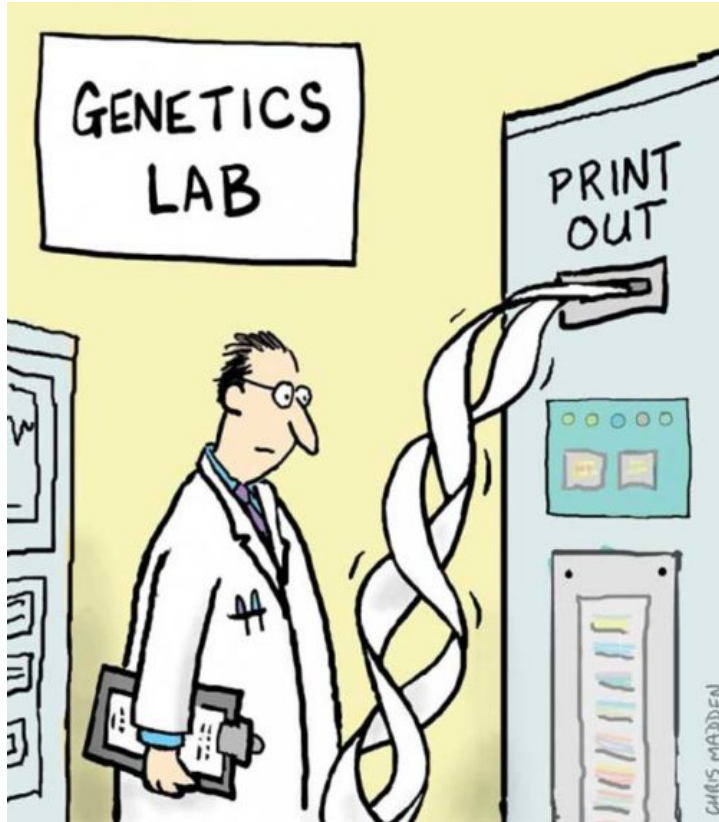


FIGURE 1 | Overview of the main advantages of current long-read sequencing (LRS) approaches in medical genetics. The predominant difference between LRS and the conventional SR-NGS approaches is the significant increase in read length. In contrast to short reads (150–300 bp), LRS has the capacity to sequence on average over 10 kb in one single read, thereby requiring less reads to cover the same gene (illustrated in **top panel**). Hence, aside from reducing alignment and mapping errors, LRS holds various advantages over short-read approaches which can greatly impact medical genetics (**bottom panel**). (1) Improved detection and characterization of large structural variation (SV), due to, e.g., large inversions or translocations. (2) Capacity to directly, and with that more accurately, sequence over long tandem repeat expansions and extreme GC-rich regions. (3) Enhanced phasing, i.e., assignment of genetic variants to the homologous paternal or maternal chromosomes, to determine inheritance patterns, parental origin of *de novo* events, mosaicism, allele specific expression and disease risk haplotypes. (4) Improved discrimination of clinically relevant genes from their pseudogenes.

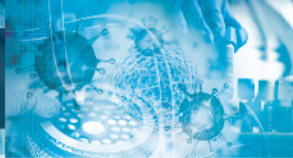


**Merci pour votre
attention**



Les Biologistes
Médicaux

BIO MED *j* **2021**
LES JOURNÉES POUR L'AVENIR DE LA BIOLOGIE MÉDICALE





Les Biologistes
Médicaux

BIO MED *j* **2021**
LES JOURNÉES POUR L'AVENIR DE LA BIOLOGIE MÉDICALE





Les Biologistes
Médicaux

BIO MED *j* **2021**
LES JOURNÉES POUR L'AVENIR DE LA BIOLOGIE MÉDICALE

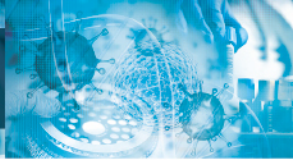


XXXXXX



Les Biologistes
Médicaux

BIO MED *j* **2021**
LES JOURNÉES POUR L'AVENIR DE LA BIOLOGIE MÉDICALE



XXXXX



Les Biologistes
Médicaux

BIO MED *j* **2021**
LES JOURNÉES POUR L'AVENIR DE LA BIOLOGIE MÉDICALE

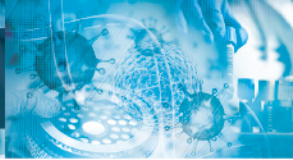


XXXXX



Les Biologistes
Médicaux

BIO MED *j* **2021**
LES JOURNÉES POUR L'AVENIR DE LA BIOLOGIE MÉDICALE



XXXXX



Les Biologistes
Médicaux

BIO MED *j* **2021**
LES JOURNÉES POUR L'AVENIR DE LA BIOLOGIE MÉDICALE



XXXXX



Les Biologistes
Médicaux

BIO MED *j* **2021**
LES JOURNÉES POUR L'AVENIR DE LA BIOLOGIE MÉDICALE



XXXXX



Les Biologistes
Médicaux

BIO MED *j* **2021**
LES JOURNÉES POUR L'AVENIR DE LA BIOLOGIE MÉDICALE

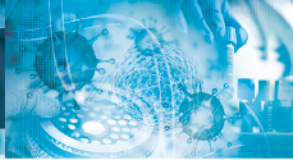


XXXXXX



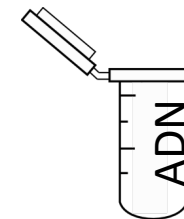
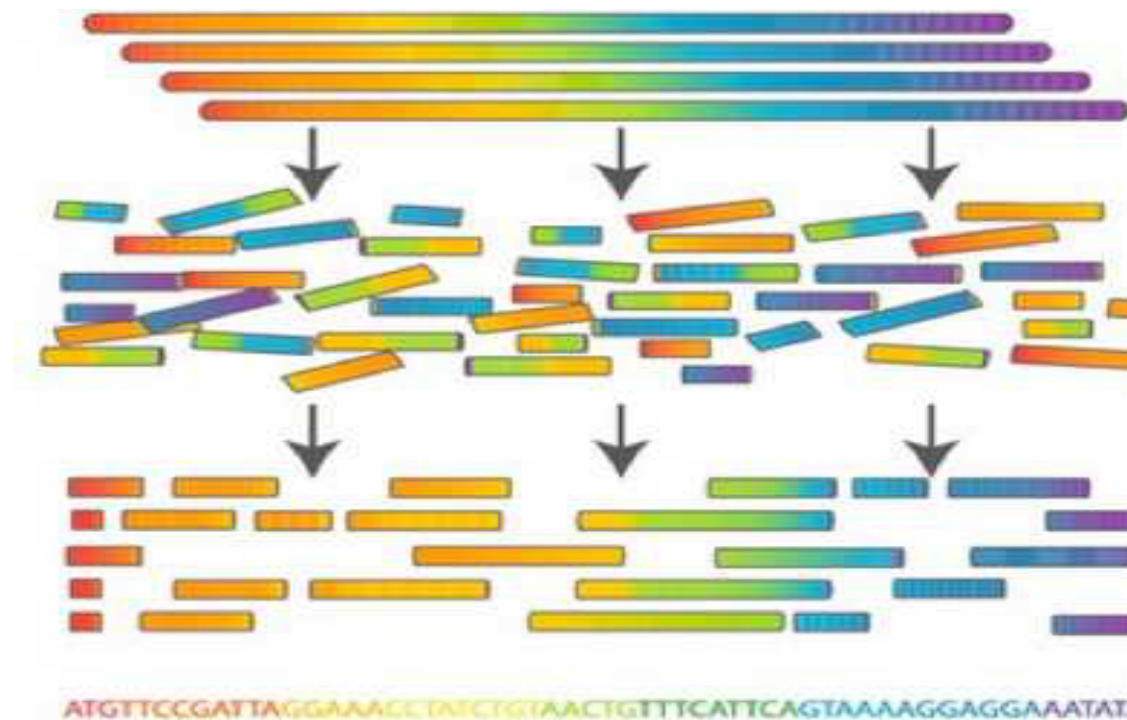
Les Biologistes
Médicaux

BIO MED *j* **2021**
LES JOURNÉES POUR L'AVENIR DE LA BIOLOGIE MÉDICALE

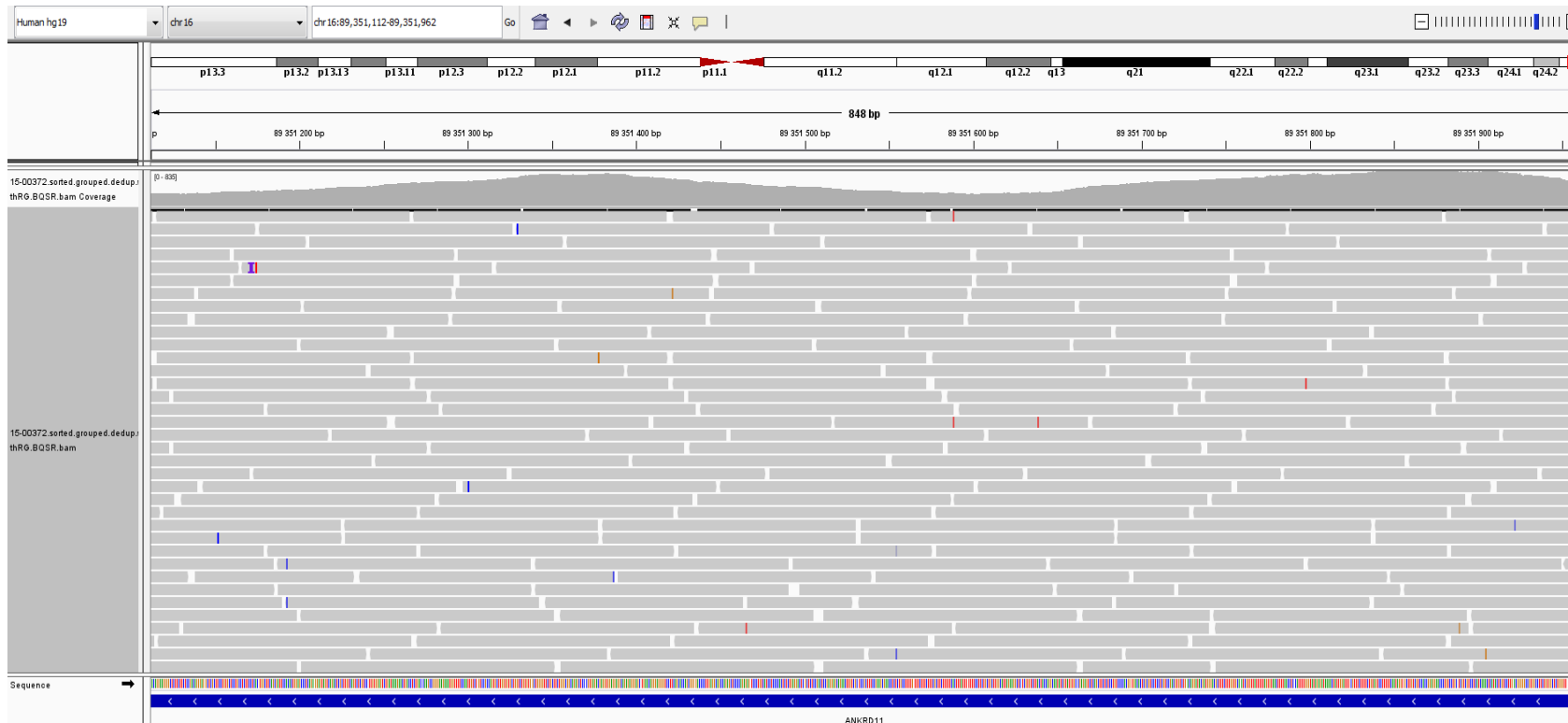


	Panel	Exome	Génome
Synopsis	Séquençage de quelques gènes à quelques centaines de gènes	Régions codantes des 19 000 gènes	Séquençage de tout le génome
Intérêt	Idéal si nombre de gènes impliqués faible et liste stable	Idéal si nombre de gènes impliqués important ou liste évolutive	Idéal dans les mêmes situations que l'exome
Exemple	Spicion de prédisposition au cancer du colon/polypeses	Déficiencie intellectuelle	Déficiencie intellectuelle
Avantages	<ul style="list-style-type: none"> • Cout • Peu de variants à analyser • Pas de découvertes fortuites 	<ul style="list-style-type: none"> • Rendement élevé • Possibilité de réanalyse et de méta-analyse des données • Possibilité d'identification de nouvelles causes génétiques 	<ul style="list-style-type: none"> • Idem exomes • Qualité des données un peu supérieure à l'exome • Accès à des types de variations supplémentaires
Limites	<ul style="list-style-type: none"> • Pas de possibilité de détecter des nouvelles causes génétiques • Nécessité de re-designer le panel en fonction de l'évolution des connaissances • Rendement potentiellement limité 	<ul style="list-style-type: none"> • Cout (+/-) • Découvertes fortuites possibles • Temps d'interprétation un peu plus long 	<ul style="list-style-type: none"> • Cout • Données informatiques très volumineuses

Séquençage short reads



Séquençage short reads

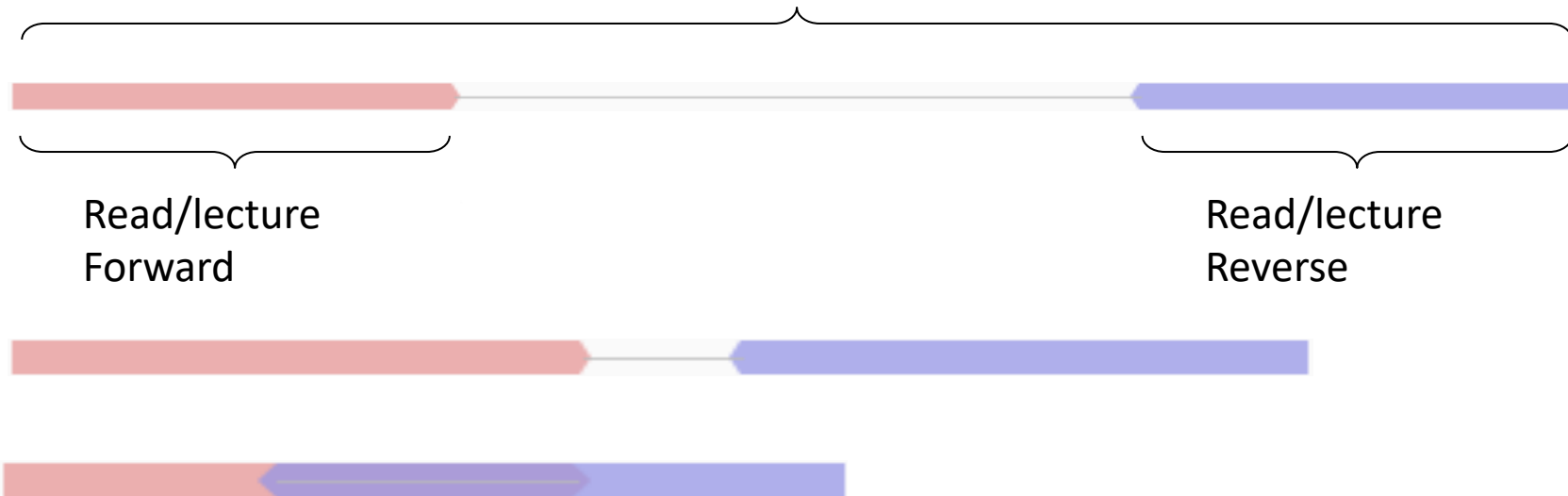


150 pb

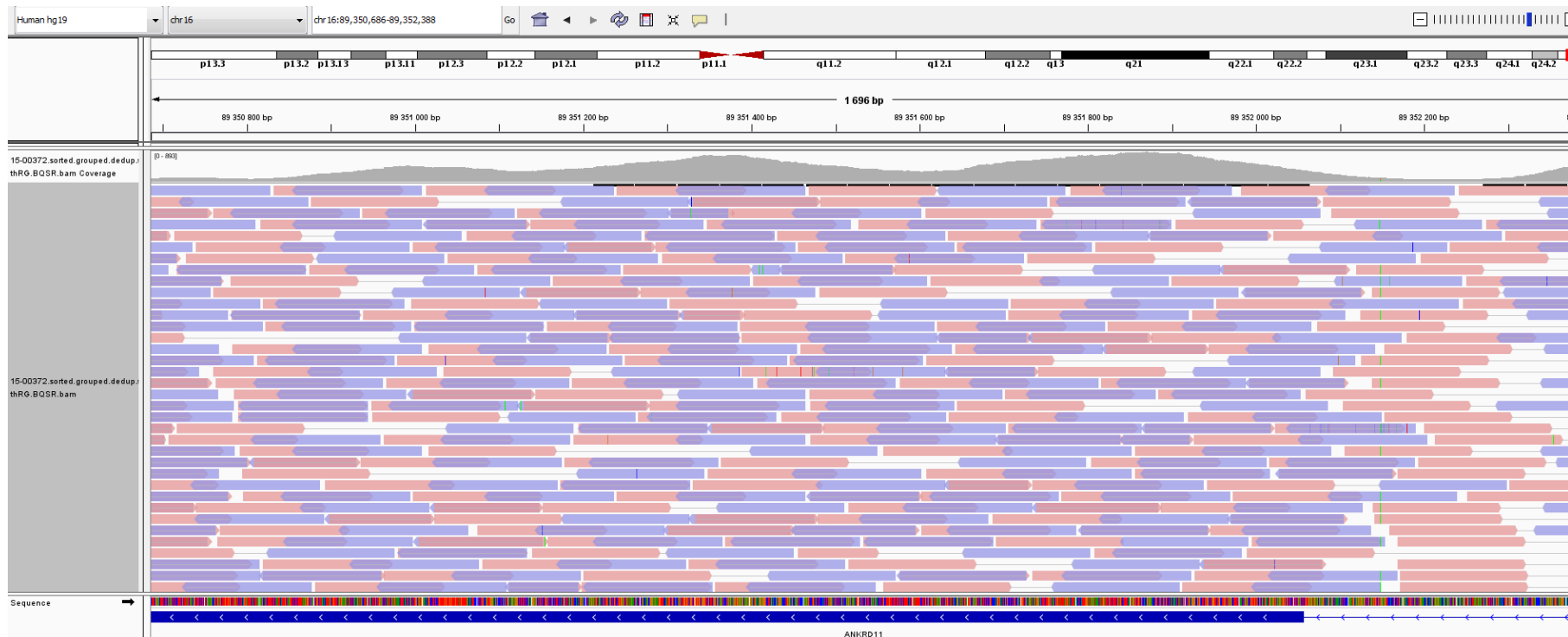
Séquençage pairé



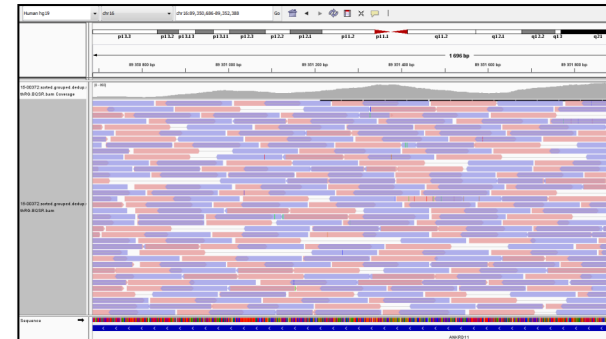
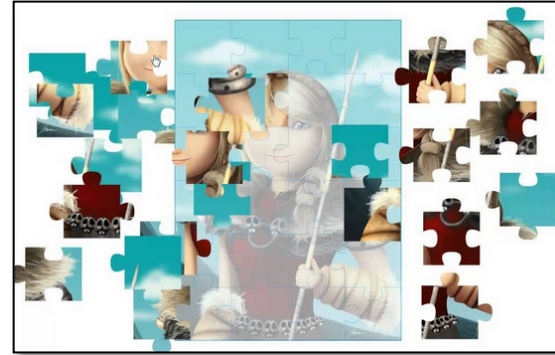
Molécule d'ADN de la librairie



Séquençage pairé



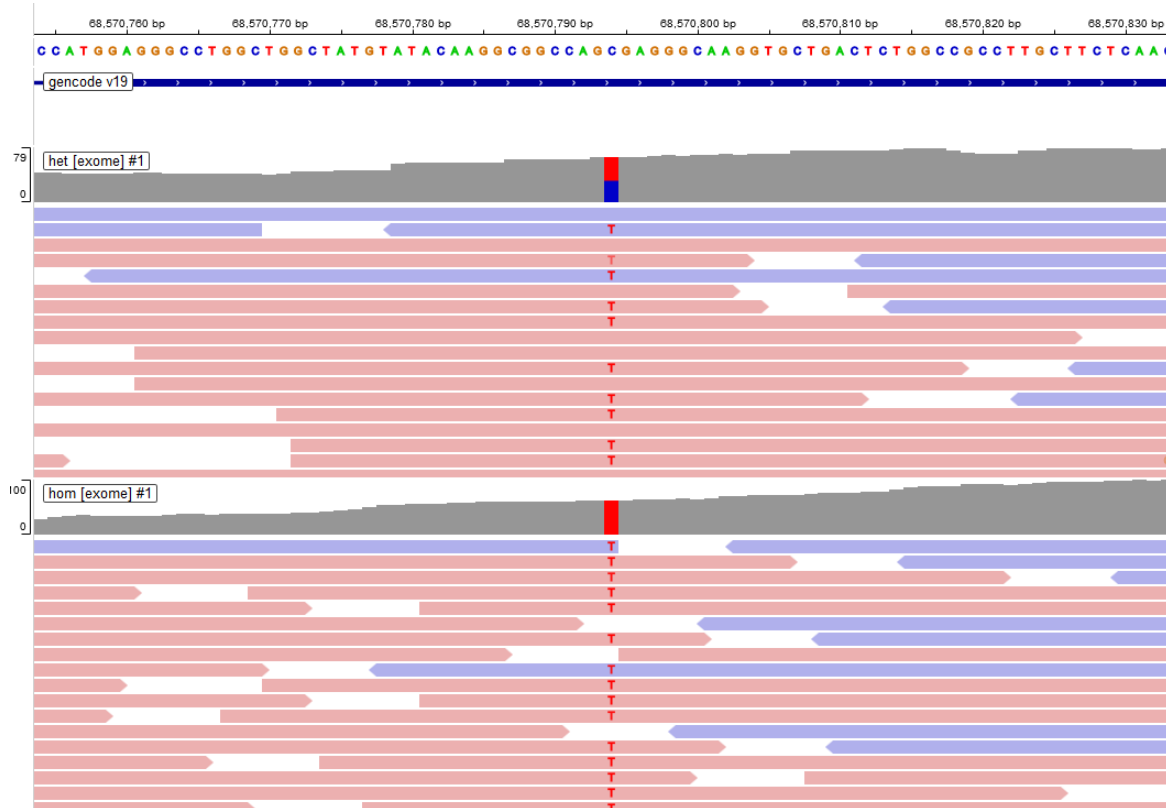
- Objectif :
 - Aligner les lectures courtes sur le génome de référence
- Difficultés
 - Autoriser les discordances (mutations +++)
 - Gérer les régions complexes
 - Gérer les conflits d'alignement entre les deux reads pairés
 - Etc...
- Produit un fichier d'alignement .bam
→



- Objectif
 - Faire la synthèse des différents reads à chaque locus
 - Détecter une discordance entre les alignements et la séquence de référence
 - Détecter le génotype (hétérozygote, homozygote)
- Produit un fichier de variants bruts:
 - Position sur le génome de référence
 - Allèle référence
 - Allèle alternatif
 - Qualité / génotype etc...

#CHROM	POS	REF	ALT	QUAL	INFO
20	14370	G	A	29	NS=3;DP=14;AF=0.5;DB;H2
20	17330	T	A	3	NS=3;DP=11;AF=0.017
20	1110696	A	T	67	NS=2;DP=10;AF=0.333,0.667;AA=T;DB

Variant calling



Hétérozygote

Homozygote

- Objectif
 - Associer des informations aux variations
 - Permettant par la suite de filtrer les variants et les interpréter
- Exemple d'annotations
 - Gène ?
 - Effet sur le gène ?
 - Fréquence en population générale ?
 - Gène connu en pathologie humaine ?
 - Variant connu chez des patients ?
 - Etc...
- Produit des fichiers de variants annotés

#CHROM	POS	REF	ALT	QUAL	INFO
20	14370	G	A	29	NS=3;DP=14;AF=0.5;DB;H2
20	17330	T	A	3	NS=3;DP=11;AF=0.017
20	1110696	A	T	67	NS=2;DP=10;AF=0.333,0.667;AA=T;DB



#	CHROM	POS	REF	ALT	QUAL	INFO	Gene	VariantType	Frequency	OMIM	BN	BS	EX	
1	chr1	509723	G	A	NA	NA	PLEKH1	c.1576G>A	p.Glu526Val	missense_variant	25	NA	0/1	
2	chr1	578817	T	G	NA	NA	AGRN	c.1583T>G	p.Val528Gly	missense_variant	NA	Myasthenic syndrome, congenital 8, with pre- and postsynaptic defects, 615120 (3), Autosomal recessive	NA	0/1
3	chr1	578818	T	G	NA	NA	AGRN	c.1584G>T	p.Val528Val	synonymous_variant	NA	Myasthenic syndrome, congenital 8, with pre- and postsynaptic defects, 615120 (3), Autosomal recessive	NA	0/1
4	chr1	1449727	A	C	NA	NA	TREM2	c.334T>G	p.Met110Ser	missense_variant	108	NA	0/1	
5	chr1	3347293	G	A	NA	NA	PRDM16	c.344G>A	p.Glu1148Lys	missense_variant	8	Left ventricular noncompaction 8, 615173 (1), Autosomal dominant; Cardiomyopathy, dilated, 111, 615173 (1), Autosomal dominant	Uncertain sig	0/1
6	chr1	6542703	C	T	NA	NA	TNFRSF25	c.237G>A	p.Glu790Glu	synonymous_variant	1101	NA	NA	0/1
7	chr1	6434188	C	T	NA	NA	NOL3	c.375G>A	p.Leu125Leu	synonymous_variant	562	NA	NA	0/1
8	chr1	2882424	T	C	NA	NA	PRR1	c.2431T>C	p.Leu812Pro	missense_variant	52	Delayed sleep phase syndrome, familial, 3, 616892 (1), Autosomal dominant	NA	0/1
9	chr1	9661120	A	G	NA	NA	TMEM201	c.766A>G	p.Asp255Ser	missense_variant	10	NA	NA	0/1
10	chr1	11813468	G	A	NA	NA	HNRNPCL2	c.405C>T	p.Pro135Pro	synonymous_variant	803	NA	NA	0/1
11	chr1	1732880	T	G	NA	NA	ATP13A2	c.543-12A>C		splice_region_variant	NA	Kufor-Rakeb syndrome, 606693 (3), Autosomal recessive; Spastic paraplegia 78, autosomal recessive	NA	0/1
12	chr1	12927423	C	T	NA	NA	PAD3	c.881C>T	p.Ala294Val	missense_variant	1793	Uncombable hair syndrome, 191480 (3), Autosomal recessive	Pathogenic	0/1
13	chr1	19615020	A	C	NA	NA	AKR2A	c.124T>G	p.Leu54Leu	synonymous_variant	754	NA	NA	0/1
14	chr1	19612051	C	G	NA	NA	AKR2A3	c.153G>C	p.Glu51Asp	missense_variant	383	NA	NA	0/1
15	chr1	19613133	C	G	NA	NA	AKR2A3	c.68_90delTTG	p.Met23fs	frameshift_variant	207	NA	NA	0/1
16	chr1	27676125	C	T	NA	NA	SYTL1	c.634-18C>T		splice_region_variant	923	NA	NA	0/1
17	chr1	32272749	C	T	NA	NA	SPOC1	c.118G>A	p.Gly396Ser	missense_variant	3	NA	NA	0/1
18	chr1	41456823	C	G	NA	NA	CTPS1	c.88-14C>G		splice_region_variant	NA	Immunodeficiency 24, 615897 (3), Autosomal recessive	NA	0/1
19	chr1	43777378	C	G	NA	NA	TIE1	c.1235C>G	p.Thr412Ser	missense_variant	NA	NA	NA	0/1
20	chr1	43885896	A	G	NA	NA	SZT2	c.1163A>G	p.Val388Arg	missense_variant	NA	Epileptic encephalopathy, early infantile, 18, 615476 (3), Autosomal recessive	NA	0/1
21	chr1	47903729	C	T	NA	NA	FOXO2	c.172C>T	p.Pro58Ser	missense_variant	NA	NA	NA	0/1
22	chr1	46072712	G	A	NA	NA	LEP	c.1803G>A	p.Arg612His	missense_variant	75	Obesity, morbid, due to leptin receptor deficiency, 614963 (3), Autosomal recessive	Likely patho	0/1
23	chr1	78438040	C	T	NA	NA	FUBP1	c.549G>A	p.Pro183Pro	synonymous_variant	5	NA	NA	0/1
24	chr1	89416744	A	C	NA	NA	CCBL2	c.554-2T>G		splice_donor_variant	78	NA	NA	0/1
25	chr1	89491117	A	G	NA	NA	RRM1	c.392T>C	p.Asp131Asp	synonymous_variant	20	NA	NA	0/1
26	chr1	94514477	G	A	NA	NA	ARCA4	c.768G>C	p.Ala257Thr	missense_variant	368	Retinal dystrophy, early-onset severe, 248200 (3), Autosomal recessive; Stargardt disease 1, 248200 (3), Autosomal recessive	Conflicting	0/1
27	chr1	94528736	T	C	NA	NA	ARCA4	c.1692A>G	p.Pro564Pro	synonymous_variant	59	Retinal dystrophy, early-onset severe, 248200 (3), Autosomal recessive; Stargardt disease 1, 248200 (3), Autosomal recessive	Conflicting	0/1
28	chr1	101005425	G	A	NA	NA	GPR88	c.903G>A	p.Val303Val	synonymous_variant	492	Chorea, childhood-onset, with psychomotor retardation, 616939 (1), Autosomal recessive	Uncertain sig	0/1
29	chr1	10928451	G	C	NA	NA	FNDCT	c.936G>C	p.Leu312Leu	synonymous_variant	562	NA	NA	0/1
30	chr1	10928457	C	A	NA	NA	FNDCT	c.942C>A	p.Asp314Glu	missense_variant	NA	NA	NA	0/1
31	chr1	10928458	T	A	NA	NA	FNDCT	c.943T>A	p.Tyr313Asp	missense_variant	NA	NA	NA	0/1
32	chr1	10928460	C	G	NA	NA	FNDCT	c.945_946ins	p.Tyr313fs	frameshift_variant	NA	NA	NA	0/1
33	chr1	10928462	A	T	NA	NA	FNDCT	c.949_953del	p.Val317fs	frameshift_variant	NA	NA	NA	0/1
34	chr1	10928470	T	A	NA	NA	FNDCT	c.953T>A	p.Phe319Ile	missense_variant	60	NA	NA	0/1
35	chr1	10928471	T	G	NA	NA	FNDCT	c.957_960del	p.Phe319fs	frameshift_variant	NA	NA	NA	0/1
36	chr1	10928475	G	A	NA	NA	FNDCT	c.962_963ins	p.Ser320fs	frameshift_variant	NA	NA	NA	0/1
37	chr1	109734331	G	C	NA	NA	KIAA1324	c.1546-17G>C		splice_region_variant	92	NA	NA	0/1

Variants annotés



	K	N	P	Q	R	AO	BN	BS	BX
1	ID	Gene	BaseChange	AAChange	VariantType	Frequence	OMIM	Clinvar	Genotype
2	chr1 909723 G A	PLEKHN1	c.1576G>A	p.Glu526Lys	missense_variant	25	NA	NA	0/1
3	chr1 978817 T G	AGRN	c.15832T>G	p.Val528Gly	missense_variant	NA	Myasthenic syndrome, congenital, 8, with pre- and postsynaptic defects, 615120 (3), Autosomal recessive	NA	0/1
4	chr1 978818 G T	AGRN	c.1584G>T	p.Val528Val	synonymous_variant	NA	Myasthenic syndrome, congenital, 8, with pre- and postsynaptic defects, 615120 (3), Autosomal recessive	NA	0/1
5	chr1 1849727 A C	TMEM52	c.314T>G	p.Met105Arg	missense_variant	108	NA	NA	0/1
6	chr1 3347593 G A	PRDM16	c.3442G>A	p.Glu1148Lys	missense_variant	8	Left ventricular noncompaction 8, 615373 (3), Autosomal dominant; Cardiomyopathy, dilated, 11L, 615373 (3), Autosomal dominant	Uncertain significance	0/1
7	chr1 6524703 C T	TNFRSF25	c.237G>A	p.Glu79Glu	synonymous_variant	1101	NA	NA	0/1
8	chr1 6614188 C T	NOL9	c.375G>A	p.Leu125Leu	synonymous_variant	569	NA	NA	0/1
9	chr1 7887424 T C	PER3	c.2435T>C	p.Leu812Pro	missense_variant	57	?Advanced sleep phase syndrome, familial, 3, 616882 (3), Autosomal dominant	Likely benign	0/1
10	chr1 9661320 A G	TMEM201	c.764A>G	p.Asn255Ser	missense_variant	10	NA	NA	0/1
11	chr1 13183468 G A	HNRNPCL2	c.405C>T	p.Pro135Pro	synonymous_variant	803	NA	NA	0/1
12	chr1 17328880 T G	ATP13A2	c.543-12A>C		splice_region_variant	NA	Kufor-Rakeb syndrome, 606693 (3), Autosomal recessive; Spastic paraplegia 78, autosomal recessive, 606693 (3), Autosomal recessive	NA	0/1
13	chr1 17597423 C T	PADI3	c.881C>T	p.Ala294Val	missense_variant	1703	Uncombable hair syndrome, 191480 (3), Autosomal recessive	Pathogenic	0/1
14	chr1 19615030 A C	AKR7A3	c.174T>G	p.Leu58Leu	synonymous_variant	754	NA	NA	0/1
15	chr1 19615051 C G	AKR7A3	c.153G>C	p.Glu51Asp	missense_variant	385	NA	NA	0/1
16	chr1 19615113 CTGC	AKR7A3	c.68_90delTG	p.Met23fs	frameshift_variant	207	NA	NA	0/1
17	chr1 27676125 C T	SYTL1	c.634-18C>T		splice_region_variant	923	NA	NA	0/1
18	chr1 32279749 C T	SPOCD1	c.1186G>A	p.Gly396Ser	missense_variant	3	NA	NA	0/1
19	chr1 41456823 C G	CTPS1	c.88-14C>G		splice_region_variant	NA	Immunodeficiency 24, 615897 (3), Autosomal recessive	NA	0/1
20	chr1 43777378 C G	TIE1	c.1235C>G	p.Thr412Ser	missense_variant	NA	NA	NA	0/1
21	chr1 43885896 A G	SZT2	c.1163A>G	p.Lys388Arg	missense_variant	NA	Epileptic encephalopathy, early infantile, 18, 615476 (3), Autosomal recessive	NA	0/1
22	chr1 47903979 C T	FOXO2	c.172C>T	p.Pro58Ser	missense_variant	NA	NA	NA	0/1
23	chr1 66075712 G A	LEPR	c.1835G>A	p.Arg612His	missense_variant	95	Obesity, morbid, due to leptin receptor deficiency, 614963 (3), Autosomal recessive	Likely pathogenic	0/1
24	chr1 78430840 C T	FUBP1	c.549G>A	p.Pro183Pro	synonymous_variant	5	NA	NA	0/1
25	chr1 89418744 A C	CCBL2	c.954+2T>G		splice_donor_variant	78	NA	NA	0/1
26	chr1 89449117 A G	RBMXL1	c.393T>C	p.Asp131Asp	synonymous_variant	20	NA	NA	0/1
27	chr1 94514477 G A	ABCA4	c.2690C>T	p.Thr897Ile	missense_variant	308	Retinal dystrophy, early-onset severe, 248200 (3), Autosomal recessive; Stargardt disease 1, 248200 (3), Autosomal recessive	Conflicting interpretations of pathogenicity	0/1
28	chr1 94528736 T C	ABCA4	c.1692A>G	p.Pro564Pro	synonymous_variant	59	Retinal dystrophy, early-onset severe, 248200 (3), Autosomal recessive; Stargardt disease 1, 248200 (3), Autosomal recessive	Uncertain significance	0/1
29	chr1 101005425 G A	GPR88	c.903G>A	p.Val301Val	synonymous_variant	492	?Chorea, childhood-onset, with psychomotor retardation, 616939 (3), Autosomal recessive	NA	0/1
30	chr1 109268451 G C	FNDCT	c.936G>C	p.Leu312Leu	synonymous_variant	562	NA	NA	0/1
31	chr1 109268457 C A	FNDCT	c.942C>A	p.Asp314Glu	missense_variant	NA	NA	NA	0/1
32	chr1 109268458 T A	FNDCT	c.943T>A	p.Tyr315Asn	missense_variant	NA	NA	NA	0/1
33	chr1 109268460 C C	FNDCT	c.945_946ins	p.Tyr316fs	frameshift_variant	NA	NA	NA	0/1
34	chr1 109268462 ATG	FNDCT	c.949_953del	p.Val317fs	frameshift_variant	NA	NA	NA	0/1
35	chr1 109268470 T A	FNDCT	c.955T>A	p.Phe319Ile	missense_variant	60	NA	NA	0/1
36	chr1 109268471 TTG	FNDCT	c.957_960del	p.Phe319fs	frameshift_variant	NA	NA	NA	0/1
37	chr1 109268475 G G	FNDCT	c.962_963ins	p.Ser322fs	frameshift_variant	NA	NA	NA	0/1
38	chr1 109734331 G C	KIAA1324	c.1546-17G>C		splice_region_variant	92	NA	NA	0/1

- Objectif :
 - Examiner les variations détectées chez le patient
 - Identifier si l'une (ou quelques unes) est responsable du phénotype du patient
- Éléments pris en compte
 - Spécifiques du gène
 - Spécifiques de la variation
 - Spécifiques de la variation dans ce patient/cette famille

Exemple d'interprétation



Une patiente de 7 ans avec déficience intellectuelle et autisme sévère
Exome : extrait du fichier de variants :

ID	Gene	BaseChange	AACChange	VariantType	Frequence gnomAD	OMIM_phenotype 08102019
chr1_978628_C T	AGRN	c.1394C>T	p.Pro465Leu	missense_variant	133	Myasthenic syndrome, congenital, 8, with pre- and postsynaptic defects, 615120 (3), Autosomal recessive
chr2_27668295_G A	IFT172	c.4936C>T	p.Arg1646*	stop_gained	3	Retinitis pigmentosa 71, 616394 (3), Autosomal recessive
chr3_9776178_G T	BRPF1	c.354G>T	p.Val118Val	synonymous_variant	244	NA
chr5_60822115_C T	ZSWIM6	c.1729C>T	p.Arg577Cys	missense_variant	450	Acromelic frontonasal dysostosis, 603671 (3), Autosomal dominant
chr6_7585969_C T	DSP	c.6677C>T	p.Ser2226Phe	missense_variant	NA	Arrhythmogenic right ventricular dysplasia 8, 607450 (3), Autosomal dominant
chrX_153296777_G A	MECP2	c.223C>T	p.Arg75*	stop_gained	NA	Mental retardation, X linked, syndromic 13, 300055 (3), X linked recessive; Rett syndrome, 312750 (3), X linked dominant